

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



# УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



№1  
—  
2023



### 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 17.03.2023.  
Дата выхода в свет 5.04.2023.

Формат 60×84 1/8.  
Усл. печ. л. 19,6. Тираж 500 экз.  
Заказ № 5 /

# УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 1

2023

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, 2023

\* 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  
№ ФЦ77-77594, 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, Ulyanovskaya oblast', Ulyanovsk,  
Naberezhnaya reki Sv'yagi 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, Ulyanovskaya oblast', Ulyanovsk,  
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 17.03.2023.  
Date of the press 5.04.2023.

Format 60×84 1/8.  
Print. page 19,6.  
Circulation is 500 copies.  
Order No. 5 /

# ULYANOVSK MEDICO-BIOLOGICAL JOURNAL

**№ 1**  
**2023**

**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. Kamyshchev (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>   |
| Рогозина Л.А., Давыдкин И.Л., Данилова О.Е., Фатенков О.В., Гиматдинова Г.Р., Хайретдинов Р.К.<br>АТИПИЧНЫЙ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ.....                                                                                                                                                                                                    | 6          |
| Иевлев Е.Н., Казакова И.А., Руденко И.Б., Шамова Л.Л.<br>АНЕМИЯ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЦА<br>У ПАЦИЕНТОВ НА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ.....                                                                                                                                                                                                       | 14         |
| Воронина Н.В., Гельмутдинов Д.Д., Лемешенко О.В.<br>ВЛИЯНИЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ (ДИКЛОФЕНАКА,<br>ЦЕЛЕКОКСИБА, НИМЕСУЛИДА, ДИАЦЕРЕИНА) НА РЕНАЛЬНЫЙ ТРАНСПОРТ МОЧЕВОЙ<br>КИСЛОТЫ У БОЛЬНЫХ ОКСАЛАТНОЙ НЕФРОПАТИЕЙ С СОПУТСТВУЮЩИМ ГОНАРТРИТОМ.....                                                                                               | 27         |
| Шутов А.М., Ефремова Е.В., Мензоров М.В.<br>ПОЧЕЧНЫЙ КОНТИНУУМ: ПРОБЛЕМЫ КЛАССИФИКАЦИИ .....                                                                                                                                                                                                                                                                              | 43         |
| Павлов Ч.С., Туранкова Т.А., Варганова Д.Л.<br>ПРИМЕНЕНИЕ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ДОСТАВКЕ СИЛИБИНА В ПЕЧЕНЬ<br>У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ .....                                                                                                                                                                                              | 50         |
| Машина М.В., Нестеров А.С., Белова Л.А.<br>ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА АВТОНОМНОЙ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕВРОПАТИИ<br>У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ .....                                                                                                                                                                                                                                     | 63         |
| Кит О.И., Франциянц Е.М., Харгазев Д.А., Сурикова Е.И., Горошинская И.А.,<br>Бандовкина В.А., Черярина Н.Д., Шихлярова А.И., Погорелова Ю.А., Айрапетова Т.Г.,<br>Лазутин Ю.Н., Милакин А.Г., Лейман И.А., Статешный О.Н.<br>УРОВЕНЬ ЭНДОТЕЛИНА-1 В КРОВИ И ТКАНИ ЛЕГКОГО У БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ<br>РАКОМ ЛЕГКОГО, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ..... | 74         |
| Кузнецова Р.С.<br>АНАЛИЗ ИЗБЫТОЧНОЙ СМЕРТНОСТИ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19<br>НА ПРИМЕРЕ САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ .....                                                                                                                                                                                                                                                           | 91         |
| <b>БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ .....</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>104</b> |
| Бурых Э.А., Паршукова О.И.<br>ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ИНДИКАТОРЫ СТРЕСС-РЕАКЦИИ<br>ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА В ДИНАМИКЕ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ.....                                                                                                                                                                                                                    | 104        |
| Матвиенко В.В., Абдумаликова И.А., Шидаков Ю.Х.-М., Маргарян А.В., Захарчук О.В.,<br>Истомина О.Ф., Шидин В.А., Тулекеев Т.М.<br>РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ КОМПОНЕНТОВ АЭРОГЕМАТИЧЕСКОГО БАРЬЕРА ЛЕГКИХ<br>В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОГОРЬЯ .....                                                                                                                                             | 114        |
| Иванов А.Б., Борукаева И.Х., Абазова З.Х., Мисирова И.А., Бижоева Л.К., Лигидова Д.Р.<br>ПРИМЕНЕНИЕ ИНТЕРВАЛЬНОЙ ГИПОКСИТЕРАПИИ В РЕЖИМЕ ГИПОКСИ-ГИПЕРОКСИИ<br>В РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ<br>COVID-19 .....                                                                                                                        | 125        |
| Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Зиматкин С.М., Островская О.Б., Смирнов В.Ю.,<br>Носович М.А., Храповицкая К.А.<br>ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ НЕЙРОНОВ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА<br>КРЫС С ЧАСТИЧНОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ .....                                                                                                                                      | 137        |
| Юрова Е.В., Погодина Е.С., Расторгуева Е.В., Белобородов Е.А., Сугак Д.Е., Фомин А.Н., Саенко Ю.В.<br>РОЛЬ НАТРИЕВЫХ КАНАЛОВ В МЕХАНИЗМЕ РАЗВИТИЯ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В МОДЕЛИ<br>ИШЕМИИ/РЕПЕРФУЗИИ .....                                                                                                                                                               | 145        |
| Паршукова О.И., Потолицына Н.Н., Иванкова Ж.Е., Алисултанова Н.Ж.,<br>Вахнина Н.А., Каликова Л.Б., Третьякова А.М., Черных А.А., Шадрин В.Д., Бойко Е.Р.<br>МОНООКСИД АЗОТА В ПЛАЗМЕ КРОВИ КРЫС ЛИНИИ «ВИСТЕР» ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ<br>ВВЕДЕНИИ ВИТАМИНА D3 .....                                                                                                              | 155        |

# CONTENTS

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>CLINICAL MEDICINE .....</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>6</b>   |
| <b>Rogozina L.A., Davydkin I.L., Danilova O.E., Fatenkov O.V., Gimatdinova G.R., Khayretdinov R.K.</b><br>ATYPICAL HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME: A CASE STUDY.....                                                                                                                                                                                                        | 6          |
| <b>Ievlev E.N., Kazakova I.A., Rudenko I.B., Shamova L.L.</b><br>ANEMIA AND STRUCTURAL AND FUNCTIONAL HEART CONDITIONS<br>IN PATIENTS UNDERGOING RENAL REPLACEMENT THERAPY.....                                                                                                                                                                                        | 14         |
| <b>Voronina N.V., Gel'mutdinov D.D., Lemeshchenko O.V.</b><br>EFFECT OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS (DICLOFENAC, CELECOXIB,<br>NIMESULIDE, DIACEREIN) ON RENAL TRANSPORT OF URIC ACID IN PATIENTS<br>WITH OXALATE NEPHROPATHY AND CONCOMITANT GONARTHROSIS.....                                                                                              | 27         |
| <b>Shutov A.M., Efremova E.V., Menzorov M.V.</b><br>RENAL CONTINUUM: CLASSIFICATION PROBLEMS.....                                                                                                                                                                                                                                                                      | 43         |
| <b>Pavlov Ch.S., Turankova T.A., Varganova D.L.</b><br>LIPOSOMAL TECHNOLOGIES FOR SILYBIN DELIVERY TO THE LIVER I<br>N PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE.....                                                                                                                                                                                            | 50         |
| <b>Mashina M.V., Nesterov A.S., Belova L.A.</b><br>PATHOGENESIS OF AUTONOMIC AND PERIPHERAL NEUROPATHY<br>IN PATIENTS WITH PSORIASIS .....                                                                                                                                                                                                                             | 63         |
| <b>Kit O.I., Frantsiyants E.M., Kharagezov D.A., Surikova E.I., Goroshinskaya I.A., Bandovkina V.A.,<br/>Cheryarina N.D., Shikhlyarova A.I., Pogorelova Yu.A., Ayrapetova T.G., Lazutin Yu.N.,<br/>Milakin A.G., Leyman I.A., Stateshnyy O.N.</b><br>ENDOTHELIN-1 LEVEL IN BLOOD AND LUNG TISSUE IN POST-COVID-19 PATIENTS<br>WITH NON-SMALL CELL LUNG CARCINOMA ..... | 74         |
| <b>Kuznetsova R.S.</b><br>EXCESS MORTALITY IN SAMARA REGION DURING COVID-19 PANDEMIC .....                                                                                                                                                                                                                                                                             | 91         |
| <b>BIOLOGICAL SCIENCES .....</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>104</b> |
| <b>Burykh E.A., Parshukova O.I.</b><br>PHYSIOLOGICAL AND BIOCHEMICAL PARAMETERS OF NORMOBARIC HYPOXIA STRESS<br>IN HUMANS .....                                                                                                                                                                                                                                        | 104        |
| <b>Matvienko V.V., Abdumalikova I.A., Shidakov Yu.Kh.-M., Margaryan A.V., Zakharchuk O.V.,<br/>Istomina O.F., Shidin V.A., Tulekeev T.M.</b><br>REMODELING OF THE AERO-HEMATIC LUNG BARRIER COMPONENTS UNDER HIGH ALTITUDES .....                                                                                                                                      | 114        |
| <b>Ivanov A.B., Borukaeva I.Kh., Abazova Z.Kh., Misirova I.A., Bizhova L.K., Ligidova D.R.</b><br>INTERVAL HYPOXIC HYPEROXIC TREATMENT IN THE REHABILITATION<br>OF POST-COVID-19 PATIENTS.....                                                                                                                                                                         | 125        |
| <b>Bon' E.I., Maksimovich N.E., Zimatkin S.M., Ostrovskaya O.B., Smirnov V.Yu., Nosovich M.A.,<br/>Khrapovitskaya K.A.</b><br>CHANGES IN THE CEREBRAL CORTEX NEURON ULTRASTRUCTURE<br>IN RATS WITH PARTIAL CEREBRAL ISCHEMIA.....                                                                                                                                      | 137        |
| <b>Yurova E.V., Pogodina E.S., Rastorgueva E.V., Beloborodov E.A., Sugak D.E.,<br/>Fomin A.N., Saenko Yu.V.</b><br>ROLE OF SODIUM CHANNELS IN THE DEVELOPMENT OF OXIDATIVE STRESS<br>IN ISCHEMIA/REPERFUSION MODEL .....                                                                                                                                               | 145        |
| <b>Parshukova O.I., Potolitsyna N.N., Ivankova Zh.E., Alisultanova N.Zh., Vakhnina N.A.,<br/>Kalikova L.B., Tret'yakova A.M., Chernykh A.A., Shadrina V.D., Boyko E.R.</b><br>NITRIC OXIDE IN BLOOD PLASMA OF WISTAR RATS RECEIVING VITAMIN D3.....                                                                                                                    | 155        |

# КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616-005.6.616.151.294+616.61-008.64

DOI 10.34014/2227-1848-2023-1-6-13

## АТИПИЧНЫЙ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Л.А. Рогозина, И.Л. Давыдкин, О.Е. Данилова, О.В. Фатенков,  
Г.Р. Гиматдинова, Р.К. Хайретдинов

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
г. Самара, Россия

*Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – это системное заболевание из группы тромботических микроангиопатий (ТМА), в основе которого лежит неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента наследственной или приобретенной природы, приводящая к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла. Хроническая активация альтернативного пути комплемента приводит к повреждению эндотелиальных клеток, эритроцитов и тромбоцитов и, как следствие, к тромботической микроангиопатии и системному мультиорганному поражению. В настоящее время почти в половине случаев триггер аГУС выявить не удастся. В лечении с целью купирования симптомов в качестве препаратов первой линии применяются свежемороженая плазма (СЗП), что позволяет устранить дефицит собственных белков – фактора комплемента Н и I (CFH и CFI), мембранного кофакторного протеина (MCP), и комплекс стабильных и лабильных белков – факторов гемостаза, что позволяет остановить тромбообразование в микроциркуляторном русле. Применение СЗП является подготовительным этапом перед антикомплемментарной терапией. Прогноз заболевания всегда серьезный и ассоциирован с тяжелыми осложнениями и высокой смертностью. Не менее чем у 6 % пациентов развивается полиорганная недостаточность с признаками генерализованной ТМА, поражением ЦНС, органов ЖКТ, легких и, безусловно, почек. Представлено собственное клиническое наблюдение больной и аГУС.*

**Ключевые слова:** тромботическая микроангиопатия, атипичный гемолитико-уремический синдром, ADAMTS-13, комплемент.

В настоящее время тромботическая микроангиопатия (ТМА) включает в себя большую многообразную группу состояний, для которой характерна общая гистологическая картина, но разные механизмы развития [1, 2]. В основе ТМА лежат образование тромбов и эндотелиальные повреждения, приводящие к тяжелым органным повреждениям, главным образом – к почечной недостаточности с тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией (МАГА) [3–8]. Генетический дефект металлопротеазы (ADAMTS-13), расщепляющей фактор Виллебранда, из-за сниженной активности способствует образова-

нию микротромбов [9]. Вследствие массивного тромбообразования потребляется большое количество тромбоцитов, что обуславливает их количественное уменьшение, в результате распространенный процесс в микроциркуляторном русле приводит к массивному ишемическому повреждению различных органов: сердца, почек, желудочно-кишечного тракта [10].

С течением времени все больше расширяется список возможных этиологических факторов, приводящих к неконтролируемой активации комплемента в альтернативном пути. Сегодня накоплено достаточно данных о взаимосвязи новой коронавирусной инфекции

(COVID-19) и тромботической микроангиопатии [11, 12]. Учитывая механизмы повреждения микрососудистого русла, особенно важно своевременно диагностировать ТМА и провести патогенетическое лечение, что, однако, затруднено, так как требуются глубокий клинико-лабораторный анализ, а также контроль ряда генетических факторов.

В данной статье мы представляем клинический случай атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС) у пациентки, получавшей терапию препаратом «Экулизумаб» в условиях нефрологического отделения Клиник СамГМУ.

**Описание клинического случая.** Пациентка Б., 49 лет, жительница Самарской области. С 10-х чисел июля 2020 г. стала отмечать нарастающую одышку на фоне лихорадки в течение 8 дней до 37,8–39,5 °С. При госпитализации в инфекционную клинику диагностирована коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19, с поражением 30 % легких. Подтверждение ПЦР-диагностикой не получено, вирус не идентифицирован. Дальнейшее лечение получала в терапевтическом отделении Чапаевской ЦРБ, где находилась с диагнозом «внебольничная двусторонняя бактериально-вирусная пневмония средней степени тяжести, дыхательная недостаточность 1 степени», откуда выписана через 7 дней для прохождения амбулаторного лечения.

В течение последующих 24 дней после выписки из стационара наблюдались жалобы на выраженную слабость, мучительную тошноту, многократную рвоту желчью, боль в животе, преимущественно в правом подреберье, жидкий стул до 5–7 раз в сут. В анализах крови сохранялся лейкоцитоз ( $(11 \dots 17) \times 10^9/\text{л}$ ), в биохимическом анализе крови впервые выявлены повышение креатинина (224 мкмоль/л), увеличение мочевины (13,1 ммоль/л).

С подозрением на обострение хронического панкреатита пациентка доставлена в хирургическое отделение. В связи с диагностированным острым повреждением почек (олигурия, креатинин сыворотки крови 644 мкмоль/л) на фоне снижения количества тромбоцитов ( $32 \times 10^9/\text{л}$ ) 03.09.2020 переведена в нефрологическое отделение Клиник СамГМУ.

При поступлении состояние пациентки соответствовало средней степени тяжести. В сознании. Кожный покров бледный, отеки нижних конечностей, передней брюшной стенки, в легких с обеих сторон – влажные хрипы в нижних отделах, частота дыхания – 21 в 1 мин, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 102 уд./мин, АД – 150/120 мм рт. ст. При обследовании отмечена быстро нарастающая анемия (гемоглобин 93–67 г/л), тромбоцитопения ( $32 \times 10^9/\text{л}$ ), в биохимическом анализе крови – повышение креатинина (644 мкмоль/л), уровни трансаминаз были в пределах нормы (АСТ 12 ЕД/л, АЛТ 34 ЕД/л), гипокалиемия (2,7 ммоль/л), гипонатриемия (132 ммоль/л). В общем анализе мочи – протеинурия (5,0 г/л), микрогематурия. Тяжесть состояния определялась выраженной анемией, тромбоцитопенией, острым повреждением почек, что потребовало начала заместительной почечной терапии сеансами продленной вено-венозной гемодиализации (ПВВГДФ).

В течение последующих дней наблюдалась трудно корригируемая артериальная гипертензия (АД 190/100 мм рт. ст.). Сочетание тромбоцитопении и анемии позволило заподозрить тромботическую микроангиопатию, что потребовало проведения некоторых анализов, показавших следующие результаты: проба Кумбса – негативная, шизоциты в крови – 17 %, резкое снижение концентрации гемоглобина до 0,11 г/дл (норма 2–14 г/дл), ЛДГ – 1050 ЕД/л (норма 240–480 ЕД/л). При дополнительном обследовании были выявлены диффузные изменения почек с увеличением размеров с обеих сторон (справа 120×62 мм, слева 122×66 мм). С учетом развития полиорганной недостаточности у пациентки с признаками микроангиопатического гемолиза и тромбоцитопении была констатирована тромботическая микроангиопатия. В целях исключения вторичной ТМА проводилась дифференциальная диагностика системной красной волчанки (СКВ), антифосфолипидного синдрома (АФС) (первичного и вторичного), ВИЧ-инфекции, онкопатологии и ДВС-синдрома (по шкале ISTH явного ДВС-синдрома набрано 3 балла). Сходные клинико-лабораторные проявления первичных форм ТМА по-

требовали исключения тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), для чего проведено исследование на ADAMTS-13, уровень которой составил 13–49 % (референсные значения 93–113 %), что в итоге позволило диагностировать аГУС. Еще одним доводом в пользу развития комплементопосредованной ТМА послужила выявленная гипокомплементемия – снижение концентрации С3-компонента комплемента до 0,55 г/л (норма 0,9–1,8 г/л), что свидетельствует о его повышенном потреблении. Генетический анализ выявил наличие антител к фактору Н (17,8 AU/ml), что дало основание подтвердить наличие атипичного гемолитико-уремического синдрома. К сеансам ПВВГДФ, трансфузиям отмытых эритроцитов (11 сеансов гемотрансфузий), ан-

тибактериальной и дезинтоксикационной терапии с 03.09.2020 по 12.09.2020 добавили лечение свежзамороженной плазмой (СЗП) в режиме плазмообмена № 2 из расчета 80 мл на 1 кг веса с последующими инфузиями СЗП до 12-го дня госпитализации, с 06.09.2020 был добавлен гепарин 5000 ЕД подкожно 3 раза в день. Для лечения артериальной гипертензии использовались ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, антагонисты кальция.

На 12-е сут после начала лечения появилась тенденция к незначительному улучшению: рост числа тромбоцитов в крови до  $96 \times 10^9/\text{л}$ , увеличение диуреза (2,5 л/сут), снижение ЛДГ до 690 МЕ/л на фоне снижения уровня креатинина сыворотки в крови до 240 мкмоль/л (рис. 1).

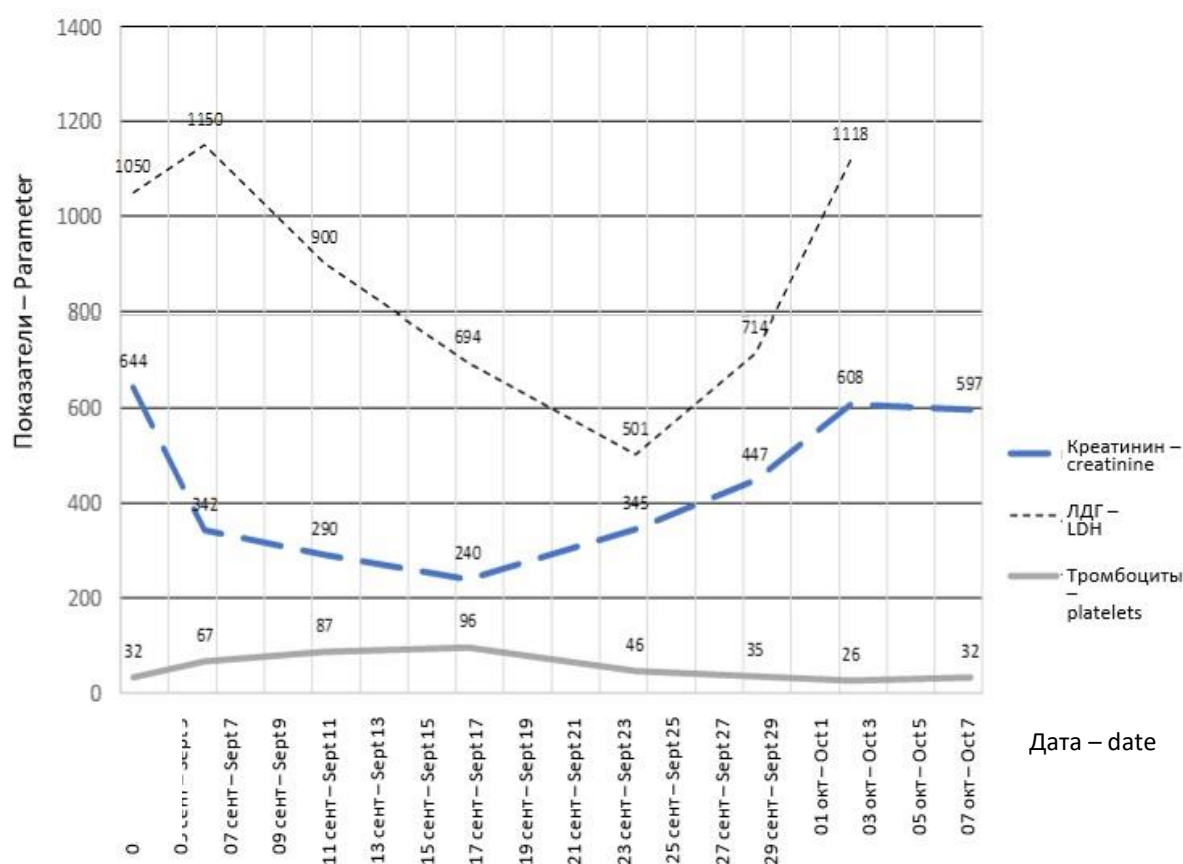


Рис. 1. Динамика уровня креатинина, ЛДГ, тромбоцитов при госпитализации

Fig. 1. Changes in creatinine, LDH, and platelet levels on hospital admission

К 16-му дню госпитализации получено экспертное заключение из ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. М.И. Сеченова Минздрава Рос-

сии, завизированное профессором С.В. Моисевым, профессором Н.Л. Козловской, доцентом Ю.М. Коротчаевой, где учтены осо-

бенности клинико-лабораторной картины, включающие дебют после перенесенной пневмонии, предположительно вирусной этиологии, наличие полиорганной недостаточности, показатель ADAMS-13 (13–49 %), что подтвердило диагноз атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС) и позволило включить пациентку в региональный сегмент Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению жизни граждан, и запустить алгоритм получения жизненно важного препарата «Экулизумаб». В целях иммунизации против *Neisseria meningitidis* пациентка 22.09.2020 вакцинирована препаратом «Менактра».

Однако через 12 дней после отмены инфузий СЗП (с 25.09.2020) констатирован рецидив – явления интоксикации, поражение ЦНС, абдоминальный, тромбогеморрагический синдромы: лихорадка до 38–39 °С, петехии, обширные экхимозы на передней поверхности бедер, руках, потеря сознания, множественные судорожные припадки, неконтролируемый уровень артериального давления (190–220 на 100–120 мм рт. ст.). В общем анализе крови – гемолитическая анемия (эритроциты  $2,06 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 39 г/л), лейкоцитоз ( $17,01 \times 10^{12}/л$ ), повышение ЛДГ (1180 МЕ/л), увеличение СРБ до 144 мг/л (норма 5 мг/л). В последующем лечение проводилось в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Тяжелое состояние пациентки было обусловлено наличием полиорганной недостаточности, в основном за счет поражения ЦНС, и присоединившейся клиникой острого живота, что в итоге повлияло на решение консилиума о проведении диагностической лапаротомии с подозрением на тромбоз мезентериальных сосудов с последующим решением вопроса дальнейшей тактики. В результате исследования исключена хирургическая патология. На фоне антибиотикотерапии («Меропенем», «Левифлоксацин») проведена индукционная терапия «Экулизумабом» – 900 мг 1 раз в неделю № 2 (28.09.2020, 05.10.2020), которая к успешному исходу не привела. Несмотря

на проведение антикомплементарной терапии, пациентка скончалась.

Патологоанатомический диагноз: D 59.3 Атипичный гемолитико-уремический синдром. Кровоизлияния: субэпикардially, субплеврально, в брыжейке кишечника, тромбоз мелких ветвей легочной артерии. Острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу в правой гемисфере головного мозга с прорывом в желудочки и вторичными ишемическими изменениями левой гемисферы. Отек головного мозга. Вклинение ствола.

**Обсуждение.** Вышеизложенное клиническое наблюдение демонстрирует сложности диагностики аГУС у больного, обследование которого проводилось в два этапа. На первом этапе установлен симптомокомплекс, подтвердивший ТМА, в ходе дальнейшей дифференциальной диагностики исключены основные формы первичной ТМА, для которых характерны сходные клинико-лабораторные проявления. На протяжении госпитализации были исключены вторичные причины ТМА: СКВ (отрицательный волчаночный антикоагулянт и негативные показатели аутоиммунного воспаления), катастрофический АФС (b2-гликопротеин-1, антитела к кардиолипину не выявлены) и ВИЧ-инфекция, что позволило исключить вторичный механизм ТМА. Триггером ТМА в данном случае могла послужить неподтвержденная вирусная инфекция, предположительно SARS-CoV-2 [13–15].

Многообразие клинической картины в совокупности с длительным анамнезом заболевания и достаточно поздним введением препарата «Экулизумаб» не привели к успеху, вследствие чего не удалось избежать потери пациентки. Описанный нами клинический опыт дает основание предположить, что разбор неудачного случая поможет помочь распознать данную патологию на более ранних этапах.

Внесение аГУС в программу льготного обеспечения пациентов, страдающих 14 редкими и высокочастотными нозологиями, способствует доступности и более раннему началу антикомплементарной терапии у данной категории пациентов.

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

**Вклад авторов**

Концепция и дизайн исследования: Рогозина Л.А., Давыдкин И.Л.

Участие в исследовании, обработка материала: Фатенков О.В., Гиматдинова Г.Р.

Статистическая обработка данных: Рогозина Л.А., Данилова О.Е., Хайретдинов Р.К.

Анализ и интерпретация данных: Рогозина Л.А., Данилова О.Е.

Написание и редактирование текста: Хайретдинов Р.К., Гиматдинова Г.Р., Рогозина Л.А.

**Литература**

1. *Fakhouri F., Roumenina L., Provot F.* Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN.* 2010; 21 (5): 859–867.
2. *Fakhouri F., Vercel C., Fremiaux-Bacchi V.* Obstetric Nephrology: AKI and Thrombotic Microangiopathies in Pregnancy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 7: 2100–2106. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (дата обращения: 09.09.2022). DOI: 10.2215/CJN.13121211.
3. *Акиншина С.В., Бицадзе В.О., Гадаева З.К., Макацария А.Д.* Значение тромботической микроангиопатии в патогенезе акушерских осложнений. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2015; 9 (1): 62–71.
4. *Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л., Бондаренко Т.В.* Акушерский атипичный гемолитико-уремический синдром: трудный диагноз? *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.* 2015; 2: 36–41.
5. *Мочалова М.Н., Белокриницкая Т.Е., Хавень Т.В.* Клинический случай тромботической микроангиопатии в акушерской практике. *Сеченовский вестник.* 2017; 2 (28): 28–32.
6. *Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., Хизроева Дж.О.* COVID-19 и тромботическая микроангиопатия. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2021; 15 (6): 639–657.
7. *Kentouche K., Voigt A., Schleussner E.* Pregnancy in Upshaw-Schulman syndrome. *Hamostaseologie.* 2013; 33 (2): 144–148.
8. *Torok T.J., Holman R.C., Chorba T.L.* Increasing mortality from thrombotic thrombocytopenic purpura in the United States – analysis of national mortality data, 1968–1991. *Am. J. Hematol.* 1995; 50: 84–90.
9. *Yoko Yoshida, Hideki Kato, Yoichiro Ikeda, Masaomi Nangaku.* Pathogenesis of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Atheroscler Thromb.* 2019; 26 (2): 99–110. DOI: 10.5551/jat.RV17026.
10. *Meri S.* Complement activation in diseases presenting with thrombotic microangiopathy. *Eur. J. Intern. Med.* 2013; 24 (6): 496–502.
11. *Алтынова В.Х., Эмирова Х.М., Нигматуллина Н.Б.* Атипичный гемолитико-уремический синдром в педиатрической практике. *Клиническая фармакология и терапия.* 2016; 25 (3): 83–89.
12. *Козловская Н.Л.* Атипичный гемолитико-уремический синдром: современные представления о патогенезе, клинике, подходах к диагностике и лечению. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2019; 4 (80): 13–20.
13. *Bitzan M., Zieg J.* Influenza-associated thrombotic microangiopathies. *Pediatr Nephrol.* 2018; 33 (11): 2009–2025.
14. *Harin Rhee, Sang Heon Song, Yong Jae Lee.* Pandemic H1N1 influenza A viral infection complicated by atypical hemolytic uremic syndrome and diffuse alveolar hemorrhage. *Clin Exp Nephrol.* 2011; 15 (6): 948–952. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (дата обращения: 09.09.2022). DOI: 10.1007/s10157-011-0516-z.
15. *Ganesan C., Sharon E.* Maynard Acute kidney injury in pregnancy: the thrombotic microangiopathies. *J. Nephrol.* 2011; 24 (5): 554–563. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>21240869/ (дата обращения: 09.09.2022). DOI: 10.5301/JN.2011.6250.

Поступила в редакцию 09.10.2022; принята 08.11.2022.

**Авторский коллектив**

**Рогозина Лариса Александровна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; e-mail: [larissarogozina@yandex.ru](mailto:larissarogozina@yandex.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6597-3872>.

**Давыдкин Игорь Леонидович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; e-mail: dagi2006@rambler.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0645-7645>.

**Фатенков Олег Вениаминович** – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; e-mail: o.v.fatenkov@samsmu.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4928-5989>.

**Данилова Олеся Евгеньевна** – кандидат медицинских наук, заведующий гематологическим отделением № 2, доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; e-mail: dani29051978@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4322-0447>.

**Гиматдинова Гелия Рифкатовна** – ассистент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; e-mail: gimatdinova1995@icloud.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7133-16891>.

**Хайретдинов Раис Кеттдусович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; e-mail: doctorraais@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7983-642X>.

#### Образец цитирования

Рогозина Л.А., Давыдкин И.Л., Данилова О.Е., Фатенков О.В., Гиматдинова Г.Р., Хайретдинов Р.К. Атипичный гемолитико-уремический синдром в клинической практике. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 1: 6–13. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-1-6-13.

## ATYPICAL HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME: A CASE STUDY

L.A. Rogozina, I.L. Davydkin, O.E. Danilova, O.V. Fatenkov,  
G.R. Gimatdinova, R.K. Khayretdinov

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

*Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) is a systemic disease, a type of thrombotic microangiopathy (TMA). It is based on uncontrolled activation of the alternative complement pathway of a hereditary or acquired nature, leading to generalized thrombosis in the microvasculature. Chronic activation of the alternative complement pathway leads to the damage of endothelial cells, erythrocytes and platelets and, as a result, to thrombotic microangiopathy and systemic multiorgan damage. Currently, in roughly half of the cases, it is impossible to identify aHUS triggers. Fresh frozen plasma (FFP) is used as first-line drug to reverse the symptoms. It helps to eliminate the deficiency of self-proteins – complement factor H and complement factor I (CFH and CFI), membrane cofactor protein (MCP), and stable and labile proteins – factors of hemostasis, and to stop thrombosis in the microvasculature. FFP administration is a preparatory step before anticomplementary therapy. Disease prognosis is always serious and is associated with severe complications and high mortality. At least 6 % of patients develop multiple organ failure with generalized TMA, injury of the central nervous system, gastrointestinal tract, lungs, and kidneys. The paper describes a clinical case of a patient with aHUS.*

**Key words:** thrombotic microangiopathy, atypical hemolytic-uremic syndrome, ADAMTS-13, complement.

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

### Author contributions

Research concept and design: Rogozina L.A., Davydkin I.L.

Participation in the research study, data processing: Fatenkov O.V., Gimatdinova G.R.

Statistical data processing: Rogozina L.A., Danilova O.E., Khayretdinov R.K.

Data analysis and interpretation: Rogozina L.A., Danilova O.E.

Text writing and editing: Khayretdinov R.K., Gimatdinova G.R., Rogozina L.A.

### References

1. Fakhouri F., Roumenina L., Provot F. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN*. 2010; 21 (5): 859–867.
2. Fakhouri F., Vercel C., Fremaux-Bacchi V. Obstetric Nephrology: AKI and Thrombotic Microangiopathies in Pregnancy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 7: 2100–2106. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (accessed: September 9, 2022). DOI: 10.2215/CJN.13121211.
3. Akin'shina S.V., Bitsadze V.O., Gadaeva Z.K., Makatsariya A.D. Znachenie tromboticheskoy mikroangiopatii v patogeneze akusherskikh oslozhneniy [Role of thrombotic microangiopathy in the pathogenesis of obstetric complications]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2015; 9 (1): 62–71 (in Russian).
4. Korotchaeva Yu.V., Kozlovskaya N.L., Bondarenko T.V. Akusherskiy atipichnyy gemolitiko-uremicheskiy sindrom: trudnyy diagnost [Obstetric atypical hemolytic uremic syndrome: a difficult diagnosis]? *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva*. 2015; 2: 36–41 (in Russian).
5. Mochalova M.N., Belokrinitskaya T.E., Khaven' T.V. Klinicheskiy sluchay tromboticheskoy mikroangiopatii v akusherskoy praktike [Clinical case of thrombotic microangiopathy in obstetric practice]. *Sechenovskiy vestnik*. 2017; 2 (28): 28–32 (in Russian).
6. Slukhanchuk E.V., Bitsadze V.O., Khizroeva Dzh.O. COVID-19 i tromboticheskaya mikroangiopatiya [COVID-19 and thrombotic microangiopathy]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2021; 15 (6): 639–657 (in Russian).
7. Kentouche K., Voigt A., Schleussner E. Pregnancy in Upshaw-Schulman syndrome. *Hamostaseologie*. 2013; 33 (2): 144–148.
8. Torok T.J., Holman R.C., Chorba T.L. Increasing mortality from thrombotic thrombocytopenic purpura in the United States – analysis of national mortality data, 1968–1991. *Am. J. Hematol.* 1995; 50: 84–90.
9. Yoko Yoshida, Hideki Kato, Yoichiro Ikeda, Masaomi Nangaku. Pathogenesis of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Atheroscler Thromb.* 2019; 26 (2): 99–110. DOI: 10.5551/jat.RV17026.
10. Meri S. Complement activation in diseases presenting with thrombotic microangiopathy. *Eur. J. Intern. Med.* 2013; 24 (6): 496–502.
11. Altynova V.Kh., Emirova Kh.M., Nigmatullina N.B. Atipichnyy gemolitiko-uremicheskiy sindrom v pediatricheskoy praktike [Atypical hemolytic uremic syndrome in pediatric practice]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2016; 25 (3): 83–89 (in Russian).
12. Kozlovskaya N.L. Atipichnyy gemolitiko-uremicheskiy sindrom: sovremennye predstavleniya o patogeneze, klinike, podkhodakh k diagnostike i lecheniyu [Atypical hemolytic uremic syndrome: Modern concepts of pathogenesis, clinical picture, approaches to diagnosis and treatment]. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2019; 4 (80): 13–20 (in Russian).
13. Bitzan M., Zieg J. Influenza-associated thrombotic microangiopathies. *Pediatr Nephrol.* 2018; 33 (11): 2009–2025.
14. Harin Rhee, Sang Heon Song, Yong Jae Lee. Pandemic H1N1 influenza A viral infection complicated by atypical hemolytic uremic syndrome and diffuse alveolar hemorrhage. *Clin Exp Nephrol.* 2011; 15 (6): 948–952. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (accessed: September 9, 2022). DOI: 10.1007/s10157-011-0516-z.
15. Ganesan C., Sharon E. Maynard Acute kidney injury in pregnancy: the thrombotic microangiopathies. *J. Nephrol.* 2011; 24 (5): 554–563. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> 21240869/ (accessed: September 9, 2022). DOI: 10.5301/JN.2011.6250.

Received October 09, 2022; accepted November 08, 2022.

**Information about the authors**

**Rogozina Larisa Aleksandrovna**, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Hospital Therapy with Courses of Polyclinic Therapy and Transfusiology, Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 443099, Russia, Samara, Chapaevskaya St., 89; e-mail: [laris-sarogozina@yandex.ru](mailto:laris-sarogozina@yandex.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6597-3872>.

**Davydkin Igor' Leonidovich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Hospital Therapy with Courses of Polyclinic Therapy and Transfusiology, Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 443099, Russia, Samara, Chapaevskaya St., 89; e-mail: [dagi2006@rambler.ru](mailto:dagi2006@rambler.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0645-7645>.

**Fatenkov Oleg Veniaminovich**, Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Chair of Faculty Therapy, Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 443099, Russia, Samara, Chapaevskaya St., 89; e-mail: [o.v.fatenkov@samsmu.ru](mailto:o.v.fatenkov@samsmu.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4928-5989>.

**Danilova Olesya Evgen'evna**, Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Hematology Department No. 2, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy with Courses of Polyclinic Therapy and Transfusiology, Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 443099, Russia, Samara, Chapaevskaya St., 89; e-mail: [dani29051978@yandex.ru](mailto:dani29051978@yandex.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4322-0447>.

**Gimatdinova Geliya Rifkatovna**, Teaching Assistant, Chair of Hospital Therapy with Courses of Polyclinic Therapy and Transfusiology, Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 443099, Russia, Samara, Chapaevskaya St., 89; e-mail: [gimatdinova1995@icloud.com](mailto:gimatdinova1995@icloud.com), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7133-16891>.

**Khayretdinov Rais Kettdusovich**, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Hospital Therapy with Courses of Polyclinic Therapy and Transfusiology, Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 443099, Russia, Samara, Chapaevskaya St., 89; e-mail: [doctor-rais@mail.ru](mailto:doctor-rais@mail.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7983-642X>.

**For citation**

Rogozina L.A., Davydkin I.L., Danilova O.E., Fatenkov O.V., Gimatdinova G.R., Khayretdinov R.K. Atipichnyy gemolitiko-uremicheskiy sindrom v klinicheskoy praktike [Atypical hemolytic uremic syndrome: A case study]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2023; 1: 6–13. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-1-6-13 (in Russian).

УДК 616.61; 616.155.194  
DOI 10.34014/2227-1848-2023-1-14-26

## АНЕМИЯ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ НА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ

Е.Н. Иевлев<sup>1, 2</sup>, И.А. Казакова<sup>1</sup>, И.Б. Руденко<sup>1</sup>, Л.Л. Шамова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Ижевск, Россия;

<sup>2</sup> БУЗ УР «Городская клиническая больница № 6 Министерства здравоохранения Удмуртской Республики», г. Ижевск, Россия

*Анемия является одним из модифицируемых факторов риска развития гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), при этом исследования о влиянии показателей обмена железа на геометрию левого желудочка полностью не раскрывают имеющиеся взаимосвязи.*

*Материалы и методы.* Обследовано 147 пациентов с ХБП, получающих лечение программным гемодиализом (ПГ). М/Ж=69/78. Средний возраст – 55,6±13,4 года. Медиана диализной терапии – 3 [2; 5] года. Индекс Kt/V – 1,52±0,2. По данным ЭХО-КГ рассчитывали массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), индекс относительной толщины стенки (ИОТ), внутреннюю оболочку, фракцию укорочения средних волокон. Определяли ферритин, трансферрин, коэффициент насыщения трансферрина.

*Результаты.* Изменение геометрии ЛЖ выявлено у 124 (84,4 %) пациентов. В группе пациентов с гемоглобином менее 100 г/л наблюдались более высокие значения ИММЛЖ, ИОТ. У пациентов с уровнем ферритина более 800 нг/л были выше значения конечно-систолического размера и ниже фракция выброса левого желудочка при сравнении с пациентами с уровнем ферритина менее 500 нг/мл.

*Выводы.* Структурно-функциональные показатели сердца у больных на программном гемодиализе коррелируют не только с уровнем гемоглобина, но и с показателями обмена железа (ферритин, трансферрин, коэффициент насыщения трансферрина). У пациентов с высоким уровнем ферритина ниже функциональные показатели левого желудочка.

**Ключевые слова:** анемия, гемодиализ, гипертрофия левого желудочка, гипертрофия правого желудочка, ферритин, хроническая болезнь почек.

**Введение.** Анемия является одним из ранних и наиболее часто встречающихся осложнений хронической болезни почек (ХБП) [1]. Недостаточная коррекция анемии ведет к увеличению смертности пациентов, получающих лечение программным гемодиализом (ПГ) [2–4].

Анемия ведет к запуску адаптивных сердечно-сосудистых механизмов, которые приводят к гипертрофии и дилатации левого желудочка [5]. Анемия у пациентов с ХБП имеет многокомпонентный генез: дефицит эритропоэтина, железа и фолиевой кислоты, снижение продолжительности жизни эритроцитов, в т.ч. в связи с контактом с диализной мембраной, повышенный уровень гепсидина, вторичный гиперпаратиреоз, вызывающий минеральное заболевание костей и миелофиброз,

уремия и воспаление [5–9]. Дефицит железа является одним из основных факторов, способствующих развитию анемии у пациентов, находящихся на программном гемодиализе.

У пациентов, получающих лечение ПГ, широко распространена гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), которая является важным фактором сердечно-сосудистого риска [10]. Тем не менее исследования о влиянии показателей обмена железа на геометрию левого желудочка полностью не раскрывают имеющиеся взаимосвязи.

**Цель исследования.** Оценка структурно-функционального состояния сердца у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом, в зависимости от показателей обмена железа.

**Материалы и методы.** Проведено наблюдательное выборочное контролируемое рандомизированное исследование 147 пациентов с 5Д-стадией ХБП (69 мужчин, 78 женщин), средний возраст –  $55,6 \pm 13,4$  года (от 25 до 72 лет). Программный гемодиализ выполнялся на аппаратах Fresenius-4008S (Германия) и B. Braun-Dialog+ (Германия) по 4–4,5 ч 3 раза/нед. с применением полисульфоновых диализаторов. Медиана диализной терапии составила 3 [2; 5] года. У всех пациентов достигалась приемлемая доза гемодиализа в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями. Индекс Kt/V по мочеvine был выше 1,2 и составил  $1,52 \pm 0,2$ . Критериями включения были длительность диализной терапии не менее одного года и наличие информированного согласия. В соответствии с общепринятыми рекомендациями и тяжестью анемии больным назначали терапию препаратами эритропоэтина (альфа- и бета-эритропоэтин – «Эральфон», «Рекормон») и препаратом парентерального железа («Венофер») [11–13]. Клинические показатели пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

Все пациенты были распределены на 2 группы: 1-я группа – 20 пациентов (13,6 %) с уровнем гемоглобина ниже 100 г/л, 2-я группа – 127 пациентов (86,4 %) с уровнем гемоглобина выше 100 г/л. Всем пациентам выпол-

нялось эхокардиографическое исследование (ЭХО-КГ) в М- и В-режимах на аппарате Midrey 7 UMT 200 (Китай, 2020) импульсным датчиком P4-2s. ЭХО-КГ включало измерение конечно-диастолического размера (КДР, см), конечно-систолического размера (КСР, см), конечно-диастолического объема (КДО, мл), конечно-систолического объема (КСО, мл), фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ, %), ударного объема левого желудочка (мл). Оценивали диаметр правого желудочка (ПЖ, см), толщину межжелудочковой перегородки (МЖП, см) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ, см) в диастолу. ФВЛЖ определяли по методу Simpson. Производили расчет массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ, г) по методике R.B. Devereux et al.:  $ММЛЖ = 0,8 \cdot (1,04 \cdot (КДР^3 + МЖП + ЗСЛЖ)^3 - КДР^3) + 0,6$ . Для оценки гипертрофии ЛЖ рассчитывали ИММЛЖ, индекс относительной толщины стенок (2Н/D), внутреннюю оболочку, фракцию укорочения средних волокон. За ГЛЖ принимали значения ИММЛЖ более 95 г/м<sup>2</sup> у женщин и более 115 г/м<sup>2</sup> у мужчин. Индекс относительной толщины стенок рассчитывали по формуле:  $2Н/D = (МЖП_{дл} + ЗСЛЖ_{дл}) / КДР$ . Применяли классификацию типов ремоделирования, описанную Российскими рекомендациями по количественной оценке структуры и функции сердца (2012).

Таблица 1

Table 1

### Характеристика пациентов, получающих лечение программным гемодиализом

#### Characteristics of patients undergoing long-term hemodialysis

| Показатель<br>Parameter                                                          | Значение показателя<br>Value |
|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Число больных, Number of patients                                                | 147                          |
| Мужчины, Males                                                                   | 69                           |
| Женщины, Females                                                                 | 78                           |
| Возраст, лет<br>Age, years                                                       | $55,6 \pm 13,4$              |
| Длительность диализной терапии, лет<br>Duration of hemodialysis treatment, years | 3 [2,2; 5]                   |
| Kt/V<br>Kt/V                                                                     | $1,52 \pm 0,2$               |
| Эритроциты, $10^{12}/л$<br>Red blood cells, $10^{12}/л$                          | $3,6 \pm 0,5$                |

| Показатель<br>Parameter                                                                        | Значение показателя<br>Value |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Гемоглобин, г/л<br>Hemoglobin, g/l                                                             | 113,7±14,1                   |
| Гематокрит, %<br>Hematocrit, %                                                                 | 35,6 [33,3; 38,6]            |
| MCV, фл<br>MCV, fl                                                                             | 95,2±6,78                    |
| MCH, пг<br>MCH, pg                                                                             | 31 [29,6; 32,4]              |
| MCHC, г/дл<br>MCHC, g/dl                                                                       | 322,5 [309,2; 335,8]         |
| Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л<br>Platelets, 10 <sup>9</sup> /l                                | 210 [174; 264]               |
| СОЭ, мм/ч<br>ESR, mm/hour                                                                      | 23 [14; 26]                  |
| СРБ, мг/л<br>C-reactive protein, mg/l                                                          | 6,3 [2; 15]                  |
| Сывороточное железо, мкмоль/л<br>Serum iron, mmol/l                                            | 11,9 [9,2; 15]               |
| Общая железосвязывающая способность сыворотки, мкмоль/л<br>Total iron-binding capacity, mmol/l | 39,1±7,4                     |
| Коэффициент насыщения трансферрина железом, %<br>Transferrin saturation, %                     | 26,9±10,5                    |
| Трансферрин, г/л<br>Transferrin, g/l                                                           | 1,7 [1,5; 2,0]               |
| Ферритин, мкг/л<br>Ferritin, mcg/l                                                             | 296 [196; 627,1]             |

Общеклиническое исследование включало проведение общего анализа крови на автоматическом анализаторе Hemalux 19<sup>TM</sup>, оценку биохимических показателей: ферритина, трансферрина, общей железосвязывающей способности, сывороточного железа, коэффициента насыщения трансферрина – на автоматическом анализаторе Indiko (Thermo Fisher, Финляндия, 2012). Забор материала проводили до начала процедуры гемодиализа.

Перед исследованием было получено разрешение локального этического комитета ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. Имеется добровольное информированное согласие от каждого пациента, включенного в исследование.

Статистическую обработку результатов проводили общепринятыми методами вариационной статистики с использованием при-

кладных программ BioStat (Primer of Biostatistics, Практика, Москва, 2022, версия 7.6.5) и Microsoft Excel 2010 (США). Для проверки нормальности распределения полученных значений применяли критерий Колмогорова – Смирнова. Большинство количественных переменных имело ненормальное распределение и описывалось как Me [25 %; 75 %]. В случае параметрического распределения признака данные описывали в виде  $M \pm SD$ . Для определения статистической достоверности различий использовали параметрический критерий Стьюдента (t) и критерий Mann – Whitney (T). Корреляционные отношения оценивали с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена (R). Различия сравниваемых величин признавали достоверными при вероятности 95 % и выше ( $p < 0,05$ ).

**Результаты.** Патологические типы ремоделирования ЛЖ выявлены у 124 (84,4 %) пациентов, получающих лечение ПГ. Среди обследуемых концентрическая ГЛЖ выявлена у 77 пациентов (52,4 %), эксцентрическая гипертрофия – у 30 (20,4 %), концентрическое

ремоделирование ЛЖ – у 17 (11,6 %). Нормальная геометрия миокарда ЛЖ встречалась у 23 пациентов (15,6 %). Показатель ИММЛЖ был выше гендерной нормы у 55 мужчин (79,7 %) и 60 женщин (76,9 %) ( $p>0,05$ ). Параметры ЭХО-КГ представлены в табл. 2.

Таблица 2

Table 2

**Параметры ЭХО-КГ у пациентов, получающих программный гемодиализ**  
**Echocardiographic parameters in patients undergoing long-term hemodialysis**

| Показатель<br>Parameter                                                               | Значение показателя<br>Value |
|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| ПЖ, см<br>Right ventricle, cm                                                         | 3,6 [3,2; 3,8]               |
| КДР, см<br>End-diastolic dimension, cm                                                | 5,5 [4,9; 5,6]               |
| КСР, см<br>End-systolic dimension, cm                                                 | 3,45±0,57                    |
| КДО, мл<br>End-diastolic volume, ml                                                   | 136,4±36,8                   |
| Ударный объем, мл<br>Stroke volume, ml                                                | 51 [41; 68,5]                |
| ФВ, %<br>Ejection fraction, %                                                         | 65 [60; 68]                  |
| Фракционное укорочение левого желудочка, %<br>Left ventricle fractional shortening, % | 34,5 [31,1; 37,7]            |
| ЗСЛЖ, см<br>Left ventricular posterior wall, cm                                       | 1,12±0,18                    |
| МЖП, см<br>Interventricular septum, cm                                                | 1,15±0,22                    |
| ММЛЖ, г<br>Left ventricular mass, g                                                   | 232,7 [197,5; 286,0]         |
| Площадь поверхности тела<br>Body surface area                                         | 1,8 [1,68; 1,97]             |
| ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup><br>Left ventricular mass index, g/m <sup>2</sup>              | 133,8 [103,4; 155,2]         |
| ИОТ<br>Relative wall thickness index                                                  | 0,42 [0,36; 0,48]            |
| Внутренняя оболочка<br>Intima                                                         | 1,94 [1,78; 2,08]            |
| Фракция укорочения средних волокон, %<br>Medium fiber fractional shortening, %        | 15,5 [13,7; 17,9]            |

У пациентов наблюдалось увеличение толщины задней стенки левого желудочка, толщины межжелудочковой перегородки. Медиана ИММЛЖ составила 133,8 [103,4; 155,2].

Структурно-функциональные характеристики сердца у пациентов 1-й и 2-й групп представлены в табл. 3.

Таблица 3

Table 3

## Параметры ЭХО-КГ у пациентов с различным уровнем гемоглобина

## Echocardiographic parameters in patients with different hemoglobin levels

| Показатель<br>Parameter                                                               | 1-я группа<br>Group 1<br>(n=20) | 2-я группа<br>Group 2<br>(n=127) | p      |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|--------|
| Длительность диализной терапии, лет<br>Duration of hemodialysis treatment, years      | 3,5 [2,75; 6,5]                 | 3 [2; 6]                         | 0,31   |
| Возраст, лет<br>Age, years                                                            | 53,3±13,9                       | 55,4±13,5                        | 0,32   |
| М/Ж, %<br>Males/Females, %                                                            | 50/50                           | 46,5/53,5                        | 0,76   |
| СОЭ, мм/ч<br>ESR, mm/h                                                                | 46 [12,7; 62,2]                 | 23 [14; 39]                      | 0,11   |
| СРБ, мг/л<br>C-reactive protein, mg/l                                                 | 10,7 [8,4; 17,4]*               | 5,7 [2,1; 17,9]                  | 0,019  |
| ПЖ, см<br>Right ventricle, cm                                                         | 3,6 [3,5; 3,8]                  | 3,5 [3,2; 3,7]                   | 0,04   |
| КДР, см<br>End-diastolic dimension, cm                                                | 5,8±0,75*                       | 5,19±0,51                        | 0,0037 |
| КСР, см<br>End-systolic dimension, cm                                                 | 3,8 [3,3; 4,0]*                 | 3,3 [3,1; 3,6]                   | 0,02   |
| КДО, мл<br>End-diastolic volume, ml                                                   | 168,6±55,5*                     | 130,9±30,0                       | 0,0035 |
| Ударный объем, мл<br>Stroke volume, ml                                                | 72 [59; 115]*                   | 47 [39,5; 62]                    | 0,013  |
| ФВ, %<br>Ejection fraction, %                                                         | 66 [55,5; 67,5]                 | 64,1 [59; 68]                    | 0,48   |
| Фракционное укорочение левого желудочка, %<br>Left ventricle fractional shortening, % | 37 [36,1; 37,7]                 | 34 [25,5; 37,5]                  | 0,1    |
| ЗСЛЖ, см<br>Left ventricular posterior wall, cm                                       | 1,12±0,12                       | 1,12±0,1                         | 0,37   |
| МЖП, см<br>Interventricular septum, cm                                                | 1,13±0,18                       | 1,15±0,2                         | 0,49   |
| ММЛЖ, г<br>Left ventricular mass, g                                                   | 253,3 [243,3; 303,4]*           | 222,1 [192,2; 284,6]             | 0,018  |
| Площадь поверхности тела<br>Body surface area                                         | 1,81 [1,77; 1,85]               | 1,79 [1,66; 1,97]                | 0,37   |
| ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup><br>Left ventricular mass index, g/m <sup>2</sup>              | 137,9 [130,5; 143,0]            | 128,5 [97,8; 157,9]              | 0,25   |
| ИОТ<br>Relative wall thickness index                                                  | 0,37 [0,33; 0,44]*              | 0,43 [0,37; 0,48]                | 0,048  |
| Внутренняя оболочка<br>Intima                                                         | 1,98 [1,92; 2,1]                | 1,93 [1,77; 2,07]                | 0,43   |
| Фракция укорочения средних волокон, %<br>Medium fiber fractional shortening, %        | 15,6 [14,4; 18]                 | 15,5 [13,5; 17,6]                | 0,26   |

**Примечание.** \* – различия достоверны по сравнению со второй группой ( $p \leq 0,05$ ).

**Note.** \* – the differences are significant compared to the second group ( $p \leq 0,05$ ).

Выявлены следующие типы ремоделирования ЛЖ у пациентов 1-й и 2-й групп соответственно: концентрическая ГЛЖ – 60 % и 48,8 %, эксцентрическая ГЛЖ – 15 % и 25,2 %, концентрическое ремоделирование – 10 % и 12,6 % ( $p>0,05$ ). Нормальная геометрия ЛЖ встречалась у 10 % пациентов с гемоглобином более 100 г/л и 13,4 % пациентов с гемоглобином менее 100 г/л ( $p>0,05$ ). Значимых различий по типам ремоделирования не выявлено. Отмечалась тенденция к превалированию концентрической ГЛЖ у пациентов 1-й группы.

Значимые отличия были выявлены в таких показателях, как КДР, КСР, КДО, ударный объем, ММЛЖ, ИОТ. Все показатели были выше в группе с гемоглобином менее 100 г/л. В этой же группе получены более высокие значения СРБ.

Для оценки влияния уровня ферритина на геометрию ЛЖ пациенты были распределены следующим образом: 81 пациент (55,1 %) с уровнем ферритина менее 500 мг/л и 17 пациентов (11,6 %) с уровнем ферритина более 800 мг/л (табл. 4).

Таблица 4

Table 4

**Параметры ЭХО-КГ у пациентов с различным уровнем ферритина**  
**Echocardiographic parameters in patients with different ferritin levels**

| Показатель<br>Parameter                                                               | Пациенты<br>с уровнем ферритина<br>менее 500 мг/л<br>Patients with ferritin<br>levels <500 mg/l<br>(n=81) | Пациенты<br>с уровнем ферритина<br>более 800 мг/л<br>Patients with ferritin<br>levels >500 mg/l<br>(n=17) | p      |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Длительность диализной терапии, лет<br>Duration of hemodialysis treatment, years      | 4 [2; 7]*                                                                                                 | 8 [6; 15,5]                                                                                               | 0,048  |
| Возраст, лет<br>Age, years                                                            | 54,3±12,9                                                                                                 | 60,1±13,8                                                                                                 | 0,07   |
| М/Ж, %<br>Males/Females, %                                                            | 45,7/54,3                                                                                                 | 41,2/58,8                                                                                                 | 0,73   |
| СОЭ, мм/ч<br>ESR, mm/h                                                                | 21 [11; 38,5]                                                                                             | 23 [15,5; 35]                                                                                             | 0,26   |
| СРБ, мг/л<br>C-reactive protein, mg/l                                                 | 4 [1,9; 10,4]*                                                                                            | 8,1 [2,3; 17,2]                                                                                           | 0,019  |
| ПЖ, см<br>Right ventricle, cm                                                         | 3,6 [3,3; 3,8]                                                                                            | 3,6 [3,0; 3,8]                                                                                            | 0,36   |
| КДР, см<br>End-diastolic dimension, cm                                                | 5,2±0,5                                                                                                   | 5,3±0,7                                                                                                   | 0,49   |
| КСР, см<br>End-systolic dimension, cm                                                 | 3,3 [3,1; 3,6]*                                                                                           | 3,7 [3,3; 4,0]                                                                                            | 0,03   |
| КСО, мл<br>End-diastolic volume, ml                                                   | 137±37,5                                                                                                  | 139,4±44,1                                                                                                | 0,45   |
| Ударный объем, мл<br>Stroke volume, ml                                                | 47 [41; 60,5]                                                                                             | 68,5 [63,2; 73,7]                                                                                         | 0,099  |
| ФВ, %<br>Ejection fraction, %                                                         | 65 [62; 68,5]*                                                                                            | 58,5 [53,5; 64,2]                                                                                         | 0,0015 |
| Фракционное укорочение левого желудочка, %<br>Left ventricle fractional shortening, % | 37 [33,2; 38,0]*                                                                                          | 31 [26; 34]                                                                                               | 0,0026 |
| ЗСЛЖ, см<br>Left ventricular posterior wall, cm                                       | 1,12±0,2                                                                                                  | 1,08±0,15                                                                                                 | 0,36   |

| Показатель<br>Parameter                                                        | Пациенты<br>с уровнем ферритина<br>менее 500 мг/л<br>Patients with ferritin<br>levels <500 mg/l<br>(n=81) | Пациенты<br>с уровнем ферритина<br>более 800 мг/л<br>Patients with ferritin<br>levels >500 mg/l<br>(n=17) | P     |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| МЖП, см<br>Interventricular septum, cm                                         | 1,16±0,24                                                                                                 | 1,08±0,17                                                                                                 | 0,14  |
| ММЛЖ, г<br>Left ventricular mass, g.                                           | 232,7 [197,1; 293,1]                                                                                      | 252,1 [185,4; 280,4]                                                                                      | 0,33  |
| Площадь поверхности тела<br>Body surface area                                  | 1,7 [1,68; 1,94]                                                                                          | 1,8 [1,8; 2,0]                                                                                            | 0,25  |
| ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup><br>Left ventricular mass index, g/m <sup>2</sup>       | 127,4 [102,2; 149]                                                                                        | 133,4 [94,7; 153,7]                                                                                       | 0,41  |
| ИОТ<br>Relative wall thickness index                                           | 0,42 [0,36; 0,48]                                                                                         | 0,39 [0,36; 0,45]                                                                                         | 0,30  |
| Внутренняя оболочка<br>Intima                                                  | 1,94 [1,8; 2,13]*                                                                                         | 1,84 [1,57; 1,98]                                                                                         | 0,046 |
| Фракция укорочения средних волокон, %<br>Medium fiber fractional shortening, % | 15,9 [13,9; 18,2]                                                                                         | 14,4 [12,1; 16,1]                                                                                         | 0,073 |

**Примечание.** \* – различия достоверны по сравнению с группой пациентов с уровнем ферритина более 800 мг/л ( $p \leq 0,05$ ).

**Note.** \* – the differences are significant compared to the group of patients with ferritin level >800 mg/l ( $p \leq 0,05$ ).

У пациентов с уровнем ферритина более 800 мг/л были выше значения КСР и ниже ФВ, фракционного укорочения левого желудочка (FS) и внутренней оболочки при сравнении с пациентами с уровнем ферритина менее 500 мг/л. Наблюдалась тенденция к низким значениям фракции укорочения средних волокон. Также отмечена разница в уровне СРБ.

При проведении корреляционного анализа выявлены связи структурных изменений сердца с показателями обмена железа: ИММЛЖ с общей железосвязывающей способностью сыворотки (ОЖЖС) ( $R=-0,45$ ;  $Z=2,1$ ;  $p<0,05$ ) и гемоглобином ( $R=-0,44$ ;  $Z=2,1$ ;  $p<0,05$ ), ММЛЖ с сывороточным железом ( $R=-0,36$ ;  $Z=2,1$ ;  $p<0,05$ ), ФВ с ферритином ( $R=-0,38$ ;  $Z=3,4$ ;  $p<0,001$ ), FS с ферритином ( $R=-0,53$ ;  $Z=3,8$ ;  $p<0,001$ ), трансферрином ( $R=0,39$ ;  $Z=2,4$ ;  $p<0,05$ ) и СРБ ( $R=-0,5$ ;  $Z=3,2$ ;  $p<0,001$ ), коэффициента насыщения трансферрина железом (КНТ) с ЗСЛЖ ( $R=-0,35$ ;  $Z=2,6$ ;  $p<0,01$ ) и МЖП ( $R=-0,34$ ;  $Z=2,3$ ;  $p<0,01$ ).

**Обсуждение.** Сердечно-сосудистые заболевания являются основными причинами заболеваемости и смертности у пациентов на

программном гемодиализе. К причинам ремоделирования сердца относят активацию ренин-ангиотензиновой системы, ингибирование синтеза оксида азота, увеличение внутрисосудистого объема, высокий кровоток в артериовенозной фистуле, дефицит витамина Д и анемию [8, 10–15]. ГЛЖ представляет собой ключевой признак поражения сердца у пациентов с ХБП и наблюдается более чем у 80 % пациентов, находящихся на гемодиализе [14, 15]. В нашем исследовании только у 15,6 % пациентов не было изменений геометрии ЛЖ. В большинстве случаев наблюдалась концентрическая гипертрофия (52,4 %) и эксцентрическая гипертрофия (20,4 %), что, по данным литературы, может привести к большому количеству неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

В единичных работах показано, что женский пол был независимо связан с наличием как концентрической, так и эксцентрической ГЛЖ [10]. В нашем исследовании гендерных отличий по типам ремоделирования не получено.

Исследование D. Jasminka et al. (2015) продемонстрировало, что улучшение показателей ремоделирования ЛЖ достоверно кор-

релировало с увеличением значений гемоглобина, в то же время отсутствовала связь с уровнем снижения САД и ДАД [16]. Показатели анемии в большей степени влияют на ремоделирование миокарда у пациентов с 5Д-стадией ХБП, чем показатели АД [14]. Кроме того, установлено, что ГЛЖ встречается более чем у трети пациентов с серповидноклеточной анемией без сопутствующей сердечной патологии [17]. У данных пациентов показатели ремоделирования сердца коррелировали с уровнем гемоглобина и гематокрита [18]. Нами установлена связь ИММЛЖ с анемией и ОЖСС, а также выявлена разница показателей у пациентов с анемией и без анемии. Наличие анемии влияло на размер и объем полости левого желудочка, а также на размер правого желудочка. Данные литературы свидетельствуют о том, что анемия и дефицит железа повышают систолическое давление в легочной артерии, вызывая гипертрофию правого желудочка [18, 19]. В одном из зарубежных исследований отмечена роль дефицита железа в формировании дисфункции правого желудочка при хронической и острой сердечной недостаточности [20]. Ранее показано, что дисфункция правого желудочка является значимым фактором смертности пациентов [21]. Таким образом, требуются дополнительные углубленные исследования геометрии правого желудочка у пациентов, получающих лечение ПГ, с анемией для определения прогноза жизни и тактики ведения.

Анемия и дефицит железа приводят к ремоделированию желудочков и предсердий, снижению сократимости желудочков и изменению диастолической функции желудочков [5]. В то же время нами не получено различий по типам ремоделирования у пациентов с анемией и без нее, поэтому мы предполагаем влияние других факторов на развитие ГЛЖ.

У пациентов с 5Д-стадией ХБП для достижения целевого уровня гемоглобина используются препараты, стимулирующие эритропоэз, что может привести к функциональному дефициту железа [22, 23]. У пациентов с функциональным дефицитом железа значительно выше уровни СРБ, паратгормона, гепсидина [6, 24]. Нами выявлено, что уровень СРБ был значительно выше в группе с гемоглобином

менее 100 мг/л и ферритином более 800 мг/л. Обнаружена связь фракции укорочения ЛЖ с выраженностью системного воспаления ( $R=-0,5$ ;  $Z=3,2$ ;  $p<0,001$ ).

Рядом исследователей установлено, что КНТ ассоциируется с ГЛЖ у пациентов с ХБП. В нашем исследовании прослеживалась связь КНТ с толщиной ЗСЛЖ и МЖП. В работе N. Bhagat et al. (2021) показано, что снижение ИММЛЖ при терапии анемии с достижением целевых уровней гемоглобина не влияет на ФВ ЛЖ [5]. Однако в нашем исследовании выявлено значимое снижение ФВ ЛЖ у пациентов с высоким уровнем ферритина ( $p<0,001$ ), что может свидетельствовать о токсичном действии железа на миокард. В работе S. Nakagawa et al. (2016) продемонстрирована связь ферритина, гемоглобина с поражением периферических мышц у пациентов, получающих лечение ПГ [25]. В то же время дефицит железа (низкий уровень КНТ, железа или ферритина) был значимым предиктором 5-летней смертности от всех причин у пациентов на ПГ [24]. В ряде зарубежных исследований показано, что оптимальный уровень ферритина у пациентов на ПГ может составлять менее 90 нг/мл [26, 27]. Пациенты с более низким уровнем ферритина имели значительно более низкий риск развития ССЗ и смерти от них. Значение ферритина слабо коррелирует с уровнем железа при наличии воспаления. В связи с этим долгосрочная безопасность применения препаратов железа у пациентов с 5Д-стадией ХБП до сих пор не установлена.

**Заключение.** Таким образом, у большинства пациентов, получающих лечение ПГ, наблюдается ремоделирование ЛЖ с превалированием концентрической и эксцентрической гипертрофии. Гендерных различий не выявлено. У пациентов с уровнем гемоглобина менее 100 г/л отмечаются более высокие значения ИММЛЖ, а также гипертрофия правого желудочка. У пациентов с высоким уровнем ферритина (более 800 нг/мл) установлены более низкие функциональные показатели левого желудочка и более высокий уровень СРБ. Полученные данные могут открыть новые возможности влияния на регресс ГЛЖ у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом.

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

### Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Иевлев Е.Н., Казакова И.А.

Участие в исследовании, обработка материала: Иевлев Е.Н., Руденко И.Б., Шамова Л.Л.

Статистическая обработка данных: Иевлев Е.Н.

Анализ и интерпретация данных: Казакова И.А., Иевлев Е.Н.

Написание и редактирование текста: Казакова И.А., Иевлев Е.Н.

### Литература

1. Tsubakihara Y., Nishi S., Akiba T., Hirakata H., Iseki K., Kubota M., Kuriyama S., Komatsu Y., Suzuki M., Nakai S., Hattori M., Babazono T., Hiramatsu M., Yamamoto H., Bessho M., Akizawa T. 2008 Japanese Society for Dialysis Therapy: guidelines for renal anemia in chronic kidney disease. *Ther Apher Dial.* 2010; 14 (3): 240–75. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2010.00836.x.
2. Dimković N., Mitić I., Andrić B., Havidža B.L., Jelačić R., Milić N. Complete correction of anemia with recormon (erythropoietin  $\beta$ ) in patients on chronic hemodialysis. *Med Pregl.* 2015; 68 (9-10): 324–330. DOI: 10.2298/mpns1510324d.
3. Lim J., Yu C.J., Yu H., Ha S.J. Erythropoietin therapy improves endothelial function in patients with non-dialysis chronic kidney disease and anemia (EARNEST-CKD): A clinical study. *Medicine (Baltimore).* 2021; 100 (42): e27601. DOI: 10.1097/MD.00000000000027601.
4. Stojimirović B., Petrović D., Obrenović R. Left ventricular hypertrophy in patients on hemodialysis: importance of anemia. *Med Pregl.* 2007; 60 (Suppl. 2): 155–159.
5. Bhagat N., Dawman L., Naganur S., Tiewsoh K., Kumar B., Pratyusha K., Sharawat I.K., Gupta K.L. Impact of anemia on the cardiovascular status in children with chronic kidney disease: A pilot study. *Clin Nutr ESPEN.* 2022; 47: 283–287. DOI: 10.1016/j.clnesp.2021.11.031.
6. Ali A., Salih R.M. Renal anemia syndromes in iraqi hemodialysis patients according to iron status. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2018; 29 (1): 127–135. DOI: 10.4103/1319-2442.225182.
7. Eser B., Yayar O., Buyukbakkal M., Erdogan B., Ercan Z., Merhametsiz O., Haspulat A., Oğuz E.G., Dogan İ., Canbakan B., Ayli M.D. Fibroblast growth factor is associated to left ventricular mass index, anemia and low values of transferrin saturation. *Nefrologia.* 2015; 35 (5): 465–472. DOI: 10.1016/j.nefro.2015.06.025.
8. Maria D.-T., Andritoiu A., Vaduva C., Kamal K.C., Zaharie S.I. Cardiac Hemodynamics and Slight Regression of Left Ventricular Mass Index in a Group of Hemodialysed Patients. *Curr Health Sci J.* 2020; 46 (2): 173–179. DOI: 10.12865/CHSJ.46.02.11.
9. Io H., Nakata J., Inoshita H., Ishizaka M., Tomino Y., Suzuki Y. Relationship among Left Ventricular Hypertrophy, Cardiovascular Events, and Preferred Blood Pressure Measurement Timing in Hemodialysis Patients. *J Clin Med.* 2020; 9 (11): 3512. DOI: 10.3390/jcm9113512.
10. Paoletti E., Nicola L.D., Gabbai F.B., Chiodini P., Ravera M., Pieracci L., Marre S., Cassottana P., Lucà S., Vettoretti S., Borrelli S., Conte G., Minutolo R. Associations of Left Ventricular Hypertrophy and Geometry with Adverse Outcomes in Patients with CKD and Hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11 (2): 271–279. DOI: 10.2215/CJN.06980615.
11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2: 279–335.
12. Locatelli F., Barany P., Covic A., De Francisco A., Del Vecchio L., Goldsmith D., Hörl W., London G., Vanholder R., Biesen W.V., ERA-EDTA ERBP Advisory Board. Kidney disease: improving global outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European renal best practice position statement. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28 (6): 1346–1359. DOI: 10.1093/ndt/gft033.
13. Клинические рекомендации: хроническая болезнь почек. 2021: 71–76. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469_2) (дата обращения: 25.10.2022).
14. Lullo L.D., Gorini A., Russo D., Santoboni A., Ronco C. Left Ventricular Hypertrophy in Chronic Kidney Disease Patients: From Pathophysiology to Treatment. *Cardiorenal Med.* 2015; 5 (4): 254–266. DOI: 10.1159/000435838.

15. Vigan J., Ahoui S., Hounsou D., Céline A., Goudoté K., Sacca J.V. Left ventricular hypertrophy in chronic hemodialysis patients at CNHU-HKM of Cotonou. *Nephrol Ther.* 2018; 14 (1): 29–34. DOI: 10.1016/j.nephro.2017.06.001.
16. Jasminka D., Rasic S., Rebic D., Uncanin S. Role of Hypertension and Anaemia in Left Ventricular Remodelling in Patient with Renal Allograft in the First Post-transplant Year. *Mater Sociomed.* 2015; 27 (2): 104–107. DOI: 10.5455/msm.2015.27.104-107.
17. Faro G.B. de A., Menezes-Neto O.A., Batista G.S., Silva-Neto A.P., Cipolotti R. Left ventricular hypertrophy in children, adolescents and young adults with sickle cell anemia. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2015; 37 (5): 324–328. DOI: 10.1016/j.bjhh.2015.07.001.
18. Adjagba P.M., Habib G., Robitaille N., Pastore Y., Raboisson M.-J., Curnier D., Dahdah N. Impact of sickle cell anaemia on cardiac chamber size in the paediatric population. *Cardiol Young.* 2017; 27 (5): 918–924. DOI: 10.1017/S1047951116001633.
19. Sutil-Vega M., Rizzo M., Martínez-Rubio A. Anemia and iron deficiency in heart failure: a review of echocardiographic features. *Echocardiography.* 2019; 36 (3): 585–594. DOI: 10.1111/echo.14271.
20. Miñana G., Santas E., Espriella R., Núñez E., Lorenzo M., Núñez G., Valero E., Bodí V., Chorro F.J., Sanchis J., Cohen-Solal A., Bayés-Genís A., Núñez J. Right ventricular function and iron deficiency in acute heart failure. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2021; 10 (4): 406–414. DOI: 10.1093/ehjacc/zuaa028.
21. Cassidy S.J., Ramani G.V. Right Heart Failure in Pulmonary Hypertension. *Cardiol Clin.* 2020; 38 (2): 243–255. DOI: 10.1016/j.ccl.2020.02.001.
22. Oguz E.G., Gursoy G.K., Yayar O., Yildirim T., Cimen T., Bulut C., Eser B., Canbakan B., Yeter E., Ayli M.D. Increased serum renalase in hemodialysis patients: is it related to left ventricular hypertrophy? *Ren Fail.* 2016; 38 (8): 1180–1186. DOI: 10.1080/0886022X.2016.1208516.
23. Kuragano T., Joki N., Hase H., Kitamura K., Murata T., Fujimoto S., Fukatsu A., Inoue T., Itakura Y., Nakanishi T. Low transferrin saturation (TSAT) and high ferritin levels are significant predictors for cerebrovascular and cardiovascular disease and death in maintenance hemodialysis patients. *PLoS One.* 2020; 15 (9): e0236277. DOI: 10.1371/journal.pone.0236277.
24. Suega K., Kandarini Y., Tubung J. Role of Soluble Transferrin Receptor and Transferrin Receptor-Ferritin Index to Detect Iron Deficiency Anemia in Regular Hemodialysis Patients. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019; 7 (1): 97–102. DOI: 10.3889/oamjms.2019.012.
25. Nakagawa C., Inaba M., Ishimura E., Yamakawa T., Shoji S., Okuno S. Association of Increased Serum Ferritin With Impaired Muscle Strength/Quality in Hemodialysis Patients. *J Ren Nutr.* 2016; 26 (4): 253–257. DOI: 10.1053/j.jrn.2016.01.011.
26. Mizuiri S., Nishizawa Y., Doi T., Yamashita K., Shigemoto K., Usui K., Arita M., Naito T., Doi S., Masaki T. Iron, coronary artery calcification, and mortality in patients undergoing hemodialysis. *Ren Fail.* 2021; 43 (1): 371–380. DOI: 10.1080/0886022X.2021.1880937.
27. Maruyama Y., Kanda E., Kikuchi K., Abe M., Masakane I., Yokoo T., Nitta K. Association between anemia and mortality in hemodialysis patients is modified by the presence of diabetes. *J Nephrol.* 2021; 34 (3): 781–790. DOI: 10.1007/s40620-020-00879-x.
28. Ogawa C., Tsuchiya K., Tomosugi N., Kanda F., Maeda K., Maeda T. Low levels of serum ferritin and moderate transferrin saturation lead to adequate hemoglobin levels in hemodialysis patients, retrospective observational study. *PLoS One.* 2017; 12 (6): e0179608. DOI: 10.1371/journal.pone.0179608.

Поступила в редакцию 17.10.2022; принята 10.11.2022.

#### Авторский коллектив

**Иевлев Евгений Николаевич** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней с курсами лучевых методов диагностики и лечения, военно-полевой терапии, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России. 426000, Россия, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281; врач-терапевт приемного отделения, БУЗ УР «Городская клиническая больница № 6 Министерства здравоохранения Удмуртской Республики». 426000, Россия, г. Ижевск, ул. Ленина, 81; e-mail: inloja@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0395-7946>.

**Казакова Ирина Александровна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней с курсами лучевых методов диагностики и лечения, военно-полевой терапии, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России. 426000, Россия,

г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281; e-mail: i.a.kazakova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7815-1536>.

**Руденко Ирина Борисовна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней с курсами лучевых методов диагностики и лечения, военно-полевой терапии, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России. 426000, Россия, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281; e-mail: vnut.bolezni@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6829-4816>.

**Шамова Людмила Леонтьевна** – врач функциональной диагностики, БУЗ УР «Городская клиническая больница № 6 Министерства здравоохранения Удмуртской Республики». 426000, Россия, г. Ижевск, ул. Ленина, 81; e-mail: Vnut.bolezni@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9020-3500>.

#### Образец цитирования

Иевлев Е.Н., Казакова И.А., Руденко И.Б., Шамова Л.Л. Анемия и структурно-функциональное состояние сердца у пациентов на заместительной почечной терапии. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 1: 14–26. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-1-14-26.

## ANEMIA AND STRUCTURAL AND FUNCTIONAL HEART CONDITIONS IN PATIENTS UNDERGOING RENAL REPLACEMENT THERAPY

E.N. Ievlev<sup>1, 2</sup>, I.A. Kazakova<sup>1</sup>, I.B. Rudenko<sup>1</sup>, L.L. Shamova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Izhevsk State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation, Izhevsk, Russia;

<sup>2</sup> City Clinical Hospital No. 6, Ministry of Health of the Udmurt Republic, Izhevsk, Russia

*Anemia is one of the modifiable risk factors for the development of left ventricular hypertrophy (LVH) in patients with chronic kidney disease (CKD). However, there are not enough studies on the effect of iron metabolism on left ventricular geometry.*

*Materials and Methods. The authors examined 147 patients (69 males and 78 females) with CKD undergoing long-term hemodialysis. The mean age was 55.6±13.4 years. Median dialysis treatment was 3 [2; 5] years. Kt/V index was 1.52±0.2. Based on the echocardiogram data, we calculated left ventricular mass (LVM), left ventricular mass index (LVMI), relative wall thickness index (RWTI), intima, and medium fiber fractional shortening. Ferritin, transferrin, and transferrin saturation were also determined.*

*Results. Changes in LV geometry were detected in 124 (84.4 %) patients. Higher LVMI, and RWTI parameters were observed in the group of patients with hemoglobin <100 g/l. Patients with ferritin levels >800 ng/l demonstrated higher end-systolic dimension and lower left ventricular ejection fraction compared to patients with ferritin levels <500 ng/mL.*

*Conclusion. Structural and functional indicators of the heart in patients undergoing long-term hemodialysis correlate not only with hemoglobin level, but also with indicators of iron metabolism (ferritin, transferrin, and transferrin saturation). In patients with a high ferritin level, left ventricle functional parameters are lower.*

**Key words:** anemia, hemodialysis, left ventricular hypertrophy, right ventricular hypertrophy, ferritin, chronic kidney disease.

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

#### Author contributions

Research concept and design: Ievlev E.N., Kazakova I.A.

Participation in the research study, data processing: Ievlev E.N., Rudenko I.B., Shamova L.L.

Statistical data processing: Ievlev E.N.

Data analysis and interpretation: Kazakova I.A., Ievlev E.N.

Text writing and editing: Kazakova I.A., Ievlev E.N.

#### References

1. Tsubakihara Y., Nishi S., Akiba T., Hirakata H., Iseki K., Kubota M., Kuriyama S., Komatsu Y., Suzuki M., Nakai S., Hattori M., Babazono T., Hiramatsu M., Yamamoto H., Bessho M., Akizawa T.

- 2008 Japanese Society for Dialysis Therapy: guidelines for renal anemia in chronic kidney disease. *Ther Apher Dial.* 2010; 14 (3): 240–75. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2010.00836.x.
2. Dimković N., Mitić I., Andrić B., Havidža B.L., Jelačić R., Milić N. Complete correction of anemia with recormon (erythropoietin  $\beta$ ) in patients on chronic hemodialysis. *Med Pregl.* 2015; 68 (9-10): 324–330. DOI: 10.2298/mpns1510324d.
  3. Lim J., Yu C.J., Yu H., Ha S.J. Erythropoietin therapy improves endothelial function in patients with non-dialysis chronic kidney disease and anemia (EARNEST-CKD): A clinical study. *Medicine (Baltimore).* 2021; 100 (42): e27601. DOI: 10.1097/MD.00000000000027601.
  4. Stojimirović B., Petrović D., Obrenović R. Left ventricular hypertrophy in patients on hemodialysis: importance of anemia. *Med Pregl.* 2007; 60 (Suppl. 2): 155–159.
  5. Bhagat N., Dawman L., Naganur S., Tiewsoh K., Kumar B., Pratyusha K., Sharawat I.K., Gupta K.L. Impact of anemia on the cardiovascular status in children with chronic kidney disease: A pilot study. *Clin Nutr ESPEN.* 2022; 47: 283–287. DOI: 10.1016/j.clnesp.2021.11.031.
  6. Ali A., Salih R.M. Renal anemia syndromes in iraqi hemodialysis patients according to iron status. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2018; 29 (1): 127–135. DOI: 10.4103/1319-2442.225182.
  7. Eser B., Yayar O., Buyukbakkal M., Erdogan B., Ercan Z., Merhametsiz O., Haspulat A., Oğuz E.G., Dogan İ., Canbakan B., Ayli M.D. Fibroblast growth factor is associated to left ventricular mass index, anemia and low values of transferrin saturation. *Nefrologia.* 2015; 35 (5): 465–472. DOI: 10.1016/j.nefro.2015.06.025.
  8. Maria D.-T., Andritoiu A., Vaduva C., Kamal K.C., Zaharie S.I. Cardiac Hemodynamics and Slight Regression of Left Ventricular Mass Index in a Group of Hemodialysed Patients. *Curr Health Sci J.* 2020; 46 (2): 173–179. DOI: 10.12865/CHSJ.46.02.11.
  9. Io H., Nakata J., Inoshita H., Ishizaka M., Tomino Y., Suzuki Y. Relationship among Left Ventricular Hypertrophy, Cardiovascular Events, and Preferred Blood Pressure Measurement Timing in Hemodialysis Patients. *J Clin Med.* 2020; 9 (11): 3512. DOI: 10.3390/jcm9113512.
  10. Paoletti E., Nicola L.D., Gabbai F.B., Chiodini P., Ravera M., Pieracci L., Marre S., Cassottana P., Lucà S., Vettoretti S., Borrelli S., Conte G., Minutolo R. Associations of Left Ventricular Hypertrophy and Geometry with Adverse Outcomes in Patients with CKD and Hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11 (2): 271–279. DOI: 10.2215/CJN.06980615.
  11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2: 279–335.
  12. Locatelli F., Barany P., Covic A., De Francisco A., Del Vecchio L., Goldsmith D., Hörl W., London G., Vanholder R., Biesen W.V., ERA-EDTA ERBP Advisory Board. Kidney disease: improving global outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European renal best practice position statement. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28 (6): 1346–1359. DOI: 10.1093/ndt/gft033.
  13. *Klinicheskie rekomendatsii: khronicheskaya bolezni' pochek* [Clinical guidelines: Chronic kidney disease]. 2021: 71–76. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469_2) (accessed: October 25, 2022) (in Russian).
  14. Lullo L.D., Gorini A., Russo D., Santoboni A., Ronco C. Left Ventricular Hypertrophy in Chronic Kidney Disease Patients: From Pathophysiology to Treatment. *Cardiorenal Med.* 2015; 5 (4): 254–266. DOI: 10.1159/000435838.
  15. Vigan J., Ahoui S., Hounsou D., Céline A., Goudoté K., Sacca J.V. Left ventricular hypertrophy in chronic hemodialysis patients at CNHU-HKM of Cotonou. *Nephrol Ther.* 2018; 14 (1): 29–34. DOI: 10.1016/j.nephro.2017.06.001.
  16. Jasminka D., Rasic S., Rebic D., Uncanin S. Role of Hypertension and Anaemia in Left Ventricular Remodelling in Patient with Renal Allograft in the First Post-transplant Year. *Mater Sociomed.* 2015; 27 (2): 104–107. DOI: 10.5455/msm.2015.27.104-107.
  17. Faro G.B. de A., Menezes-Neto O.A., Batista G.S., Silva-Neto A.P., Cipolotti R. Left ventricular hypertrophy in children, adolescents and young adults with sickle cell anemia. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2015; 37 (5): 324–328. DOI: 10.1016/j.bjhh.2015.07.001.
  18. Adjagba P.M., Habib G., Robitaille N., Pastore Y., Raboisson M.-J., Curnier D., Dahdah N. Impact of sickle cell anaemia on cardiac chamber size in the paediatric population. *Cardiol Young.* 2017; 27 (5): 918–924. DOI: 10.1017/S1047951116001633.
  19. Sutil-Vega M., Rizzo M., Martínez-Rubio A. Anemia and iron deficiency in heart failure: a review of echocardiographic features. *Echocardiography.* 2019; 36 (3): 585–594. DOI: 10.1111/echo.14271.

20. Miñana G., Santas E., Espriella R., Núñez E., Lorenzo M., Núñez G., Valero E., Bodí V., Chorro F.J., Sanchis J., Cohen-Solal A., Bayés-Genís A., Núñez J. Right ventricular function and iron deficiency in acute heart failure. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2021; 10 (4): 406–414. DOI: 10.1093/ehjacc/zuaa028.
21. Cassidy S.J., Ramani G.V. Right Heart Failure in Pulmonary Hypertension. *Cardiol Clin*. 2020; 38 (2): 243–255. DOI: 10.1016/j.ccl.2020.02.001.
22. Oguz E.G., Gursay G.K., Yayar O., Yildirim T., Cimen T., Bulut C., Eser B., Canbakan B., Yeter E., Ayli M.D. Increased serum renalase in hemodialysis patients: is it related to left ventricular hypertrophy? *Ren Fail*. 2016; 38 (8): 1180–1186. DOI: 10.1080/0886022X.2016.1208516.
23. Kuragano T., Joki N., Hase H., Kitamura K., Murata T., Fujimoto S., Fukatsu A., Inoue T., Itakura Y., Nakanishi T. Low transferrin saturation (TSAT) and high ferritin levels are significant predictors for cerebrovascular and cardiovascular disease and death in maintenance hemodialysis patients. *PLoS One*. 2020; 15 (9): e0236277. DOI: 10.1371/journal.pone.0236277.
24. Suega K., Kandarini Y., Tubung J. Role of Soluble Transferrin Receptor and Transferrin Receptor-Ferritin Index to Detect Iron Deficiency Anemia in Regular Hemodialysis Patients. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019; 7 (1): 97–102. DOI: 10.3889/oamjms.2019.012.
25. Nakagawa C., Inaba M., Ishimura E., Yamakawa T., Shoji S., Okuno S. Association of Increased Serum Ferritin With Impaired Muscle Strength/Quality in Hemodialysis Patients. *J Ren Nutr*. 2016; 26 (4): 253–257. DOI: 10.1053/j.jrn.2016.01.011.
26. Mizuiri S., Nishizawa Y., Doi T., Yamashita K., Shigemoto K., Usui K., Arita M., Naito T., Doi S., Masaki T. Iron, coronary artery calcification, and mortality in patients undergoing hemodialysis. *Ren Fail*. 2021; 43 (1): 371–380. DOI: 10.1080/0886022X.2021.1880937.
27. Maruyama Y., Kanda E., Kikuchi K., Abe M., Masakane I., Yokoo T., Nitta K. Association between anemia and mortality in hemodialysis patients is modified by the presence of diabetes. *J Nephrol*. 2021; 34 (3): 781–790. DOI: 10.1007/s40620-020-00879-x.
28. Ogawa C., Tsuchiya K., Tomosugi N., Kanda F., Maeda K., Maeda T. Low levels of serum ferritin and moderate transferrin saturation lead to adequate hemoglobin levels in hemodialysis patients, retrospective observational study. *PLoS One*. 2017; 12 (6): e0179608. DOI: 10.1371/journal.pone.0179608.

Received October 17, 2022; accepted November 10, 2022.

#### Information about the authors

**Ievlev Evgeniy Nikolaevich**, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Internal Diseases with Courses in Radiological Methods of Diagnosis and Treatment, Military Field Therapy, Izhevsk State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation. 426000, Russia, Izhevsk, Kommunarov St., 281; Doctor-Therapist, Admission Department, City Clinical Hospital No. 6, Ministry of Health of the Udmurt Republic. 426000, Russia, Izhevsk, Lenin St., 81; e-mail: inloja@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0395-7946>.

**Kazakova Irina Aleksandrovna**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Internal Diseases with Courses of Radiological Methods of Diagnosis and Treatment, Military Field Therapy, Izhevsk State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation. 426000, Russia, Izhevsk, Kommunarov St., 281; e-mail: i.a.kazakova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7815-1536>.

**Rudenko Irina Borisovna**, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Internal Diseases with Courses in Radiological Methods of Diagnosis and Treatment, Military Field Therapy, Izhevsk State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation. 426000, Russia, Izhevsk, Kommunarov St., 281; e-mail: vnut.bolezni@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6829-4816>.

**Shamova Lyudmila Leont'evna**, Doctor of Functional Diagnostics, City Clinical Hospital No. 6, Ministry of Health of the Udmurt Republic. 426000, Russia, Izhevsk, Lenin St., 81; e-mail: Vnut.bolezni@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9020-3500>.

#### For citation

Ievlev E.N., Kazakova I.A., Rudenko I.B., Shamova L.L. Anemiya i strukturno-funktsional'noe sostoyanie serdtsa u patsientov na zamestitel'noy pochechnoy terapii [Anemia and structural and functional heart conditions in patients undergoing renal replacement therapy]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2023; 1: 14–26. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-1-14-26 (in Russian).

УДК 616.61:615.276:616.72-007.248  
DOI 10.34014/2227-1848-2023-1-27-42

## ВЛИЯНИЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ (ДИКЛОФЕНАКА, ЦЕЛЕКОКСИБА, НИМЕСУЛИДА, ДИАЦЕРЕИНА) НА РЕНАЛЬНЫЙ ТРАНСПОРТ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ У БОЛЬНЫХ ОКСАЛАТНОЙ НЕФРОПАТИЕЙ С СОПУТСТВУЮЩИМ ГОНАРТРИТОМ

Н.В. Воронина, Д.Д. Гельмутдинов, О.В. Лемещенко

ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет»  
Минздрава России, г. Хабаровск, Россия

*Цель.* Оценка экскретируемой фракции мочевой кислоты у больных оксалатной нефропатией на ранних стадиях хронической болезни почек с гонартритом при курсовом лечении нестероидными противовоспалительными препаратами.

*Материалы и методы.* В открытое сравнительное рандомизированное исследование было включено 192 женщины с оксалатной нефропатией и первичным гонартритом. Скорость клубочковой фильтрации составила более 60 мл/мин, ИМТ –  $23,4 \pm 1,8$ , возраст –  $51,4 \pm 2,3$  года. Первая группа больных получала диклофенак натрия (4500 мг/мес.), вторая группа – целекоксиб (6000 мг/мес.), третья группа – нимесулид (6000 мг/мес.), четвертая группа – диацереин (6000 мг за 2 мес.). Контрольную группу по каждому препарату составили больные с гонартритом, но без нефропатии и гиперурикемии, принимавшие препараты в тех же курсовых дозах. Оценку экскретируемой фракции мочевой кислоты у обследуемых проводили на 15, 30, 60-й дни наблюдения по общепринятым методикам.

*Результаты.* При применении диклофенака наблюдались снижение экскретируемой фракции мочевой кислоты и гиперурикемия, снижение скорости клубочковой фильтрации. После отмены диклофенака показатели через месяц не вернулись к первоначальным значениям. Целекоксиб и нимесулид оказали незначительное влияние на изменение экскретируемой фракции мочевой кислоты и снижение скорости клубочковой фильтрации. Через месяц после их отмены показатели вернулись к исходным. Диацереин не влиял на ренальный транспорт мочевой кислоты. В контрольной группе больных достоверных изменений показателей не отмечено.

**Ключевые слова:** диклофенак, целекоксиб, нимесулид, диацереин, мочевая кислота, оксалатная нефропатия.

**Введение.** В российских клинических рекомендациях по рациональному использованию нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [1] подчеркивается важность клинического мониторинга состояния больных, принимающих НПВП, для своевременного выявления неблагоприятных явлений, особенно у пациентов с факторами риска возможных осложнений (артериальная гипертензия, гиповолемия, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, прием ряда препаратов – ингибиторов АПФ, блокаторов медленных кальциевых каналов, диуретиков и др.) и с нефропатиями различного генеза.

НПВП в эквивалентных дозах обладают сходной анальгетической и противовоспалительной эффективностью, но их выбор должен определяться безопасностью в конкретных клинических условиях [2–5]. Применение НПВП у больных с уже имеющимися нефропатиями может вызывать прогрессирование почечного повреждения, негативно влиять на процессы, протекающие на уровне клубочков, снижая скорость клубочковой фильтрации (СКФ), и проксимальных канальцев, вызывая ренальную гиперурикемию [6–9].

Сформирована общая модель почечного транспорта уратов, согласно которой мочевая кислота, профильтровавшись в клубочках,

подвергается активной реабсорбции, а затем активной секреции в проксимальных канальцах почек [10]. В настоящее время модель дополняется результатами исследований геномных ассоциаций (GWAS), экспрессионных систем биологических моделей, позволивших предположить взаимосвязь почечного транспорта мочевой кислоты и его нарушения с изменением функционирования уратных транспортеров URAT1 и GLUT9 в проксимальных канальцах почек человека [10–12]. НПВП, являясь слабыми органическими кислотами, секретируются в мочу через эпителий почечных канальцев с участием транспортеров органических анионов из семейства SLC22, расположенных на базолатеральной мембране проксимальных почечных канальцев, и могут приводить к изменению их функционирования [12–15].

Диацереин является новым представителем НПВП, не относящимся к нефротоксичным препаратам, представляет собой ацетилированную форму реина, который, блокируя интерлейкин-1, снижает концентрацию металлопротеаз в хондроцитах при остеоартритах, стимулирует синтез простагландинов, гликозаминогликанов и гиалуроновой кислоты [3, 4]. Его рекомендуют в терапии хронической боли при остеоартрите у пациентов с противопоказаниями к НПВП [1]. Однако возможность его влияния на экскретируемую фракцию мочевой кислоты (EFUA) у больных с тубулоинтерстициальными нарушениями и кристаллурией целенаправленно не изучалась.

Нефропатия с оксалатно-кальцевой кристаллурией, именуемая оксалатной нефропатией (ОН), у взрослых чаще встречается при синдроме рецидивирующей вторичной гипероксалурии, характеризуется медленно прогрессирующим течением, клинически проявляется в периоды обострения заболевания умеренной гипероксалурией с оксалатно-кальцевой кристаллурией, микрогематурией и/или альбуминурией, прогрессирующим снижением функции канальцев, а в последующем и клубочков [16]. При давности болезни более 20 лет морфологически выявляются признаки хронического тубулоинтерстициального нефрита с вторичным поражением клубочков с

исходом в фиброз с отложением кристаллов оксалата кальция в интерстиции [16].

К факторам риска прогрессирования ОН у пациентов с коморбидной патологией (остеоартрит, дорсопатии) относят применение НПВП, что было показано на небольшой когорте пациентов [17]. Описана клиника абактериального цистита, связанного с увеличением оксалатно-кальцевой кристаллурии при приеме диклофенака. Феномен хронической боли у пациентов с остеоартритом и современные фармакологические подходы к лечению, основанные не только на курсовом, но и на непрерывном длительном приеме НПВП, обуславливают необходимость учета профиля их безопасности при использовании большими оксалатной нефропатией.

Следует также отметить, что в последние годы придают все большее значение гиперурикемии как фактору риска прогрессирования хронических неинфекционных заболеваний и роста смертности вследствие сердечно-сосудистых заболеваний [18–20].

**Цель исследования.** Оценка экскретируемой фракции мочевой кислоты у больных оксалатной нефропатией на ранних стадиях хронической болезни почек с гонартритом при курсовом лечении нестероидными противовоспалительными препаратами.

**Материалы и методы.** В открытое сравнительное рандомизированное исследование было включено 192 женщины с оксалатной нефропатией на стадии хронического тубулоинтерстициального нефрита, давностью болезни 20–30 лет, сопоставимые по индексу массы тела (ИМТ  $23,4 \pm 1,8$ ) и возрасту ( $51,4 \pm 2,3$  года), с СКФ выше 60 мл/мин (1–2 стадия ХБП), наличием первичного гонартрита 2–3 стадии по Kellgren – Lawtence, выраженностью боли по индексу WOMAC более 400 мм. В исследование вошли больные, которые не получали НПВП, мочегонные и другие нефротоксические препараты в течение 2 мес. до момента включения в исследование, соблюдали гипооксалатную диету и подписали информированное согласие на участие.

Больные оксалатной нефропатией с остеоартритом были рандомизированы на 4 группы: 1-я группа (53 чел.) получала диклофенак

натрия в дозе 150 мг/сут (курсовая доза за месяц – 4500 мг), 2-я группа (47 чел.) – целекоксиб («Целебрекс», Pfizer HCP Corporation) в дозе 200 мг/сут (курсовая доза за месяц – 6000 мг), 3-я группа (42 чел.) – нимесулид («Найз», Dr. Reddy's Laboratoris Ltd.) в дозе 200 мг/сут (курсовая доза за месяц – 6000 мг), 4-я группа (50 чел.) – диацереин («Диафлекс», Rompharm Company) по 100 мг/сут (курсовая доза за 2 мес. – 6000 мг).

В группу контроля (К) входили 120 женщин в возрасте  $52,3 \pm 2,1$  года с ИМТ  $22,9 \pm 2,2$ , остеоартритом без оксалатной нефропатии и гиперурикемии, не имеющих других сопутствующих заболеваний, в т.ч. метаболического синдрома, артериальной гипертонии, сахарного диабета, нарушений функций почек, которые также были распределены на 4 группы по 30 чел. и принимали: 1-я группа – диклофенак (месячная курсовая доза – 4500 мг), 2-я группа – целекоксиб (месячная курсовая доза – 6000 мг), 3-я группа – нимесулид (месячная курсовая доза – 6000 мг), 4-я группа – диацереин (курсовая доза за 2 мес. – 6000 мг).

Оценка ренального транспорта мочевой кислоты в сопоставлении с СКФ у больных и в контрольной группе проводилась на 15-й и 30-й дни лечения диклофенаком, целекоксибом, нимесулидом и через 30 дней после отмены препаратов (60-й день наблюдения). Длительность лечения указанными НПВП определялась наличием хронической боли в суставах. Больные, принимавшие диацереин в непрерывном режиме, оценивались на 15, 30 и 60-й дни лечения.

Для оценки ренального транспорта мочевой кислоты исследовалось содержание мочевой кислоты в плазме ( $P_{ua}$ ) и моче ( $U_{ua}$ ), рассчитывались скорость клубочковой фильтрации и экскретируемая фракция мочевой кислоты. Исследование мочевой кислоты в плазме и моче проводилось уриказным методом на биохимическом анализаторе Hitachi-912 (Hoffman la Roche, Швейцария). Уровень креатинина в сыворотке крови ( $P_{cr}$ ) и моче ( $U_{cr}$ ) определялся общепринятым кинетическим методом Яффе. Скорость клубочковой филь-

рации рассчитывалась по формуле СКД-EPI [18]. EFUA рассчитывалась по общепринятой формуле [7, 19].

Статистический анализ результатов проводился с использованием пакета прикладных программ StatSoft Statistica v.8.0. Результаты представлены в виде  $M \pm \sigma$ . В зависимости от характера распределения для сравнения групп использовался t-критерий Стьюдента. Межгрупповые отличия рассчитывались по непараметрическому критерию Манна – Уитни (Mann – Whitney U-test). Статистически значимыми считались отличия при  $p < 0,05$ . Для оценки статистической значимости межгрупповых различий в частоте событий использовался точный критерий Фишера. Для оценки динамики показателей на фоне лечения применялся парный непараметрический метод анализа по Вилкоксоу. Достоверными считались различия при  $p < 0,05$ . Наличие или отсутствие связи определялось с помощью критерия  $\chi^2$ , при наличии связи проводилось измерение с помощью коэффициентов корреляции Пирсона.

**Результаты и обсуждение.** До назначения НПВП у больных ОН СКФ была не ниже 82 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, уровень  $P_{ua}$  достоверно превышал значения контрольной группы лиц и был не выше 0,37 ммоль/л, EFUA исходно была снижена, но не ниже 8 %, в группе контроля EFUA была не ниже 13 %. Результаты исследования в группах сравнения представлены в табл. 1–4.

При анализе динамики показателей в ходе лечения препаратом диклофенак (табл. 1) у пациентов с ОН отмечено достоверное снижение СКФ ( $p < 0,001$ ),  $U_{ua}$  ( $p < 0,01$ ) и EFUA ( $p < 0,01$ ), что повлияло на повышение  $P_{ua}$  ( $p < 0,01$ ). Через 30 дней после отмены диклофенака выявлена тенденция к снижению гиперурикемии, увеличению EFUA и СКФ ( $p < 0,01$ ). У пациентов контрольной группы показатели  $P_{ua}$ ,  $U_{ua}$  и EFUA весь период оставались практически на одном уровне, а СКФ снизилась на 10 %, но после отмены препарата нормализовалась (рис. 1, 2).

Таблица 1

Table 1

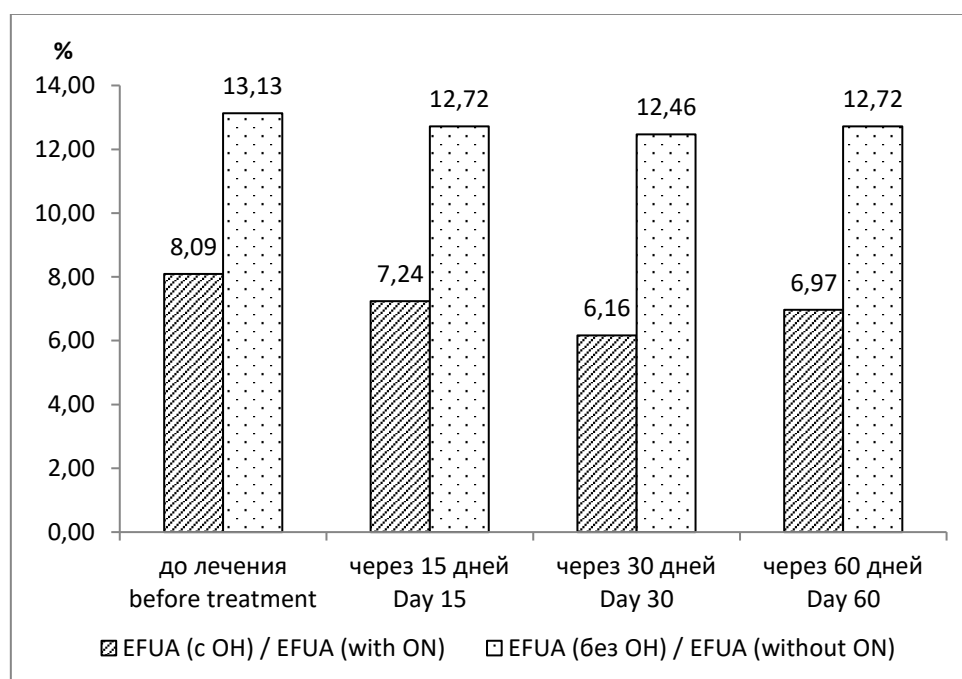
**Динамика показателей ренального транспорта мочевой кислоты и скорости клубочковой фильтрации у больных оксалатной нефропатией, принимающих диклофенак, в сравнении с контрольной группой (M±σ)**

**Parameters of renal transport of uric acid and glomerular filtration rate in patients with oxalate nephropathy taking Diclofenac in comparison with the control**

| Период<br>Period                     | Pua, ммоль/л<br>Pua, mmol/l |                   | Uua, ммоль/л<br>Uua, mmol/l |                   | EFUA, %            |                    | СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup><br>GFR, ml/min/1,73 m <sup>2</sup> |                     |
|--------------------------------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------|
|                                      | ОН<br>ON                    | К<br>Control      | ОН<br>ON                    | К<br>Control      | ОН<br>ON           | К<br>Control       | ОН<br>ON                                                           | К<br>Control        |
| До<br>лечения<br>Before<br>treatment | 0,36<br>±<br>0,03*          | 0,28<br>±<br>0,03 | 2,82<br>±<br>0,41**         | 3,20<br>±<br>0,52 | 8,09<br>±<br>0,25* | 13,13<br>±<br>0,94 | 83,74<br>±<br>3,80*                                                | 116,06<br>±<br>4,10 |
| Через<br>15 дней<br>Day 15           | 0,41<br>±<br>0,04*          | 0,29<br>±<br>0,03 | 2,64<br>±<br>0,40*          | 3,20<br>±<br>0,52 | 7,24<br>±<br>0,41* | 12,72<br>±<br>0,88 | 64,33<br>±<br>7,62*                                                | 108,92<br>±<br>4,71 |
| Через<br>30 дней<br>Day 30           | 0,47<br>±<br>0,03*          | 0,29<br>±<br>0,03 | 2,40<br>±<br>0,38*          | 3,22<br>±<br>0,53 | 6,16<br>±<br>0,12* | 12,46<br>±<br>0,91 | 48,42<br>±<br>3,46*                                                | 105,86<br>±<br>4,51 |
| Через<br>60 дней<br>Day 60           | 0,39<br>±<br>0,03*          | 0,28<br>±<br>0,02 | 2,61<br>±<br>0,41*          | 3,22<br>±<br>0,53 | 6,97<br>±<br>0,36* | 12,72<br>±<br>0,88 | 65,01<br>±<br>4,42*                                                | 113,05<br>±<br>4,79 |

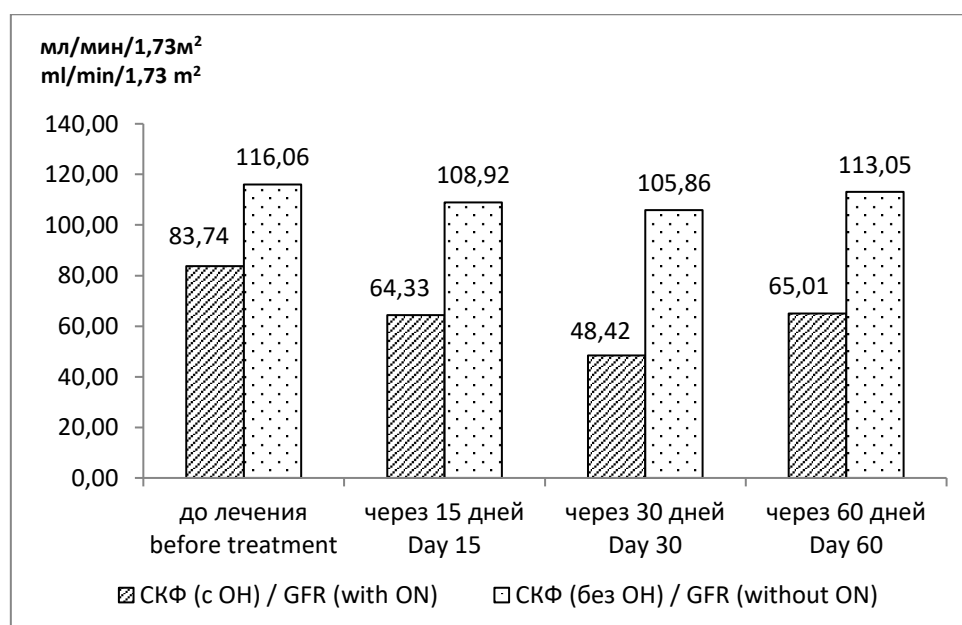
**Примечание.** \* – p<0,001; \*\* – p<0,01 при сравнении показателей в группах.

**Note.** \* – p<0.001; \*\* – the differences are significant when comparing similar parameters in the groups p<0.01; GFR – glomerular filtration rate; ON – patients with oxalate nephropathy and osteoarthritis; Control – control group (patients with osteoarthritis without oxalate nephropathy).



**Рис. 1.** Изменение EFUA у пациентов, применяющих диклофенак

**Fig. 1.** Changes in EFUA in patients taking Diclofenac



**Рис. 2.** Изменение СКФ у пациентов, применяющих диклофенак

**Fig. 2.** Changes in GFR in patients taking Diclofenac

Анализ корреляционной зависимости показал наличие сильной прямой связи между Uua, EFUA и СКФ ( $r_{xy}=0,99$ ), сильной обратной связи между Pua и Uua ( $r_{xy}=-0,95$ ), Pua и EFUA ( $r_{xy}=-0,92$ ), Pua и СКФ ( $r_{xy}=-0,96$ ).

При анализе изменения показателей в процессе лечения нимесулидом (табл. 2) у пациентов с ОН отмечено достоверное снижение

СКФ ( $p<0,001$ ), Uua ( $p<0,01$ ), EFUA ( $p<0,01$ ) и повышение Pua ( $p<0,01$ ). Через 30 дней после отмены препарата выявлена тенденция к снижению гиперурикемии, увеличению EFUA и СКФ ( $p<0,01$ ) (рис. 3, 4). У пациентов контрольной группы (без ОН) показатели Pua, Uua, EFUA и СКФ весь период оставались практически на одном уровне.

Таблица 2

Table 2

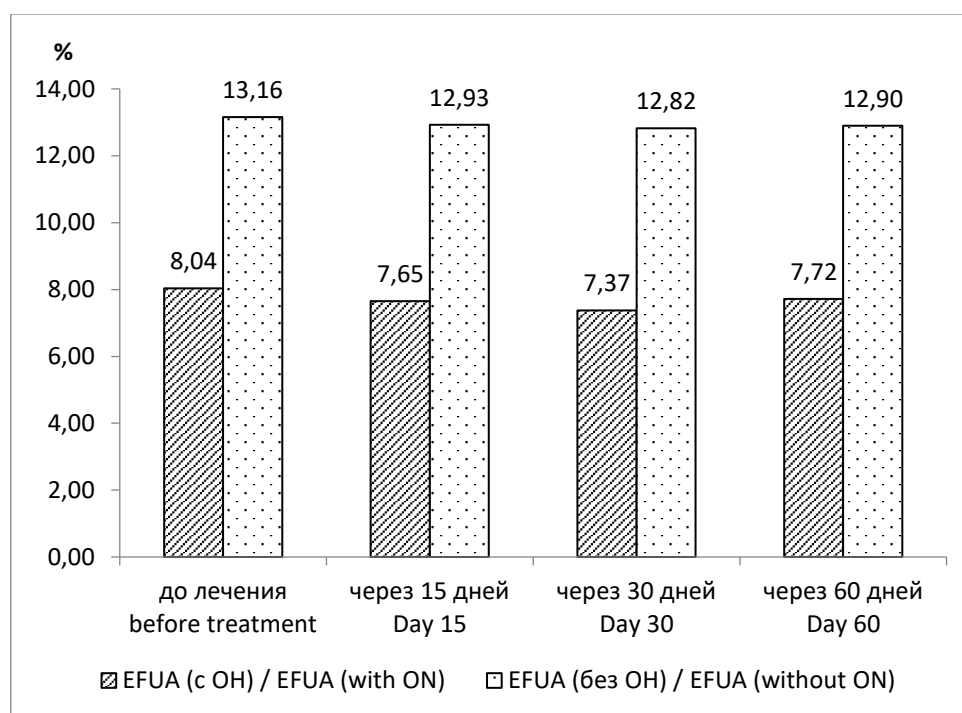
**Динамика показателей ренального транспорта мочевой кислоты и скорости клубочковой фильтрации у больных оксалатной нефропатией, принимающих нимесулид, в сравнении с контрольной группой ( $M\pm\sigma$ )**

**Parameters of renal transport of uric acid and glomerular filtration rate in patients with oxalate nephropathy taking Nimesulid in comparison with the control ( $M\pm\sigma$ )**

| Период<br>Period                     | Pua, ммоль/л<br>Pua, mmol/l |                   | Uua, ммоль/л<br>Uua, mmol/l |                   | EFUA, %            |                    | СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup><br>GFR, ml/min/1,73 m <sup>2</sup> |                     |
|--------------------------------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------|
|                                      | ОН<br>ON                    | К<br>Control      | ОН<br>ON                    | К<br>Control      | ОН<br>ON           | К<br>Control       | ОН<br>ON                                                           | К<br>Control        |
| До<br>лечения<br>Before<br>treatment | 0,36<br>±<br>0,02*          | 0,27<br>±<br>0,03 | 2,81<br>±<br>0,36**         | 3,14<br>±<br>0,52 | 8,04<br>±<br>0,29* | 13,16<br>±<br>0,67 | 82,69<br>±<br>4,30*                                                | 118,35<br>±<br>2,33 |
| Через<br>15 дней<br>Day 15           | 0,39<br>±<br>0,02*          | 0,27<br>±<br>0,03 | 2,75<br>±<br>0,35**         | 3,13<br>±<br>0,53 | 7,65<br>±<br>0,33* | 12,93<br>±<br>0,71 | 78,03<br>±<br>4,70*                                                | 117,48<br>±<br>1,86 |
| Через<br>30 дней<br>Day 30           | 0,42<br>±<br>0,02*          | 0,27<br>±<br>0,03 | 2,68<br>±<br>0,35*          | 3,13<br>±<br>0,53 | 7,37<br>±<br>0,35* | 12,82<br>±<br>0,66 | 74,10<br>±<br>3,89*                                                | 117,79<br>±<br>1,96 |
| Через<br>60 дней<br>Day 60           | 0,38<br>±<br>0,02*          | 0,28<br>±<br>0,03 | 2,75<br>±<br>0,36*          | 3,15<br>±<br>0,53 | 7,72<br>±<br>0,29* | 12,90<br>±<br>0,69 | 79,19<br>±<br>4,28*                                                | 117,98<br>±<br>1,82 |

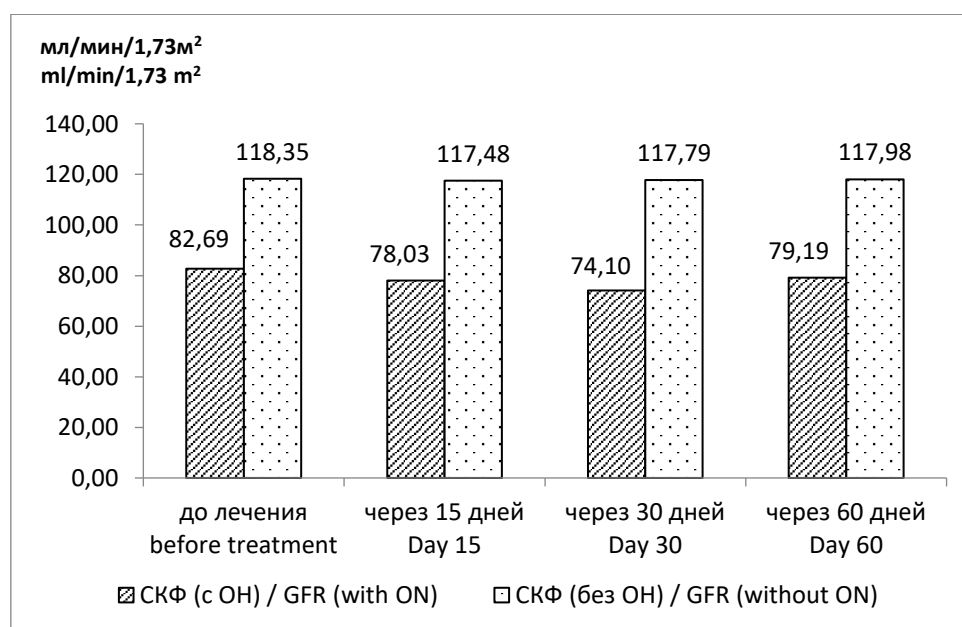
**Примечание.** \* –  $p<0,001$ ; \*\* –  $p<0,01$  при сравнении аналогичных показателей в группах.

**Note.** \* –  $p<0.001$ ; \*\* – the differences are significant when comparing similar parameters in the groups  $p<0.01$ ; ON – patients with oxalate nephropathy and osteoarthritis; Control – control group (patients with osteoarthritis without oxalate nephropathy).



**Рис. 3.** Изменение EFUA у пациентов, применяющих нимесулид

**Fig. 3.** Changes in EFUA in patients taking Nimesulid



**Рис. 4.** Изменение СКФ у пациентов, применяющих нимесулид

**Fig. 4.** Changes in GFR in patients taking Nimesulid

Анализ корреляционной зависимости показал наличие сильной прямой связи между Uua и EFUA ( $r_{xy}=0,99$ ), Uua и СКФ ( $r_{xy}=0,98$ ), сильной обратной связи между Rua и Uua, EFUA и СКФ ( $r_{xy}=-0,99$ ).

Изменения лабораторных показателей в течение 30 дней лечения целекоксибом (табл. 3) у пациентов с ОН были аналогичны таковым при приеме нимесулида. Отмечено достовер-

ное снижение СКФ ( $p<0,001$ ), Uua ( $p<0,01$ ), EFUA ( $p<0,01$ ) и динамическое повышение Rua ( $p<0,01$ ). Через 30 дней после отмены препарата выявлена тенденция к снижению гиперурикемии, увеличению EFUA и СКФ ( $p<0,01$ ) (рис. 5, 6). У пациентов контрольной группы значения Rua, Uua, EFUA и СКФ весь период оставались практически на одном уровне.

Таблица 3

Table 3

**Динамика показателей ренального транспорта мочевой кислоты и скорости клубочковой фильтрации у больных оксалатной нефропатией, принимающих целекоксиб, в сравнении с контрольной группой ( $M\pm\sigma$ )**

**Parameters of renal transport of uric acid and glomerular filtration rate in patients with oxalate nephropathy taking Celecoxib in comparison with the control ( $M\pm\sigma$ )**

| Период<br>Period                     | Rua, ммоль/л<br>Rua, mmol/l |                   | Uua, ммоль/л<br>Uua, mmol/l |                   | EFUA, %            |                    | СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup><br>GFR, ml/min/1,73 m <sup>2</sup> |                     |
|--------------------------------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------|
|                                      | ОН<br>ON                    | К<br>Control      | ОН<br>ON                    | К<br>Control      | ОН<br>ON           | К<br>Control       | ОН<br>ON                                                           | К<br>Control        |
| До<br>лечения<br>Before<br>treatment | 0,37<br>±<br>0,02*          | 0,28<br>±<br>0,03 | 2,86<br>±<br>0,32***        | 3,20<br>±<br>0,69 | 8,08<br>±<br>0,41* | 13,21<br>±<br>0,87 | 82,10<br>±<br>4,72*                                                | 118,35<br>±<br>2,33 |
| Через<br>15 дней<br>Day 15           | 0,39<br>±<br>0,02*          | 0,29<br>±<br>0,04 | 2,82<br>±<br>0,31**         | 3,20<br>±<br>0,68 | 7,82<br>±<br>0,45* | 12,98<br>±<br>0,86 | 76,36<br>±<br>5,06*                                                | 117,48<br>±<br>1,86 |
| Через<br>30 дней<br>Day 30           | 0,41<br>±<br>0,02*          | 0,28<br>±<br>0,04 | 2,75<br>±<br>0,33**         | 3,19<br>±<br>0,68 | 7,57<br>±<br>0,45* | 12,89<br>±<br>0,92 | 71,62<br>±<br>5,24*                                                | 117,79<br>±<br>1,96 |
| Через<br>60 дней<br>Day 60           | 0,38<br>±<br>0,02*          | 0,28<br>±<br>0,04 | 2,82<br>±<br>0,31**         | 3,19<br>±<br>0,69 | 7,95<br>±<br>0,42* | 12,94<br>±<br>0,83 | 79,20<br>±<br>4,76*                                                | 117,98<br>±<br>1,82 |

**Примечание.** \* –  $p<0,001$ ; \*\* –  $p<0,01$ ; \*\*\* –  $p<0,05$  при сравнении аналогичных показателей в группах.

**Note.** \* –  $p<0.001$ ; \*\* –  $p<0.01$ ; \*\*\* – the differences are significant when comparing similar indicators in the groups  $p<0.05$ ; ON – patients with oxalate nephropathy and osteoarthritis; Control – control group (patients with osteoarthritis without oxalate nephropathy).

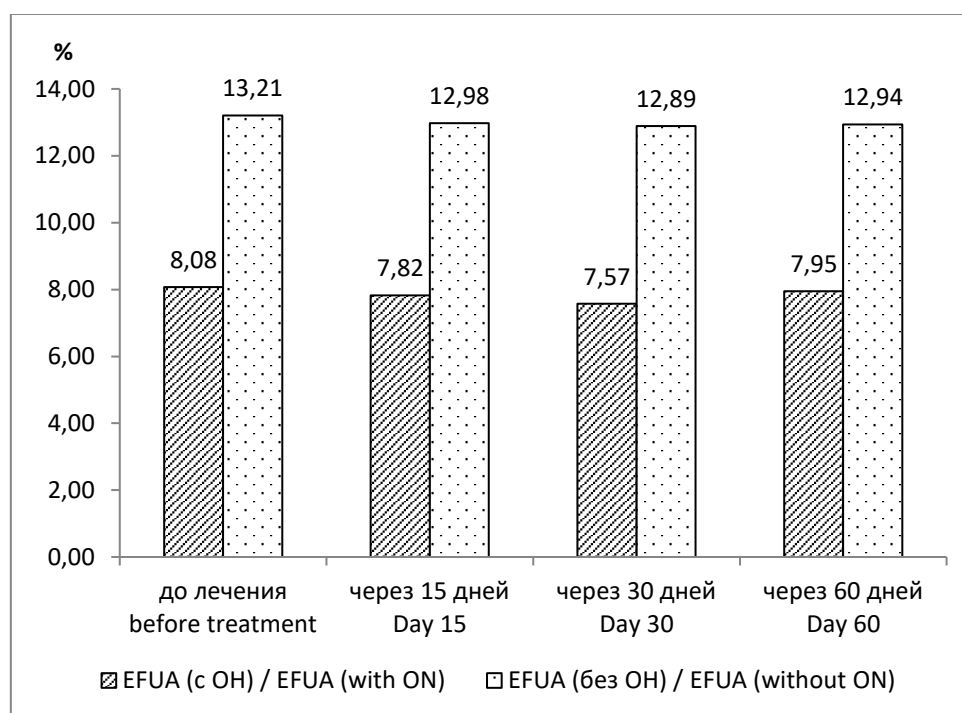


Рис. 5. Изменение EFUA у пациентов, применяющих целекоксиб

Fig. 5. Changes in EFUA in patients taking Celecoxib

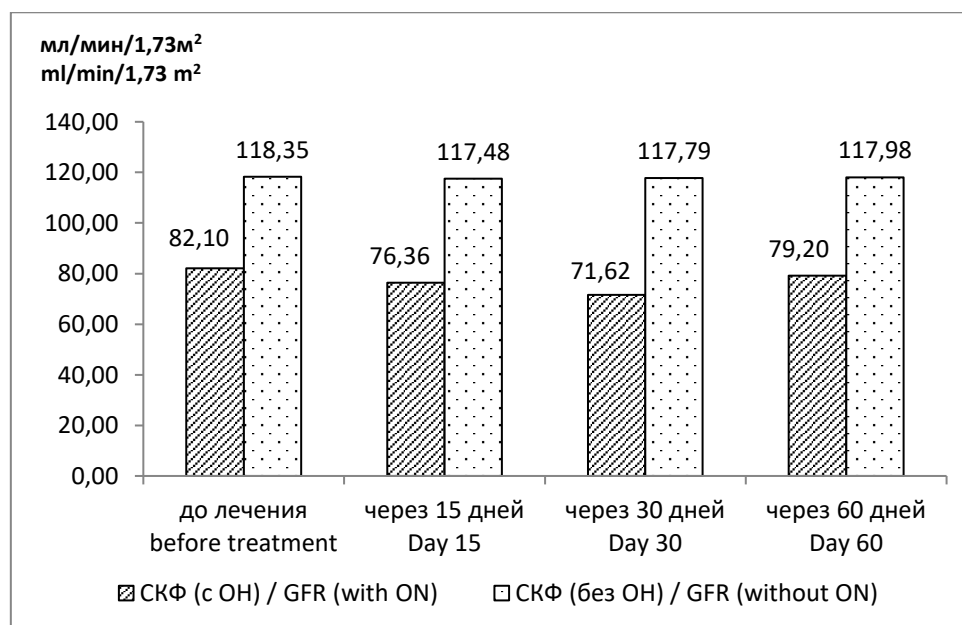


Рис. 6. Изменение СКФ у пациентов, применяющих целекоксиб

Fig. 6. Changes in GFR in patients taking Celecoxib

Анализ корреляционной зависимости показал наличие сильной прямой связи между  $U_{ua}$  и EFUA ( $r_{xy}=0,97$ ),  $U_{ua}$  и СКФ ( $r_{xy}=0,96$ ), сильной обратной связи между  $P_{ua}$  и  $U_{ua}$  ( $r_{xy}=-0,97$ ), EFUA и СКФ ( $r_{xy}=-0,99$ ).

Динамика показателей ренального транспорта мочевой кислоты и СКФ у пациентов с ОН, принимающих диацереин, представлена в табл. 4 и на рис. 7, 8. При исходно несколько

более высоких значениях  $P_{ua}$  и сниженных, по сравнению с контрольной группой, показателях  $U_{ua}$ , EFUA и СКФ не отмечено значимого изменения исследуемых показателей во время приема диацереина. Значения  $P_{ua}$ ,  $U_{ua}$ , EFUA и СКФ в контрольной группе также весь период оставались практически на одном уровне с незначимым снижением EFUA на 1,6 % от исходных значений за 2 мес.

Таблица 4

Table 4

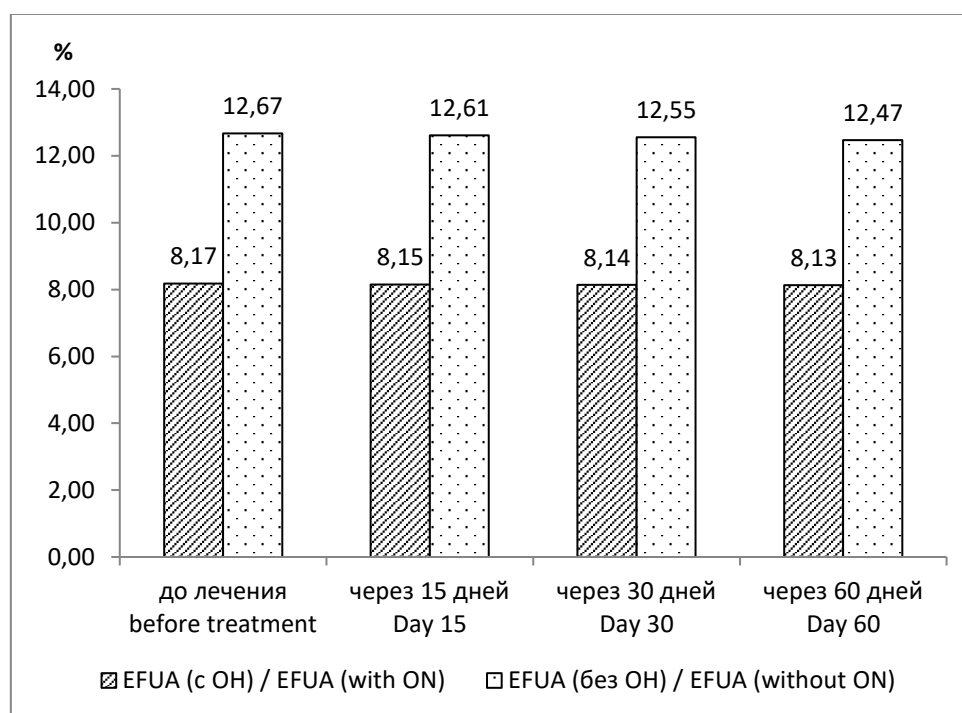
**Динамика показателей ренального транспорта мочевой кислоты и скорости клубочковой фильтрации у больных оксалатной нефропатией, принимающих диацереин, в сравнении с контрольной группой ( $M \pm \sigma$ )**

**Parameters of renal transport of uric acid and glomerular filtration rate in patients with oxalate nephropathy taking Diaflex in comparison with the control ( $M \pm \sigma$ )**

| Период<br>Period                     | $P_{ua}$ , ммоль/л<br>$P_{ua}$ , mmol/l |                   | $U_{ua}$ , ммоль/л<br>$U_{ua}$ , mmol/l |                   | EFUA, %            |                    | СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup><br>GFR, ml/min/1,73 m <sup>2</sup> |                     |
|--------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------|
|                                      | ОН<br>ON                                | К<br>Control      | ОН<br>ON                                | К<br>Control      | ОН<br>ON           | К<br>Control       | ОН<br>ON                                                           | К<br>Control        |
| До<br>лечения<br>Before<br>treatment | 0,30<br>±<br>0,04**                     | 0,27<br>±<br>0,03 | 3,13<br>±<br>0,41                       | 3,22<br>±<br>0,53 | 8,17<br>±<br>0,33* | 12,67<br>±<br>0,71 | 82,88<br>±<br>4,31*                                                | 113,91<br>±<br>5,07 |
| Через<br>15 дней<br>Day 15           | 0,30<br>±<br>0,04***                    | 0,28<br>±<br>0,03 | 3,15<br>±<br>0,42                       | 3,20<br>±<br>0,54 | 8,15<br>±<br>0,33* | 12,61<br>±<br>0,70 | 82,10<br>±<br>4,18*                                                | 113,84<br>±<br>4,18 |
| Через<br>30 дней<br>Day 30           | 0,31<br>±<br>0,03**                     | 0,28<br>±<br>0,03 | 3,15<br>±<br>0,43                       | 3,21<br>±<br>0,54 | 8,14<br>±<br>0,3*  | 12,55<br>±<br>0,78 | 81,40<br>±<br>4,47*                                                | 112,99<br>±<br>4,29 |
| Через<br>60 дней<br>Day 60           | 0,30<br>±<br>0,04                       | 0,28<br>±<br>0,03 | 3,16<br>±<br>0,42                       | 3,23<br>±<br>0,52 | 8,13<br>±<br>0,33* | 12,47<br>±<br>0,76 | 81,37<br>±<br>4,46*                                                | 113,46<br>±<br>4,85 |

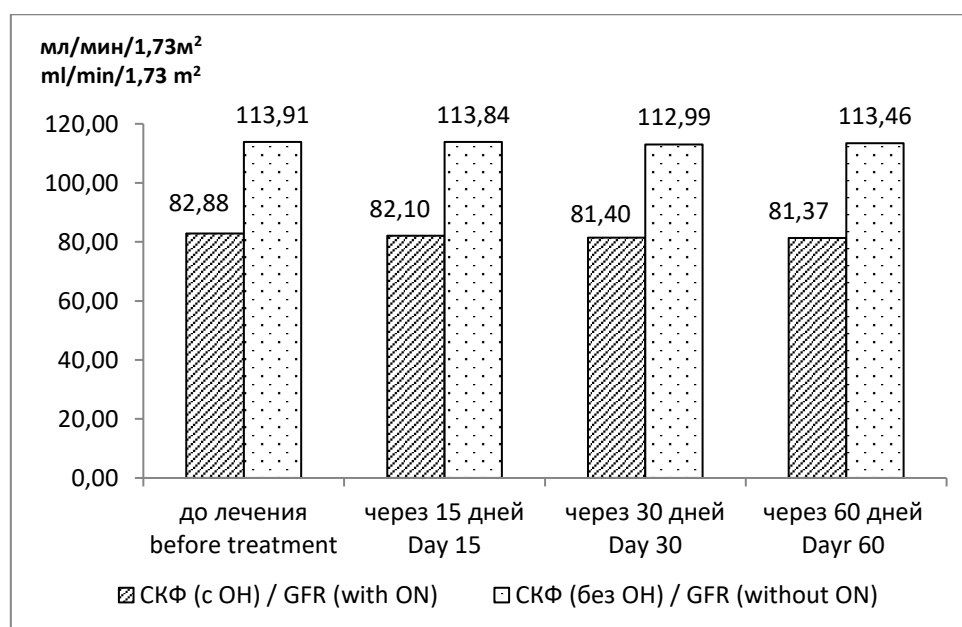
**Примечание.** \* –  $p < 0,001$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,05$  при сравнении аналогичных показателей в группах.

**Note.** \* –  $p < 0,001$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* – the differences are significant when comparing similar indicators in the groups  $p < 0,05$ ; ON – patients with oxalate nephropathy and osteoarthritis; Control – control group (patients with osteoarthritis without oxalate nephropathy).



**Рис. 7.** Изменение EFUA у пациентов, применяющих диацереин

**Fig. 7.** Changes in EFUA in patients taking Diaflex



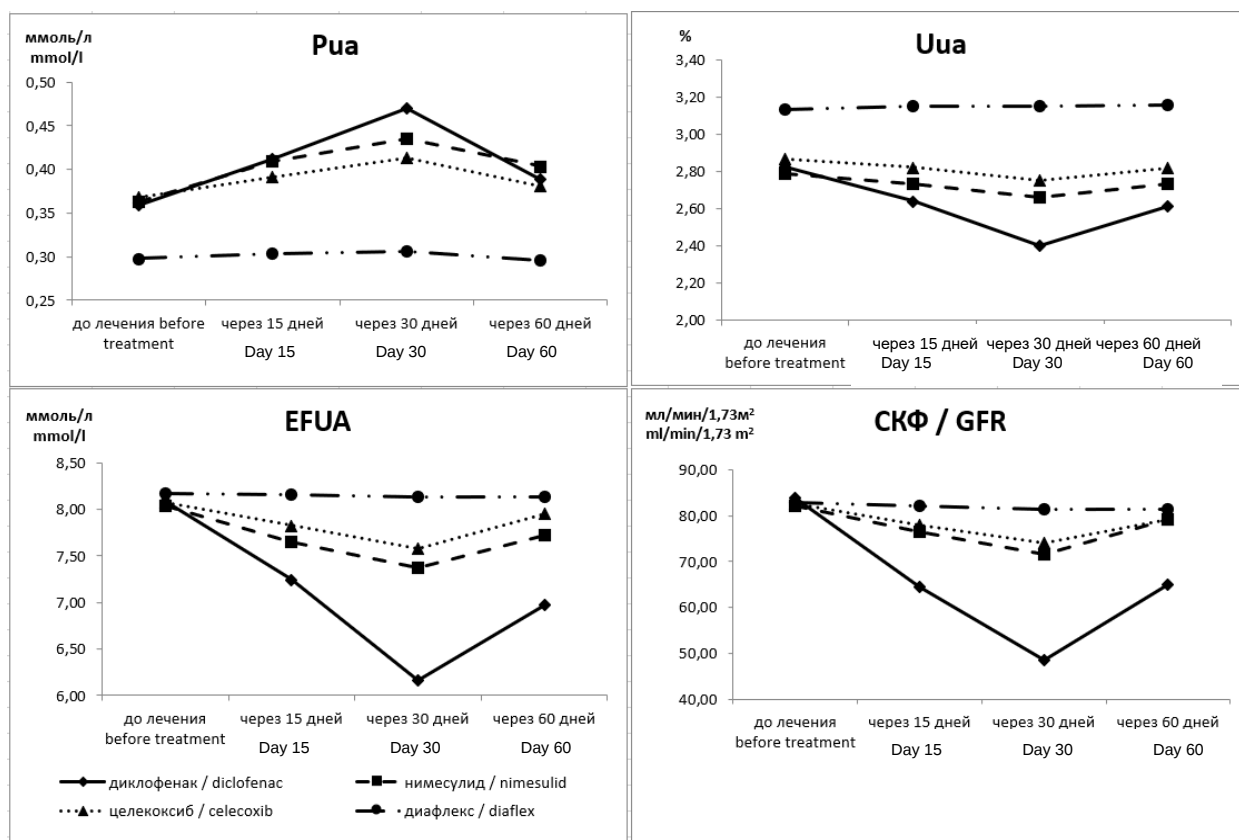
**Рис. 8.** Изменение СКФ у пациентов, применяющих диацереин

**Fig. 8.** Changes in GFR in patients taking Diaflex

Анализ корреляционной зависимости показал отсутствие значимой связи между Uua, EFUA, СКФ и Pua и наличие сильной обратной связи между Uua и EFUA ( $r_{xy}=0,91$ ), Uua и СКФ ( $r_{xy}=-0,89$ ).

Сравнение препаратов между собой по эффектам воздействия на ренальный транспорт мочевой кислоты показало значимые различия (рис. 9). Так, при применении диклофенака наблюдались достоверно более выраженные подъем Pua и снижение Uua, EFUA и СКФ, продолжавшиеся до отмены препарата ( $p<0,001$ ). После отмены препарата диклофенак показатели и через месяц не вернулись к первоначальным значениям. Целекоксиб и ни-

месулид оказывали сходное влияние на ренальный транспорт мочевой кислоты и СКФ, но целекоксиб, тем не менее, оказывал более слабое воздействие и показатели быстрее возвращались к исходным после отмены препарата ( $p<0,05$ ). Наиболее безопасным для применения оказался диацереин, который не нуждался в отмене после второго месяца использования и практически не изменял исходные показатели, не оказывал значимого влияния на ренальный транспорт мочевой кислоты ( $p<0,01$ ). В контрольной группе лиц статистически значимых изменений ренального транспорта мочевой кислоты и СКФ не наблюдали.



**Рис. 9.** Динамика показателей ренального транспорта мочевой кислоты и скорости клубочковой фильтрации у больных оксалатной нефропатией

**Fig. 9.** Parameters of renal transport of uric acid and glomerular filtration rate in patients with oxalate nephropathy

**Закключение.** Таким образом, у больных оксалатной нефропатией на 1–2 стадии ХБП при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (диклофенак, нимесулид, целекоксиб) наблюдали снижение СКФ и

фракционной экскреции мочевой кислоты. Наиболее выраженные изменения лабораторных показателей были отмечены при приеме диклофенака, причем они сохранялись и в течение месяца после его отмены. Прием диаце-

реина не вызывал нефротоксических эффектов, не влиял на уровень СКФ и экскретируемую фракцию мочевой кислоты (EFUA), что

имеет большое практическое значение при выборе безопасной терапии.

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

### Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Воронина Н.В., Гельмутдинов Д.Д.

Участие в исследовании, обработка материала: Воронина Н.В., Гельмутдинов Д.Д.

Статистическая обработка данных: Гельмутдинов Д.Д., Лемещенко О.В.

Анализ и интерпретация данных: Гельмутдинов Д.Д., Воронина Н.В.

Написание и редактирование текста: Воронина Н.В., Гельмутдинов Д.Д.

### Литература

1. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018; 56 (прил. 1): 1–29.
2. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашиварова Н.Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. Современная ревматология. 2019; 13 (2): 9–21.
3. Алексеева Л.И., Кашиварова Н.Г., Таскина Е.А., Шаранова Е.П., Аникин С.Г., Короткова Т.А., Стребова Е.А. Эффективность и безопасность диацереина у пациентов с остеоартритом коленных суставов. Современная ревматология. 2017; 11 (3): 1–8.
4. Наумов А.В., Ховасова Н.О. Рекомендованная терапия остеоартрита: новые решения старых задач. РМЖ. 2016; 3: 1–4.
5. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И. Оценка переносимости диацереина в реальной клинической практике. Результаты исследования РОКАДА (Ретроспективная оценка клинических аспектов применения Диафлекса при остеоартрозе). Научно-практическая ревматология. 2015; 53 (2): 169–174.
6. Сатыбалдыев А.М. Выбор нестероидных противовоспалительных препаратов у пожилого пациента с острой и хронической болью. Клиническая геронтология. 2020; 26 (5-6): 49–57. DOI: 10/26347/1607-2499202005-06049-057.
7. Клинические рекомендации ассоциации нефрологов. Тубулоинтерстициальные болезни почек. Москва; 2021: 7–11.
8. Кутырина И.М. Оценка функционального состояния почек. В кн.: Тареева И.Е., ред. Нефрология: руководство для врачей. Т. 1. Москва: Медицина; 1995: 173–194.
9. Zhang X., Donnan P.T., Bell S., Guthrie B. Non-steroidal antiinflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. BMC Nephrol. 2017; 18 (1): 256. DOI: 10.1186/s12882-017-0673-8).
10. Hsu C.C., Wang H., Hsu Y.H. Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Chronic Kidney Disease in Subjects with Hypertension: Nationwide Longitudinal Cohort Study. Hypertension. 2015; 66 (3): 524–533. DOI: 10.1161/Hypertensionaha.114.05105.epub 2015jul 13.
11. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. Современные представления о механизмах почечного транспорта мочевой кислоты. Клиническая нефрология. 2016; 1: 42–49.
12. Anton Ivanyuk, Francoise Livio, Jerome Biollaz, Thierry Buclin. Renal Drug Transporters and Drug Interactions. Clin Pharmacokinet. 2017; 56 (8): 825–892. DOI: 10.1007/s40262-017-0506-8.
13. Tisdale J.E., Miller D.A. Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. 3rd Ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists; 2018; 41: 941–966.
14. Endou H., Anzai N. Urate transport across the apical membrane of renal proximal tubules. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 2008; 27: 578–584.
15. Harirforoosh S., Jamali F. Renal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Expert Opin Drug Saf. 2009; 8 (6): 669–681. DOI: 10.1517/14740330903311023.
16. Lipworth L., Abdel-Kader K., Morse J. High prevalence of non-steroidal anti-inflammatory drug use among acute kidney injury survivors in the southern community cohort study. BMC Nephrol. 2016; 17 (1): 189. DOI: 10.1186/s12882-016-0411-7.

17. Воронина Н.В., Грибовская Н.В., Евсеев А.Н., Езерский Д.В. Особенности мочевого синдрома у больных оксалатной нефропатией в сопоставлении с результатами нефробиопсии. Дальневосточный медицинский журнал. 2013; 3: 15–20.
18. Воронина Н.В., Гельмутдинов Д.Д., Маркина О.И. Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов – ингибиторов и не ингибиторов ЦОГ-2 на состояние почек у больных оксалатной нефропатией, коморбидных по остеоартрозу. Дальневосточный медицинский журнал. 2016; 1: 14–19.
19. Хроническая болезнь почек (ХБП): клинические рекомендации ассоциации нефрологов. Москва; 2021. 25.
20. Арутюнов Г.П., Драгунов Д.О., Соколова А.В., Арутюнов А.Г. Фракционная экскреция мочевой кислоты как альтернативный маркер низкого уровня натрийуреза. Клиническая нефрология. 2014; 5: 20–24.
21. Молчанова О.В., Бритов А.Н., Платонова Е.В. Значение повышенного уровня мочевой кислоты в развитии и профилактике хронических неинфекционных заболеваний. Профилактическая медицина. 2020; 23 (2): 102–108. DOI: 10.17116/profmed/ 202023021102.

*Поступила в редакцию 20.10.2022; принята 22.12.2022.*

#### Авторский коллектив

**Воронина Наталья Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней, гериатрии и инструментальной диагностики, ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России. 680000, Россия, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35; e-mail: mdvoronina@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3284-8108>.

**Гельмутдинов Данир Данисович** – аспирант кафедры внутренних болезней, гериатрии и инструментальной диагностики, ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России. 680000, Россия, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35; e-mail: danir\_@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8072-7378>.

**Лемешенко Ольга Валентиновна** – кандидат медицинских наук, декан факультета ординатуры с центром карьеры и трудоустройства, ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России. 680000, Россия, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35; e-mail: kiko@mail.fesmu.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1051-0958>.

#### Образец цитирования

*Воронина Н.В., Гельмутдинов Д.Д., Лемешенко О.В. Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов (диклофенака, целекоксиба, нимесулида, диацереина) на ренальный транспорт мочевой кислоты у больных оксалатной нефропатией с сопутствующим гонартризмом. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 1: 27–42. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-1-27-42.*

## EFFECT OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS (DICLOFENAC, CELECOXIB, NIMESULIDE, DIACEREIN) ON RENAL TRANSPORT OF URIC ACID IN PATIENTS WITH OXALATE NEPHROPATHY AND CONCOMITANT GONARTHROSIS

**N.V. Voronina, D.D. Gel'mutdinov, O.V. Lemeshchenko**

Far-Eastern State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation,  
Khabarovsk, Russia

*The aim of the study is to evaluate the excreted uric acid fraction in patients with oxalate nephropathy in the early stages of chronic kidney disease with gonarthrosis under non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. Materials and Methods. An open, comparative, randomized study included 192 women, aged 51.4±2.3, with oxalate nephropathy and primary gonarthrosis. The glomerular filtration rate was >60 ml/min, BMI – 23.4±1.8. The first group of patients was taking Diclofenac Sodium (4500 mg/month), the second group – Celecoxib (6000 mg/month), the third group – Nimesulide (6000 mg/month), the fourth group – Diacerein (6000 mg/2 months). The control group for each drug consisted of patients with gonarthrosis, but without nephropathy and hyperuricemia. The patients of the control groups were treated similarly.*

The excreted fraction of uric acid in the subjects was assessed on Day 15, Day 30, and Day 60 according to generally accepted methods.

**Results.** A decrease in the excreted fraction of uric acid, hyperuricemia, and a decrease in the glomerular filtration rate were observed in patients taking Diclofenac. After one-month Diclofenac withdrawal, the parameters did not return to their original levels. Celecoxib and Nimesulide had marginal effect on the changes of the excreted uric acid fraction and a decrease in glomerular filtration rate. A month after their withdrawal, the parameters returned to their original levels. Diacerein had no effect on the renal transport of uric acid. No significant changes were noted in the control.

**Key words:** Diclofenac, Celecoxib, Nimesulide, Diacerein, uric acid, oxalate nephropathy.

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

### Author contributions

Research concept and design: Voronina N.V., Gel'mutdinov D.D.

Participation in the research study, data processing: Voronina N.V., Gel'mutdinov D.D.

Statistical data processing: Gel'mutdinov D.D., Lemeschenko O.V.

Data analysis and interpretation: Gel'mutdinov D.D., Voronina N.V.

Text writing and editing: Voronina N.V., Gel'mutdinov D.D.

### References

1. Ratsional'noe ispol'zovanie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. Klinicheskie rekomendatsii [Efficient use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018; 56 (pril. 1): 1–29 (in Russian).
2. Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G. Osteoartrit: epidemiologiya, klassifikatsiya, faktory riska i progressirovaniya, klinika, diagnostika, lechenie [Osteoarthritis: Epidemiology, classification, risk factors, progression, clinical picture, diagnosis, and treatment]. *Sovremennaya revmatologiya*. 2019; 13 (2): 9–21 (in Russian).
3. Alekseeva L.I., Kashevarova N.G., Taskina E.A., Sharapova E.P., Anikin S.G., Korotkova T.A., Strebkova E.A. Effektivnost' i bezopasnost' diatsereina u patsientov s osteoartritom kolennykh sustavov [Efficacy and safety of Diacerein in patients with knee osteoarthritis]. *Sovremennaya revmatologiya*. 2017; 11 (3): 1–8 (in Russian).
4. Naumov A.V., Khovasova N.O. Rekomendovannaya terapiya osteoartrita: novye resheniya starykh zadach [Osteoarthritis treatment: New solutions to old problems]. *RMZh*. 2016; 3: 1–4 (in Russian).
5. Karateev A.E., Alekseeva L.I. Otsenka perenosimosti diatsereina v real'noy klinicheskoy praktike. Rezultaty issledovaniya ROKADA (Retrospektivnaya otsenka klinicheskikh aspektov primeneniya Diaflexa pri osteoartroze) [Evaluation of Diacerein acceptability in real clinical practice. Results of the clinical study (Retrospective evaluation of clinical aspects of Diaflex therapy in osteoarthritis)]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015; 53 (2): 169–174 (in Russian).
6. Satybaldyev A.M. Vybor nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov u pozhilogo patsienta s ostroy i khronicheskoy bol'yu [Choice of non-steroidal anti-inflammatory drugs in an elderly patient with acute and chronic pain]. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2020; 26 (5-6): 49–57. DOI: 10/26347/1607-2499202005-06049-057 (in Russian).
7. *Klinicheskie rekomendatsii assotsiatsii nefrologov. Tubulointerstitsial'nye bolezni pochek* [Clinical Guidelines for Nephrology. Tubulointerstitial kidney disease]. Moscow; 2021: 7–11 (in Russian).
8. Kutyrina I.M. Otsenka funktsional'nogo sostoyaniya pochek [Assessment of kidney functional state]. V kn.: Tareeva I.E., ed. *Nefrologiya: rukovodstvo dlya vrachey*. T. 1. Moscow: Meditsina; 1995: 173–194 (in Russian).
9. Zhang X., Donnan P.T., Bell S., Guthrie B. Non-steroidal antiinflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2017; 18 (1): 256. DOI: 10.1186/s12882-017-0673-8).
10. Hsu C.C., Wang H., Hsu Y.H. Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Chronic Kidney Disease in Subjects With Hypertension: Nationwide Longitudinal Cohort Study. *Hypertension*. 2015; 66 (3): 524–533. DOI: 10.1161/Hypertensionaha.114.05105.epub 2015jul 13.
11. Zverev Ya.F., Bryukhanov V.M. Sovremennye predstavleniya o mekhanizмах pochechnogo transporta mochevoy kisloty [Modern ideas about the mechanisms of renal transport of uric acid]. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2016; 1: 42–49 (in Russian).

12. Anton Ivanyuk, Francoise Livio, Jerome Biollaz, Thierry Buclin. Renal Drug Transporters and Drug Interactions. *Clin Pharmacokinet.* 2017; 56 (8): 825–892. DOI: 10.1007/s40262-017-0506-8.
13. Tisdale J.E., Miller D.A. *Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management.* 3rd Ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists; 2018; 41: 941–966.
14. Endou H., Anzai N. Urate transport across the apical membrane of renal proximal tubules. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2008; 27: 578–584.
15. Harirforoosh S., Jamali F. Renal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf.* 2009; 8 (6): 669–681. DOI: 10.1517/14740330903311023.
16. Lipworth L., Abdel-Kader K., Morse J. High prevalence of non-steroidal anti-inflammatory drug use among acute kidney injury survivors in the southern community cohort study. *BMC Nephrol.* 2016; 17 (1): 189. DOI: 10.1186/s12882-016-0411-7.
17. Voronina N.V., Gribovskaya N.V., Evseev A.N., Ezerskiy D.V. Osobennosti mochevogo sindroma u bol'nykh oksalatnoy nefropatiey v sopostavlenii s rezul'tatami nefrobiopsii [Characteristics of the urinary syndrome in patients with oxalate nephropathy in comparison with nephrobiopsy]. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal.* 2013; 3: 15–20 (in Russian).
18. Voronina N.V., Gel'mutdinov D.D., Markina O.I. Vliyanie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov – ingibitorov i ne ingibitorov TsOG-2 na sostoyanie pochk u bol'nykh oksalatnoy nefropatiey, komorbidnykh po osteoartrozu [Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs (COX-2 inhibitors and non-inhibitors) on kidneys in patients with oxalate nephropathy and comorbid osteoarthritis]. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal.* 2016; 1: 14–19 (in Russian).
19. *Khronicheskaya bolezn' pochk (KhBP): klinicheskie rekomendatsii assotsiatsii nefrologov* [Chronic kidney disease (CKD): Clinical guidelines for nephrologists]. Moscow; 2021. 25 (in Russian).
20. Arutyunov G.P., Dragunov D.O., Sokolova A.V., Arutyunov A.G. Fraktsionnaya ekskretsiya mochevoy kisloty kak al'ternativnyy marker nizkogo urovnya natriyureza [Fractional uric acid excretion as an alternative marker of low natriuresis]. *Klinicheskaya nefrologiya.* 2014; 5: 20–24 (in Russian).
21. Molchanova O.V., Britov A.N., Platonova E.V. Znachenie povyshennogo urovnya mochevoy kisloty v razviti i profilaktike khronicheskikh neinfektsionnykh zabolevaniy [Importance of elevated uric acid levels in the development and prevention of chronic non-communicable diseases]. *Profilakticheskaya meditsina.* 2020; 23 (2): 102–108. DOI: 10.17116/profmed/202023021102 (in Russian).

Received October 20, 2022; accepted December 22, 2022.

### Information about the authors

**Voronina Natal'ya Vladimirovna**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Internal Medicine, Geriatrics and Instrumental Diagnostics, Far-Eastern State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 680000, Russia, Khabarovsk, Murav'eva-Amursky St., 35; e-mail: mdvovronina@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3284-8108>.

**Gel'mutdinov Danir Danisovich**, Post-Graduate Student, Chair of Internal Medicine, Geriatrics and Instrumental Diagnostics, Far-Eastern State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 680000, Russia, Khabarovsk, Murav'eva-Amursky St., 35; e-mail: danir\_@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8072-7378>.

**Lemeshchenko Ol'ga Valentinovna**, Candidate of Sciences (Medicine), Dean of Residency Department with Career and Employment Center, Far-Eastern State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 680000, Russia, Khabarovsk, Murav'eva-Amursky St., 35; e-mail: kiko@mail.fesmu.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1051-0958>.

### For citation

Voronina N.V., Gel'mutdinov D.D., Lemeshchenko O.V. Vliyanie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov (diklofenaka, tselekoksiba, nimesulida, diatsereina) na renal'nyy transport mochevoy kisloty u bol'nykh oksalatnoy nefropatiey s soputstvuyushchim gonartritom [Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs (Diclofenac, Celecoxib, Nimesulide, Diacerein) on renal transport of uric acid in patients with oxalate nephropathy and concomitant gonarthrosis]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal.* 2023; 1: 27–42. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-1-27-42 (in Russian).

УДК 616.61-008.6

DOI 10.34014/2227-1848-2023-1-43-49

## ПОЧЕЧНЫЙ КОНТИНУУМ: ПРОБЛЕМЫ КЛАССИФИКАЦИИ

А.М. Шутов, Е.В. Ефремова, М.В. Мензоров

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

*Классифицирование заболеваний является одним из сложных разделов современной медицины. Появление новых данных по этиологии, патогенезу, диагностике, лечению и прогнозу приводит к периодическому пересмотру существующих принципов классификации патологических состояний. В полной мере это касается и заболеваний почек. В почечном континууме период от начала заболевания до трех месяцев трактуется как острое повреждение почек и острая болезнь почек. Для диагноза «хроническая болезнь почек» необходимо иметь сохраняющиеся в течение трех и более месяцев нарушения структуры или функции почек или маркеры повреждения почек независимо от этиологии. При кажущейся простоте почечного континуума имеются сложности в диагностике и определении последовательности событий. В настоящее время нет единого мнения о месте острой болезни почек в почечном континууме, в связи с чем при высокой распространенности, превышающей таковую для острого повреждения почек, острая болезнь почек редко диагностируется, включается в диагноз и учитывается при оценке прогноза пациента. Авторами предлагается новая классификация почечного континуума, позволяющая уточнить место острой болезни почек и острого повреждения почек, основывающаяся на общепринятых критериях, что позволит без труда использовать ее в рутинной клинической практике. Внедрение в широкую клиническую практику биомаркеров и уточнение в этой связи критериев острого повреждения почек не повлияют на предлагаемую классификацию, а лишь уточнят критерии диагностики острого повреждения почек, острой болезни почек и хронической болезни почек.*

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, острое повреждение почек, острая болезнь почек, почечный континуум.

Классифицирование заболеваний является одним из сложных разделов современной медицины. Появление новых данных по этиологии, патогенезу, диагностике, лечению и прогнозу приводит к периодическому пересмотру существующих принципов классификации патологических состояний. В полной мере это касается и заболеваний почек.

Современные представления о почечном континууме демонстрирует рис. 1.

В почечном континууме период от начала заболевания до трех месяцев трактуется как острое повреждение почек (ОПП) и острая болезнь почек (ОБП).

ОПП определяется как [1]:

- увеличение креатинина сыворотки  $\geq 26,5$  мкмоль/л на протяжении 48 ч;

- увеличение креатинина сыворотки  $\geq 1,5$  раза от базального на протяжении 7 сут;
- диурез  $< 0,5$  мл/кг/ч в течение 6 ч.

ОБП определяется как увеличение креатинина сыворотки  $\geq 1,5$  раза от базального в промежутке от более 7 сут до 3 мес. или наличие маркеров повреждения почек (протеинурия, гематурия и др.) на протяжении менее 3 мес. [2, 3].

Для диагноза ХБП необходимо иметь сохраняющиеся в течение трех и более месяцев нарушения структуры или функции почек или маркеры повреждения почек независимо от этиологии [2, 4].

Острая болезнь почек встречается чаще, чем острое повреждение почек, однако диагностируется и отмечается в медицинской до-

кументации в повседневной клинической практике редко, что связано в т.ч. с нечеткостью определения места ОБП в почечном континууме. Для дифференциальной диагности-

ки ОПП, ОБП, ХБП важно наблюдение за пациентом в динамике и (или) наличие медицинской документации для ретроспективной оценки.

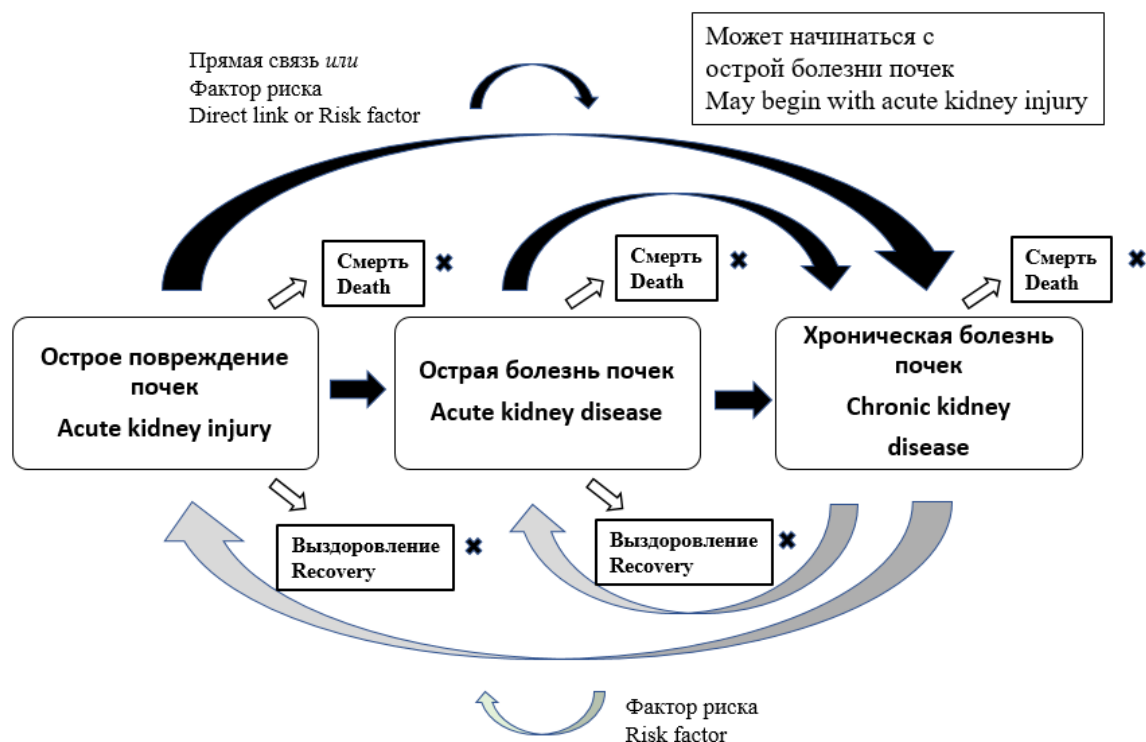


Рис. 1. Почечный континуум

Fig. 1. Renal continuum

При кажущейся простоте почечного континуума имеются сложности в диагностике и определении последовательности событий [5, 6]. Трудности выявления ОПП связаны с отсутствием единого мнения о базальном (начальном) креатинине сыворотки (креатинин при госпитализации, креатинин до госпитализации, минимальное значение креатинина во время госпитализации и т.д.). Кроме того, возможно развитие ОПП при уже существующей хронической болезни почек (ОПП на ХБП). Термин «повреждение» в российской медицине больше подходит для обозначения морфологических изменений, в то время как основным диагностическим критерием ОПП

является динамика креатинина сыворотки крови. Биомаркеры повреждения почек входят в обновленную классификацию ОПП Acute Disease Quality Initiative (ADQI) [7], однако отсутствие единого подхода (десятки биомаркеров, разные методы определения) ограничивает использование биомаркеров ОПП в широкой практике [8]. Для инфаркта миокарда существует общепринятый биомаркер некроза миокарда – тропонин. Для поражения почек общепризнанного биомаркера нет.

В настоящее время нет единого мнения в определении места острой болезни почек в почечном континууме, в связи с чем при высокой распространенности, превышающей тако-

вую для ОПП, острая болезнь почек редко диагностируется, включается в диагноз и учитывается при оценке прогноза пациента [5, 6, 9].

Главная трудность в диагностике ХБП при первичном осмотре пациента связана с

необходимостью наблюдения в динамике (не менее трех месяцев). В связи с вышеперечисленным возможны следующие представления о почечном континууме (рис. 2).

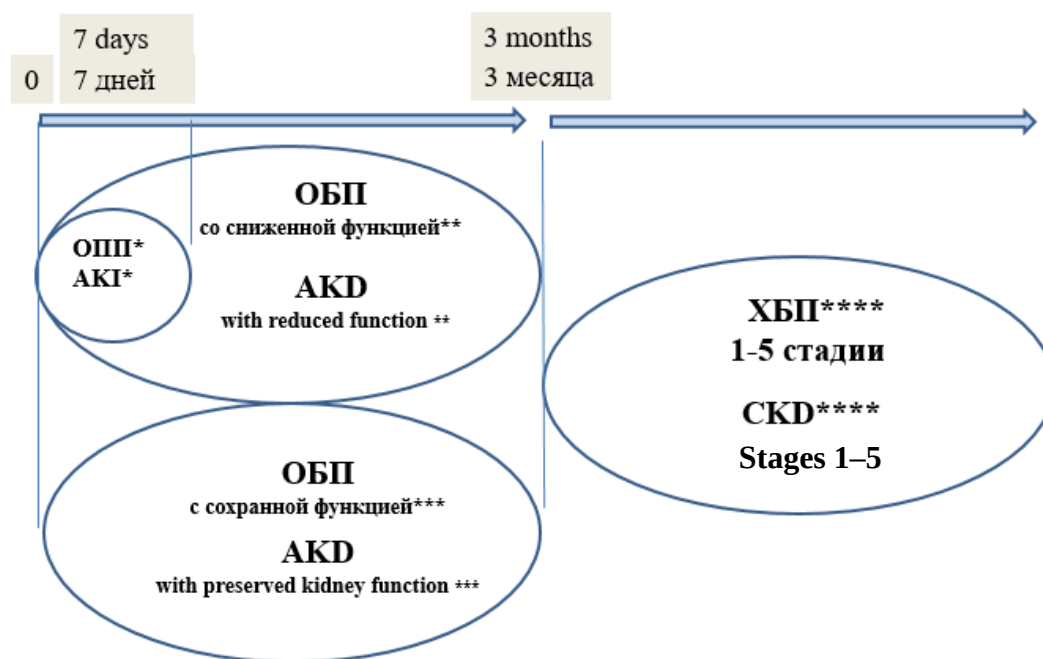


Рис. 2. Почечный континуум, предлагаемый авторами.

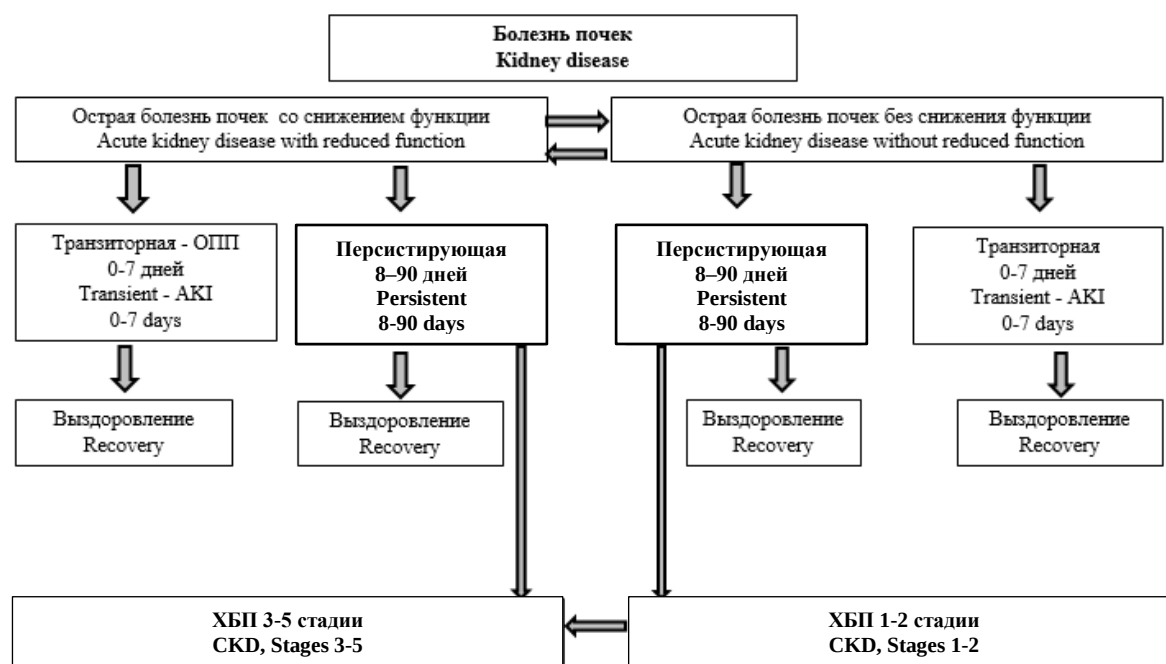
**Примечание.** \* – ОПП: увеличение креатинина сыворотки  $\geq 26,5$  ммоль/л на протяжении 48 ч или  $>50$  % на протяжении 7 сут; \*\* – ОБП: увеличение креатинина сыворотки более 50 % от исходного на протяжении от 8 до 90 сут; \*\*\* – ОБП: маркеры повреждения почек (протеинурия, гематурия и др.) на протяжении до 90 сут; \*\*\*\* – ХБП: нарушения структуры или функции почек или наличие маркеров повреждения почек на протяжении более 90 сут (1–5 стадии)

Fig. 2. Renal continuum, authors' version.

**Note.** \* – AKI – acute kidney injury: a 48-hour increase ( $\geq 26.5$  mmol/l) in serum creatinine or 7-day ( $>50$  %) increase; \*\* – AKD – acute kidney disease with reduced function: an 8–90-day increase ( $>50$  %) in serum creatinine compared to the baseline; \*\*\* – AKD – acute kidney disease with preserved kidney function: markers of kidney damage (proteinuria, hematuria, etc.) for up to 90 days; \*\*\*\* – CKD – chronic kidney disease: impaired structure or kidney function or markers of kidney damage for more than 90 days (stages 1–5)

Острая болезнь почек может дебютировать с острого повреждения, может начаться с сохранной функцией с последующим ее снижением, отвечающим критериям ОПП (например, две недели – только протеинурия, затем – повышение креатинина более чем в 2 раза

и т.д.). При этом будут использоваться общепринятые на сегодняшний день критерии диагностики и деления на стадии острого повреждения почек. Цепь событий, приводящих к ХБП, представлена на рис. 3.



**Рис. 3.** Динамика развития хронической болезни почек  
(ОПП и ХБП диагностируются и классифицируются согласно KDIGO, 2012)

**Fig. 3.** Chronic kidney disease progression  
(Acute kidney injury and chronic kidney disease are diagnosed and classified according to KDIGO, 2012)

#### Примеры диагнозов:

1) Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Острая болезнь почек со снижением функции, транзиторная (острое повреждение почек 2 стадии).

2) Острый постстрептококковый гломерулонефрит. Острая болезнь почек без снижения функции почек, персистирующая.

3) ИБС. Постинфарктный кардиосклероз (ОИМ передней стенки в 2017 г.). Острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности. Острая болезнь почек со снижением функции почек, транзиторная (острое повреждение почек 1 стадии).

4) Беременность первая, 34 нед. Преэклампсия. Острая болезнь почек без снижения функции почек, транзиторная.

Предложенная классификация позволяет

уточнить место ОБП и ОПП в почечном континууме на основании *общепринятых* критериев, что позволит без труда использовать ее в рутинной клинической практике. Сегодня пациент, перенесший острое повреждение почек с быстрым восстановлением функции, просто выпадает из поля зрения врача. Разработанная классификация обратит внимание клинициста на острую болезнь почек и определит необходимость наблюдения за пациентами на протяжении трех месяцев в целях установления выздоровления или перехода заболевания в ХБП. Внедрение в широкую клиническую практику биомаркеров и уточнение в этой связи критериев острого повреждения почек не повлияет на предлагаемую классификацию, а лишь уточнит критерии диагностики ОПП, ОБП и ХБП.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект № 20-07-00672.

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

**Вклад авторов**

Концепция и дизайн исследования: Шутов А.М.

Участие в исследовании, обработка материала: Шутов А.М., Ефремова Е.В., Мензоров М.В.

Анализ и интерпретация данных: Шутов А.М., Ефремова Е.В., Мензоров М.В.

Написание и редактирование текста: Шутов А.М., Ефремова Е.В., Мензоров М.В.

**Литература**

1. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. Kidney inter. Suppl. 2012; 2 (6):1–138.
2. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. Kidney Int. Suppl. 2013; 3 (1): 1–150.
3. Levey A.S., Eckardt K.U., Dorman N.M. Nomenclature for kidney function and disease-executive summary and glossary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) consensus conference. Eur. Heart J. 2020; 41 (48): 4592–4598. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa650.
4. Хроническая болезнь почек. Клинические рекомендации. Одобрены научно-практическим советом Минздрава России. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/469\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/469_2) (дата обращения: 10.11.2022).
5. Lameire N.H., Levin A., Kellum J.A. Harmonizing acute and chronic kidney disease definition and classification: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. Kidney International 2021; 100: 516–526.
6. Levey A.S. Defining AKD: The Spectrum of AKI, AKD, and CKD. Nephron 2022; 146: 302–305.
7. Ostermann M., Zarbock A., Goldstein S. Recommendations on acute kidney injury biomarkers from the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference: a consensus statement. JAMA Netw Open. 2020; 3: e2019209.
8. Murray P.T., Mehta R.L., Shaw A. Potential use of biomarkers in acute kidney injury: Report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference. Kidney Int. 2014; 85: 513–521.
9. Nagata K., Horino T., Hatakeyama Y. Effects of transient acute kidney injury, persistent acute kidney injury and acute kidney disease on the long-term renal prognosis after an initial acute kidney injury event. Nephrology (Carlton). 2021; 26 (4): 312–318. DOI: 10.1111/nep.13831.

*Поступила в редакцию 14.12.2022; принята 13.01.2023.*

**Авторский коллектив**

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

**Ефремова Елена Владимировна** – доктор медицинских наук, доцент, профессор 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: <http://orcid.org/0000-0002-7579-4824>.

**Мензоров Максим Витальевич** – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры терапии и профессиональных болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: menzorov.m.v@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6000-4850>.

**Образец цитирования**

*Шутов А.М., Ефремова Е.В., Мензоров М.В. Почечный континуум: проблемы классификации. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 1: 43–49. DOI 10.34014/2227-1848-2023-1-43-49.*

## RENAL CONTINUUM: CLASSIFICATION PROBLEMS

A.M. Shutov, E.V. Efremova, M.V. Menzorov

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Disease classification is one of the most serious challenges in modern medicine. New data on disease etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis lead to the revision of existing principles for the classification of pathological conditions. This is also true about kidney disease. In renal continuum, the first three months from the disease onset are defined as acute kidney injury or acute kidney disease. Chronic kidney disease implies renal structural or functional damage which is observed for more than three months, or markers of kidney damage, regardless of etiology. Despite the apparent simplicity of the renal continuum, there are difficulties in diagnosing and determining the event sequence. Currently, there is no consensus on the place of acute kidney disease in the renal continuum. Therefore, despite high prevalence acute kidney disease is rarely diagnosed, included in the diagnosis or taken into account while assessing the patient prognosis. The authors propose a new classification of renal continuum, which allows us to clarify the criteria for acute kidney disease and acute kidney injury. The suggested classification can be easily used in routine clinical practice. The introduction of biomarkers into wide clinical practice and the clarification of the criteria for acute kidney injury do not affect the proposed classification, but only clarify the criteria for diagnosing acute kidney injury, acute kidney disease, and chronic kidney disease.

**Key words:** chronic kidney disease, acute kidney injury, acute kidney disease, renal continuum.

The work is supported by the Russian Foundation for Basic Research, project № 20-07-00672.

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

**Author contributions**

Research concept and design: Shutov A.M.

Participation in the study, data processing: Shutov A.M., Efremova E.V., Menzorov M.V.

Data analysis and interpretation: Shutov A.M., Efremova E.V., Menzorov M.V.

Text writing and editing: Shutov A.M., Efremova E.V., Menzorov M.V.

**References**

1. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. *Kidney inter. Suppl.* 2012; 2 (6):1–138.
2. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. *Kidney Int. Suppl.* 2013; 3 (1): 1–150.
3. Levey A.S., Eckardt K.U., Dorman N.M. Nomenclature for kidney function and disease-executive summary and glossary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) consensus conference. *Eur. Heart J.* 2020; 41 (48): 4592–4598. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa650.
4. *Khronicheskaya bolezni' pochek. Klinicheskie rekomendatsii.* Odobreny nauchno-prakticheskim sovetom Ministerstva zdravookhraneniya Rossii [Chronic kidney disease. Clinical guidelines. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation]. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469_2) (accessed: November 10, 2022) (in Russian).
5. Lameire N.H., Levin A., Kellum J.A. Harmonizing acute and chronic kidney disease definition and classification: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney International.* 2021; 100: 516–526.
6. Levey A.S. Defining AKD: The Spectrum of AKI, AKD, and CKD. *Nephron.* 2022; 146: 302–305.
7. Ostermann M., Zarbock A., Goldstein S. Recommendations on acute kidney injury biomarkers from the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference: a consensus statement. *JAMA Netw Open.* 2020; 3: e2019209.
8. Murray P.T., Mehta R.L., Shaw A. Potential use of biomarkers in acute kidney injury: Report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference. *Kidney Int.* 2014; 85: 513–521.

9. Nagata K., Horino T., Hatakeyama Y. Effects of transient acute kidney injury, persistent acute kidney injury and acute kidney disease on the long-term renal prognosis after an initial acute kidney injury event. *Nephrology (Carlton)*. 2021; 26 (4): 312–318. DOI: 10.1111/nep.13831.

*Received December 14, 2022; accepted January 13, 2023.*

#### Information about the authors

**Shutov Aleksandr Mikhaylovich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Therapy and Occupational Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: amshu@mail.ru, ORCID ID: <http://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: <http://orcid.org/0000-0002-7579-4824>.

**Menzorov Maksim Vital'evich**, Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Therapy and Occupational Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: menzorov.m.v@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6000-4850>.

#### For citation

Shutov A.M., Efremova E.V., Menzorov M.V. Pochechnyy kontinuum: problemy klassifikatsii [Renal continuum: Classification problems]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2023; 1: 43–49. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-1-43-49 (in Russian).

УДК 615.036.8

DOI 10.34014/2227-1848-2023-1-50-62

## ПРИМЕНЕНИЕ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ДОСТАВКЕ СИЛИБИНА В ПЕЧЕНЬ У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Ч.С. Павлов<sup>1</sup>, Т.А. Туранкова<sup>1</sup>, Д.Л. Варганова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия;

<sup>2</sup> ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница, г. Ульяновск, Россия

*Цель работы – оценить эффективность и безопасность липосомальных технологий в терапии неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) на примере активного действующего вещества силибина («Липолив»).*

*Материалы и методы. Проведено рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, одобренное этическим комитетом. В исследование были включены 111 участников в возрасте 18–65 лет с диагнозом НАЖБП. Длительность терапии препаратом «Липолив» (группа терапии) или идентичным плацебо (контрольная группа) составляла 12 нед., дозировка препарата – 1 капсула в сутки. У пациентов оценивались показатели эффективности: активность стеатогепатита (АСТ, АЛТ), выраженность стеатоза печени (транзистентная эластография с контролируемым параметром затухания ультразвуковой волны), качество жизни (шкала SF-36) – и безопасности: нежелательные явления. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 1.2.0.*

*Результаты. В группе терапии в конце лечения отмечено достоверное снижение показателей АЛТ ( $p < 0,001$ ) и АСТ ( $p < 0,001$ ) и уменьшение стеатоза ( $p < 0,001$ ). Выявлено достоверное улучшение показателей общего физического и душевного благополучия в обеих группах с достоверными различиями между группами ( $p < 0,001$ ). Нежелательных реакций и прерывания терапии отмечено не было.*

*Выводы. Эффективность применения силибина, синтезированного с применением липосомальных технологий («Липолив»), в терапии пациентов с НАЖБП нашла подтверждение в достоверном снижении показателей активности стеатогепатита, улучшении качества жизни, уменьшении выраженности стеатоза. Препарат продемонстрировал высокий профиль безопасности.*

**Ключевые слова:** липосомальные технологии, НАЖБП, силибин, контролируемый параметр затухания.

**Введение.** В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одним из наиболее часто встречающихся хронических заболеваний печени. Распространенность НАЖБП в мире составляет от 11,2 % до 37,2 %, а среди пациентов с метаболическим синдромом и ожирением – от 12,6 % до 30,4 % [1]. По оценочным данным, практически четверть населения планеты страдает НАЖБП [2], а высокая частота этого заболевания делает его ведущим фактором развития гепатоцеллюлярной карциномы в США и Европе [3]. В связи с вышесказанным вопрос поиска эффективного способа терапии и своевременной профилактики прогресси-

вания данного заболевания является крайне актуальным.

В настоящее время во всем мире проводится огромное количество клинических исследований препаратов для терапии НАЖБП [4]. Важным аспектом всех современных исследований является поиск эффективного препарата с высокой биодоступностью, минимальным количеством побочных эффектов и таргетным воздействием, что стало возможным благодаря появлению новых технологий, в частности связанных с доставкой препаратов. Одной из таковых является липосомальная технология в доставке препаратов с гепатотропным эффектом.

Липосомальная технология стала активно использоваться в медицине с конца XX в. [5]. Липосомы представляют собой современную систему нанодоставки биологически активных соединений. При изменении состава двухслойной фосфолипидной оболочки липосом происходит изменение не только их подвижности и формы, но и физико-химических свойств. Химический состав обеспечивает инкапсулированную доставку гидрофильных молекул в водном ядре, увеличивая возможность проникновения молекул через липофильные мембраны, липидный бислой захватывает липофильные препараты, увеличивает их растворимость в биологических жидкостях [6]. Кроме того, липосомы позволяют улучшить доставку к тканям-мишеням и гидрофобных молекул, повышая биораспределение в тканях, снижая возможную токсичность биологически активных веществ. Использование липосомальной технологии способствует усилению терапевтического эффекта лекарственного препарата.

В одной из современных работ, посвященных изучению гепатотропных препаратов, отмечено положительное действие препаратов на основе силимарина на показатели функции печени [7]. Силимарин – собирательное название флаволигнанов (1,5–3,0 %) плодов расторопши пятнистой. Основным компонентом этого комплекса является силибин, или силибинин (на его долю приходится 60–70 %) [8]. Силимарин обладает антиоксидантной активностью, ингибируя свободные радикалы, повреждающие клеточные мембраны и вызывающие липопероксидацию [9]. Кроме того, силимарин усиливает активность глутатиона печени, увеличивает синтез белка в гепатоцитах, стимулирует активность РНК-полимеразы I [10], поддерживает целостность мембраны гепатоцитов и препятствует проникновению токсичных веществ или ксенобиотиков. Были получены данные, что силимарин уменьшает инсулинорезистентность у пациентов с циррозом печени и сахарным диабетом 2-го типа [11].

На отечественном рынке единственным гепатотропным препаратом, синтезированным с использованием липосомальной техно-

логии и содержащим активные вещества плодов расторопши, является «Липолив».

**Цель исследования.** Оценить эффективность и безопасность липосомальных технологий в терапии неалкогольной жировой болезни печени на примере активного действующего вещества силибина («Липолив»).

**Материалы и методы.** Проведено рандомизированное плацебо-контролируемое исследование на базе ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ сотрудниками кафедры терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Протокол исследования согласован с правилами ICH GCP, Хельсинкской декларацией Международной медицинской ассоциации и действующими нормативными требованиями, одобрен этическими комитетами всех участвующих клинических центров. В период с 07.09.2020 по 21.09.2020 в исследование последовательно было включено 111 участников (61 мужчина и 50 женщин), подписавших добровольное информированное согласие.

Критериями включения были следующие: возраст от 18 до 65 лет; диагноз НАЖБП, верифицированный с использованием клинических данных, данных анамнеза, УЗИ печени, транзитной эластографии с контролируемым параметром затухания ультразвуковой волны (CAP), биохимического анализа крови (повышенная активность АСТ и АЛТ; сахарный диабет 2-го типа, ИМТ > 25 кг/м<sup>2</sup>).

Критериями исключения являлись наличие вирусного гепатита В и/или С, ВИЧ-инфекции, избыточное потребление алкоголя (более 40 г чистого этанола в сутки для мужчин и более 20 г – для женщин), наличие вторичного стеатоза печени, наследственных заболеваний, беременности.

Всем участникам были даны стандартные рекомендации по питанию и образу жизни. Участники не принимали дополнительных препаратов, снижающих активность стеатогепатита.

До включения в исследование участники амбулаторно проходили скрининговое исследование, в частности УЗИ брюшной полости,

транзиентную эластографию с CAP, биохимический анализ крови. После завершения скрининга участники были рандомизированы с помощью компьютерной программы в одну из двух групп: группу терапии, пациенты которой получали липосомальный силибин («Липолив») – 1 капсулу в сутки, и контрольную группу, где применялось идентичное плацебо – 1 капсула в сутки в течение 12 нед.

Эффективность терапии оценивалась по изменению следующих параметров: уровня активности стеатогепатита по данным лабораторных исследований; выраженности стеатоза печени по данным транзиентной эластографии с CAP; качества жизни.

Метод транзиентной эластографии с функцией контролируемого параметра затухания ультразвуковой волны – неинвазивный метод диагностики, предназначенный для измерения жесткости печени в килопаскалях, имеющий высокую чувствительность и специфичность, сопоставимую с биопсией печени [12], – был выбран с целью определения наличия и степени выраженности стеатоза печени. Для количественной оценки стеатоза с помощью контролируемого параметра затухания анализируется мера ослабления ультразвука, которая соответствует уменьшению амплитуды ультразвуковых волн по мере их распространения через печень. Технология основана на оценке ультразвуковых сигналов, полученных с помощью устройства FibroScan (ультразвуковая виброуправляемая переходная эластография) [13]. Контролируемый параметр затухания измерялся с помощью зонда M на частоте 3,5 МГц и глубине от 25 до 65 мм или с помощью зонда XL, предназначенного для людей с избыточным весом, на глубине от 35 до 75 мм. Достоверность измерений обеспечивалась: 1) проведением 10 и более измерений; 2) интерквартильным диапазоном/медианой (IQR/med) менее 30 % при эластографии; 3) произведением более 60 % удачных измерений. В исследовании использовались следующие значения отсечения для оценки стеатоза печени: стеатоз 1 степени – до 259,4 дБ/м, стеатоз 2 степени – до 268 дБ/м, стеатоз 3 степени – 280 дБ/м [14–16].

Качество жизни оценивалось с использованием валидированной анкеты SF-36 для оценки качества жизни. Опросник SF-36 состоит из 36 пунктов, сгруппированных в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье. Все шкалы формируют два показателя: общее душевное и общее физическое благополучие. Компьютерная интерпретация результатов тестирования основана на показателях, выраженных в процентах: 0–20 % – низкий показатель качества жизни; 21–40 % – пониженный показатель качества жизни; 41–60 % – средний показатель качества жизни; 61–80 % – повышенный показатель качества жизни; 81–100 % – высокий показатель качества жизни.

Безопасность терапии оценивалась по наличию, характеру и интенсивности (степени тяжести) нежелательных явлений в период приема «Липолива», по динамике жизненно важных показателей.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 1.2.0 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10). В качестве количе-

ственной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовался показатель отношения шансов с 95 % доверительным интервалом (ОШ; 95 % ДИ). При сравнении нормально распределенных количественных показателей, рассчитанных для двух связанных выборок, использовался парный t-критерий Стьюдента. При сравнении

количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах использовался критерий Уилкоксона.

**Результаты.** Общая сравнительная характеристика групп исследования представлена в табл. 1. Группы были сопоставимы по возрасту, полу и ИМТ.

Таблица 1  
Table 1

Описательная статистика участников  
Descriptive statistics of study participants

| Показатель<br>Parameter                                                          | Группа терапии<br>Experimental group                                       | Группа контроля<br>Control group |
|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Число участников, абс. (%)<br>Number of study participants, abs. (%)             | 81 (73)                                                                    | 30 (27)                          |
| Половой состав, муж./жен., абс. (%)<br>Gender (M/F), abs (%)                     | 44 (72,13)/37 (74)                                                         | 17 (27,87)/37 (74)               |
|                                                                                  | p=0,825 (критерий $\chi^2$ Пирсона)<br>p=0,825 (Pearson's chi-square test) |                                  |
| Возраст, Me (Q1–Q3), лет<br>Age, Me (Q1–Q3), y.o.                                | 53 (49–60)                                                                 | 54 (52–58)                       |
|                                                                                  | p=0,543 (U-критерий Манна – Уитни)<br>p=0,543 (Mann–Whitney U test)        |                                  |
| ИМТ перед терапией, M $\pm$ SD, кг/м <sup>2</sup><br>BMI at baseline, M $\pm$ SD | 31 $\pm$ 1                                                                 | 31 $\pm$ 1                       |
|                                                                                  | p=0,507 (t-критерий Стьюдента)<br>p=0,507 (Student's t-test)               |                                  |

Показатели АЛТ и АСТ определялись перед терапией и после ее окончания. На этапе рандомизации, т.е. перед началом терапии, показатели АЛТ (рис. 1, табл. 2) и АСТ (рис. 2, табл. 3) в группах исследования не имели статистически значимых различий (p=0,194 и

p=0,104 соответственно). По окончании терапии статистически значимое снижение показателей, свидетельствующее об улучшении функции печени, наблюдалось в обеих группах, при этом различия между группами отмечались по обоим показателям (p<0,001).

Таблица 2

Table 2

## Динамика показателя АЛТ в зависимости от терапии

## Therapy-specific ALT dynamics

| Группа исследования<br>Study group   | Этапы наблюдения<br>Stages of observation |        |                                    |       | p       |
|--------------------------------------|-------------------------------------------|--------|------------------------------------|-------|---------|
|                                      | До терапии<br>Before treatment            |        | В конце терапии<br>After treatment |       |         |
|                                      | Me                                        | Q1–Q3  | Me                                 | Q1–Q3 |         |
| Группа контроля<br>Control group     | 90                                        | 87–98  | 54                                 | 42–62 | <0,001* |
| Группа терапии<br>Experimental group | 94                                        | 86–109 | 35                                 | 27–39 | <0,001* |
| p                                    | 0,194                                     |        | <0,001*                            |       |         |

**Примечание.** Здесь и далее: \* – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ).

**Note.** Hereinafter: \* – the differences are significant ( $p < 0.05$ ).

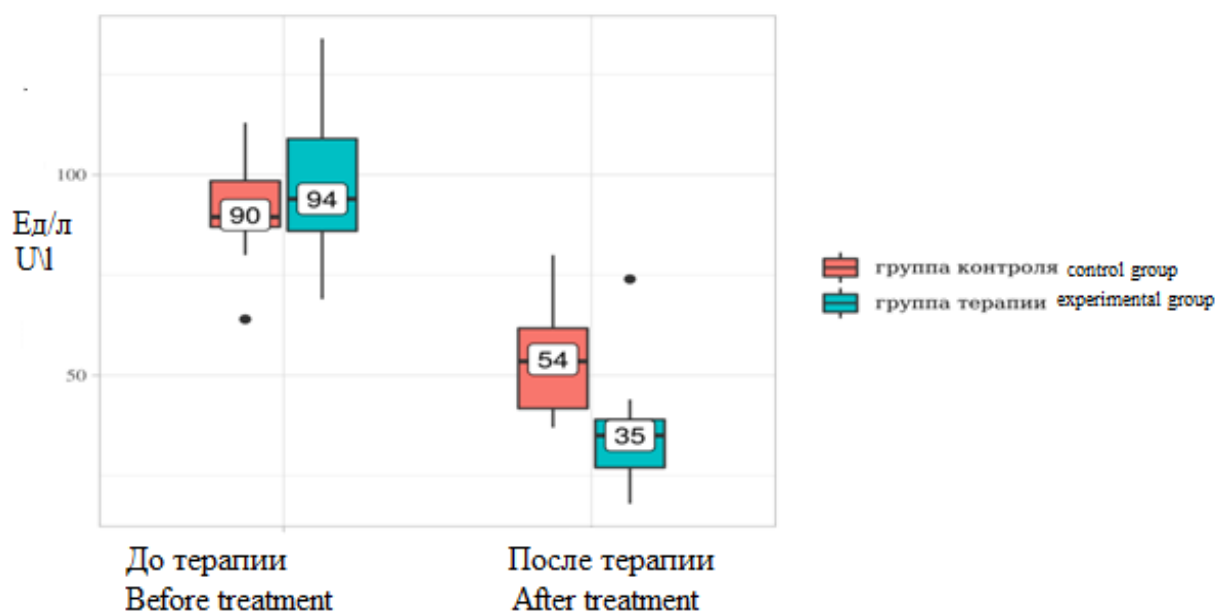


Рис. 1. Анализ динамики АЛТ

Fig. 1. ALT dynamics

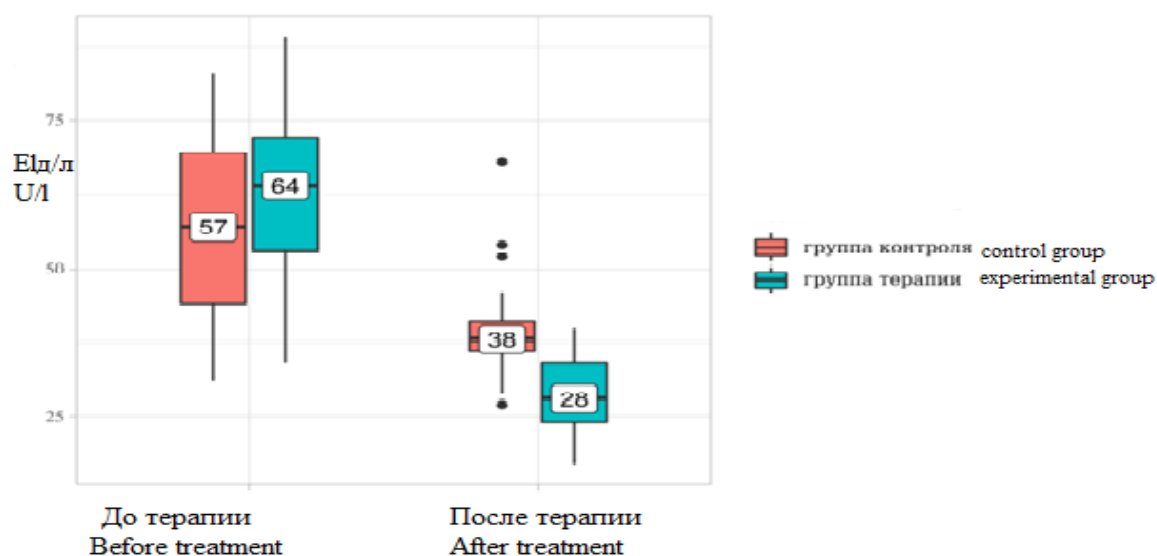


Рис. 2. Анализ динамики АСТ

Fig. 2. AST dynamics

Таблица 3

Table 3

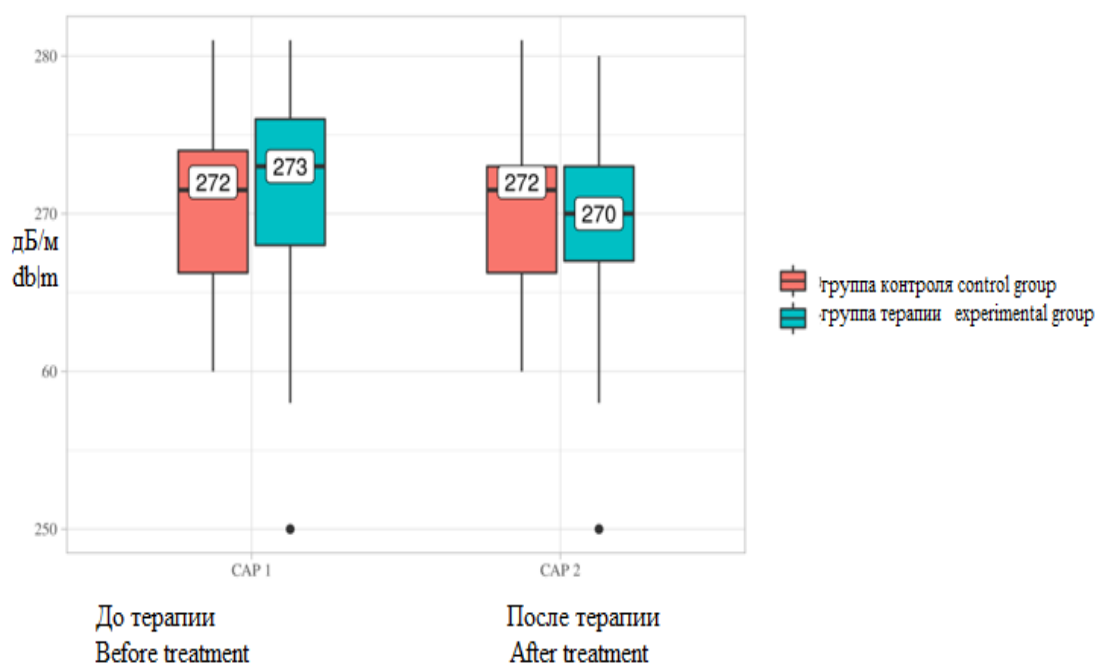
## Динамика показателя АСТ в зависимости от терапии

## Therapy-specific AST dynamics

| Группа исследования<br>Study group   | Этапы наблюдения<br>Stages of observation |       |                                    |       | p       |
|--------------------------------------|-------------------------------------------|-------|------------------------------------|-------|---------|
|                                      | До терапии<br>Before treatment            |       | В конце терапии<br>After treatment |       |         |
|                                      | Me                                        | Q1–Q3 | Me                                 | Q1–Q3 |         |
| Группа контроля<br>Control group     | 57                                        | 44–70 | 38                                 | 36–41 | <0,001* |
| Группа терапии<br>Experimental group | 64                                        | 53–72 | 28                                 | 24–34 | <0,001* |
| p                                    | 0,104                                     |       | <0,001*                            |       |         |

В ходе исследования выраженность стеатоза оценивалась при помощи транзиентной эластографии с контролируемым параметром затухания ультразвуковой волны (рис. 3, табл. 4). При сравнении показателя САР значимых различий между группами ни на этапе

рандомизации, ни в конце терапии выявлено не было ( $p=0,474$ ;  $p=0,209$  соответственно). Однако проведение терапии препаратом «Липолив» способствовало достоверному уменьшению стеатоза ( $p<0,001$ ).



**Рис. 3.** Анализ динамики CAP в зависимости от терапии

**Fig. 3.** CAP dynamics

**Таблица 4**

**Table 4**

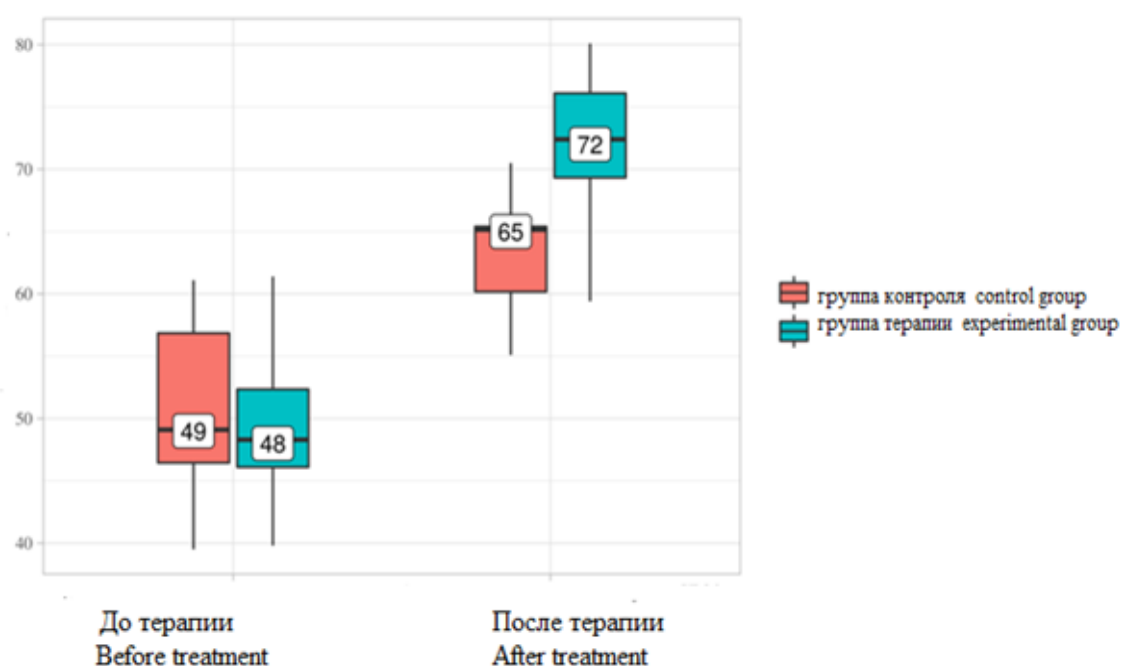
**Динамика показателя CAP в зависимости от терапии**

**Therapy-specific CAP dynamics**

| Группа исследования<br>Study group   | Этапы наблюдения<br>Stages of observation |         |                                    |         | p       |
|--------------------------------------|-------------------------------------------|---------|------------------------------------|---------|---------|
|                                      | До терапии<br>Before treatment            |         | В конце терапии<br>After treatment |         |         |
|                                      | Me                                        | Q1–Q3   | Me                                 | Q1–Q3   |         |
| Группа контроля<br>Control group     | 272                                       | 266–274 | 272                                | 266–273 | 0,149   |
| Группа терапии<br>Experimental group | 273                                       | 268–276 | 270                                | 267–273 | <0,001* |
| p                                    | 0,474                                     |         | 0,209                              |         |         |

При анализе качества жизни было получено статистически значимое улучшение показателя общего физического благополучия по шкале SF-36 в конце терапии в обеих груп-

пах ( $p < 0,001$ ) (рис. 4, табл. 5), а также показателя общего душевного благополучия ( $p < 0,001$ ) (рис. 5, табл. 6), с достоверным преимуществом в группе терапии.



**Рис. 4.** Анализ динамики показателя качества жизни с помощью опросника SF-36 в экспериментальной и контрольной группах по шкале общего физического благополучия

**Fig. 4.** Changes in the quality of life index according to SF-36 questionnaire in the experimental and control groups (physical well-being scale)

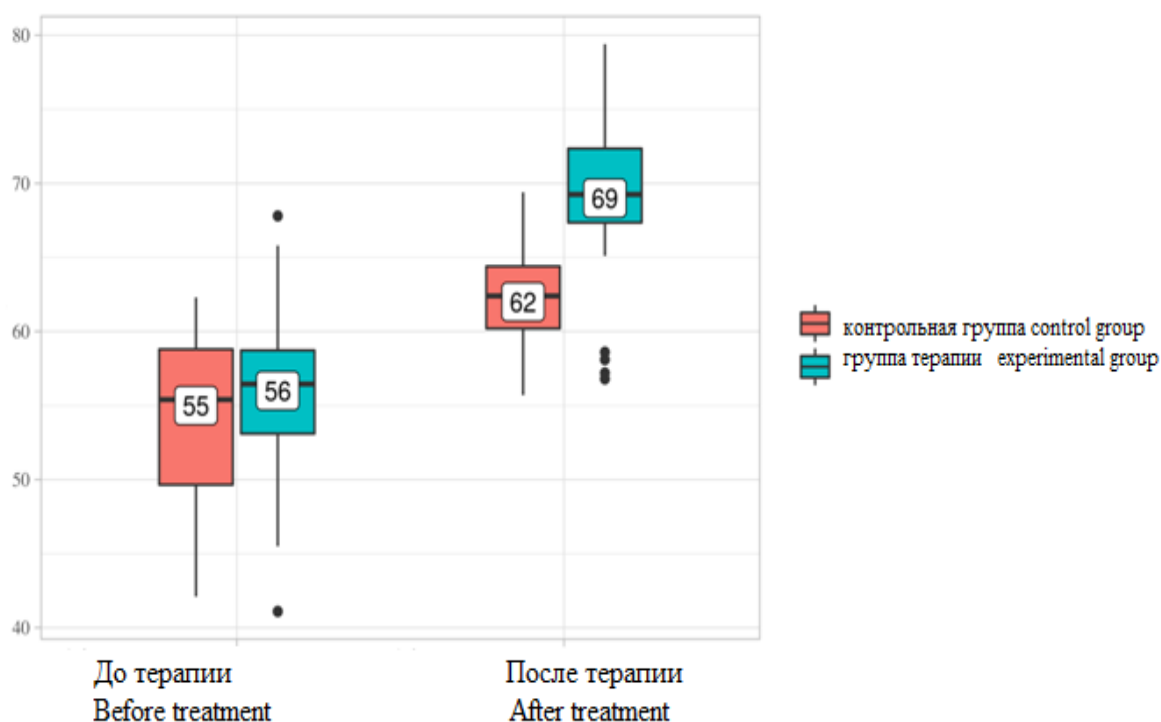
Таблица 5

Table 5

**Динамика показателя качества жизни по шкале общего физического благополучия (опросник SF-36) в группах сравнения**

**Changes in the quality of life index according to SF-36 questionnaire in the experimental groups (physical well-being scale)**

| Группа исследования<br>Study group   | Этапы наблюдения<br>Stages of observation |       |                                  |       | P       |
|--------------------------------------|-------------------------------------------|-------|----------------------------------|-------|---------|
|                                      | До терапии<br>Before therapy              |       | В конце терапии<br>After therapy |       |         |
|                                      | Me                                        | Q1–Q3 | Me                               | Q1–Q3 |         |
| Группа контроля<br>Control group     | 49                                        | 46–57 | 65                               | 60–65 | <0,001* |
| Группа терапии<br>Experimental group | 48                                        | 46–52 | 72                               | 69–76 | <0,001* |
| p                                    | 0,39                                      |       | <0,001*                          |       | -       |



**Рис. 5.** Анализ динамики показателя качества жизни с помощью опросника SF-36 в экспериментальной и контрольной группах по шкале общего душевного благополучия

**Fig. 5.** Changes in the quality of life index according to SF-36 questionnaire in the experimental and control groups (mental well-being scale)

Таблица 6

Table 6

**Динамика показателя качества жизни по шкале общего душевного благополучия (опросник SF-36) в группах сравнения**

**Changes in the quality of life index according to SF-36 questionnaire in the experimental groups (mental well-being scale)**

| Группа исследования<br>Study group   | Этапы наблюдения<br>Stages of observation |       |                                  |       | p       |
|--------------------------------------|-------------------------------------------|-------|----------------------------------|-------|---------|
|                                      | До терапии<br>Before therapy              |       | В конце терапии<br>After therapy |       |         |
|                                      | Me                                        | Q1–Q3 | ME                               | Q1–Q3 |         |
| Группа контроля<br>Control group     | 55                                        | 50–59 | 62                               | 60–64 | <0,001* |
| Группа терапии<br>Experimental group | 56                                        | 53–59 | 69                               | 67–72 | <0,001* |
| p                                    | 0,426                                     |       | <0,001*                          |       |         |

В ходе исследования ни у одного участника не было отмечено нежелательных реакций. Ни один пациент не отказался от участия в исследовании. Все участники принимали препараты в соответствии с данными инструкциями и не пропускали прием дозы.

**Обсуждение.** В ходе проведенного исследования были получены убедительные данные о нормализации и снижении показателей активности стеатогепатита и улучшении качества жизни на фоне приема препарата силибина, синтезированного с применением липосомальных технологий. Несмотря на то что по результатам исследования не было отмечено связи приема препарата со снижением массы тела, получено достоверное уменьшение выраженности стеатоза по результатам транзитной эластографии с функцией CAP в группе терапии, что является крайне важным параметром, требующим дальнейшего исследования возможности применения препарата. В опубликованных ранее работах отмечалось уменьшение фиброза печени на фоне приема силимарина при НАЖБП у 22 % пациентов по сравнению с 6 % в контрольной группе [17]. Использование липосомальной технологии при увеличении длительности курса терапии открывает новые перспективы для дальнейшего изучения влияния силимарина на фиброз

печени. Препарат имеет высокий профиль безопасности, что подтверждено отсутствием нежелательных явлений.

При плановом обследовании перед вакцинацией, проведенном по завершении исследования, у 14 пациентов из группы терапии и 5 пациентов контрольной группы были выявлены антитела к новой коронавирусной инфекции. При ретроспективном анализе удалось установить, что пациенты с ранее верифицированной НАЖБП переболели COVID-19 за 1–3 мес. до включения в исследование (медиана – 51 день); заболевание протекало по типу ОРЗ. У данной группы пациентов было отмечено снижение показателей активности цитолиза, что при отсутствии группы сравнения в настоящее время не может считаться достоверным и требует дальнейшего изучения.

**Заключение.** Применение препарата «Липолив» в терапии НАЖБП позволяет добиться нормализации показателей функции печени, уменьшить выраженность стеатоза печени, улучшить качество жизни пациентов. Применение препарата у пациентов в комплексной терапии после перенесенной новой коронавирусной инфекции и его влияние на фиброз печени требуют дальнейшего изучения.

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

#### Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Павлов Ч.С., Туранкова Т.А., Варганова Д.Л.

Сбор, планирование эксперимента, обработка материала: Туранкова Т.А., Варганова Д.Л.

Статистическая обработка данных: Туранкова Т.А., Варганова Д.Л.

Анализ и интерпретация данных: Павлов Ч.С., Туранкова Т.А., Варганова Д.Л.

Написание и редактирование текста: Павлов Ч.С., Туранкова Т.А., Варганова Д.Л.

#### Литература

1. Dufour J.F., Scherer R., Balp M., McKenna S.J., Janssens N., Lopez P., Pedrosa M. The global epidemiology of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and associated risk factors – A targeted literature review. *Endocrine and Metabolic Science*. 2021; 3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.endmts.2021.100089>.
2. Huang D.Q., El-Serag H.B., Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021; 18: 223–238. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00381-6>.
3. White D.L., Kanwal F., El-Serag H.B. Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2012; 10: 1342–1359.
4. ClinicalTrials.gov. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=naflid&term=&cntry=&state=&city=&dist> (дата обращения: 18.10.2022).

5. Bulbake U., Doppalapudi S., Kommineni N., Khan W. Liposomal Formulations in Clinical Use: An Updated Review. *Pharmaceutics*. 2017; 9 (2): 12. DOI: 10.3390/pharmaceutics9020012.
6. Lee Y., Choi S.Q. Quantitative analysis for lipophilic drug transport through a model lipid membrane with membrane retention. *Eur J Pharm Sci*. 2019; 134: 176–184. DOI: 10.1016/j.ejps.2019.04.020.
7. Zhong S., Fan Y., Yan Q., Fan X., Wu B., Han Y., Zhang Y., Chen Y., Zhang H., Niu J. The therapeutic effect of silymarin in the treatment of nonalcoholic fatty disease: A meta-analysis (PRISMA) of randomized control trials. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96 (49): e9061. DOI: 10.1097.
8. Bijak M. Silybin, a Major Bioactive Component of Milk Thistle (*Silybum marianum* L. Gaertn.) – Chemistry, Bioavailability, and Metabolism. *Molecules*. 2017; 22 (11): 1942. DOI: 10.3390/molecules22111942.
9. Taleb A., Ahmad K.A., Ihsan A., Qu J., Lin N., Hezam K., Koju N., Hui L., Qilong D. Antioxidant effects and mechanism of silymarin in oxidative stress induced cardiovascular diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018; 102: 689–698.
10. Vargas-Mendoza N., Madrigal-Santillán E., Morales-González A. Hepatoprotective effect of silymarin. *World J Hepatol*. 2014; 6 (3): 144–149. DOI: 10.4254/wjh.v6.i3.144.
11. Voroneanu L., Nistor I., Dumea R., Apetrii M., Covic A. Silymarin in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Diabetes Res*. 2016; 2016: 5147468. DOI: 10.1155/2016/5147468.
12. Широкова Е.Н., Павлов Ч.С., Карасева А.Д., Алиева А.М., Седова А.В., Ивашкин В.Т. Эластография в диагностике неалкогольной жировой болезни печени. *Вестник РАМН*. 2019; 74 (1): 5–13. DOI: 10.15690/vramn1071.
13. Sandrin L., Oudry J., Bastard C. Non-Invasive Assessment of Liver Fibrosis by Vibration-Controlled Transient Elastography (Fibroscan®). In: Takahashi H. (Ed.). *Liver Biopsy, InTech*, Chapter 19. 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.5772/20729>.
14. Mikolasevic I., Orlic L., Franjic N. Transient elastography (FibroScan) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease – where do we stand? *World J Gastroenterol*. 2016; 22 (32): 7236–7251. DOI: 10.3748/wjg.v22.i32.7236.21.
15. Castera L., Forns X., Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol*. 2008; 48 (5): 835–847. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.02.008.
16. Kleiner D., Brunt E., Van Natta M. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005; 41 (6): 1313–1321. DOI: 10.1002/hep.20701.
17. Zaman A. Silymarin Associated with Improved Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis. *NEJM. J Watch. Gastroenterology*. 2017. URL: <https://www.jwatch.org/na44042/2017/05/09/silymarin-associated-with-improved-fibrosis-nonalcoholic> (дата обращения: 18.10.2022).

Поступила в редакцию 09.09.2022; принята 28.01.2023.

#### Авторский коллектив

**Павлов Чавдар Савов** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии Института профессионального образования, заместитель директора по научно-организационной работе Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: [chpavlov@mail.ru](mailto:chpavlov@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5031-9798>.

**Туранкова Таисия Алексеевна** – ассистент кафедры терапии Института профессионального образования, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: [Turankova.ta@gmail.com](mailto:Turankova.ta@gmail.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8441-7396>.

**Варганова Дарья Леонидовна** – кандидат медицинских наук, главный гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Ульяновской области, врач-гастроэнтеролог, ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница. 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. III Интернационала, 7; e-mail: [datich@ya.ru](mailto:datich@ya.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5745-7605>.

**Образец цитирования**

Павлов Ч.С., Туранкова Т.А., Варганова Д.Л. Применение липосомальных технологий в доставке силибина в печень у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 1: 50–62. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-1-50-62.

**LIPOSOMAL TECHNOLOGIES FOR SILYBIN DELIVERY TO THE LIVER  
IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE**

**Ch.S. Pavlov<sup>1</sup>, T.A. Turankova<sup>1</sup>, D.L. Varganova<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),  
Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russia

*The aim of the study is to evaluate the effectiveness and safety of liposomal technologies in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) using Silybin (Lipoliv) as an example.*

*Materials and Methods.* The authors conducted a randomized placebo-controlled study approved by the ethics committee. The study included 111 subjects with NAFLD, aged 18–65. Lipoliv therapy (experimental group) or placebo therapy (control group) lasted for 12 weeks, the trial subjects received 1 capsule per day. The authors evaluated success rates, such as steatohepatitis activity (AST, ALT), severity of liver steatosis (transient elastography with controlled attenuation parameter), quality of life (SF-36 questionnaire); and safety profile: adverse events. Statistical analysis was carried out using the StatTech v. 1.2.0.

*Results.* The subjects of the experimental group demonstrated a significant decrease in ALT ( $p < 0.001$ ) and AST ( $p < 0.001$ ) levels as well as in steatosis ( $p < 0.001$ ) after treatment. There was a significant improvement in the parameters of physical and mental well-being in both groups ( $p < 0.001$ ). No adverse reactions or therapy interruption were noted.

*Conclusion.* When treating patients with NAFLD, the effectiveness of Silybin, synthesized with liposomal technologies (Lipoliv), was confirmed by a significant decrease in steatohepatitis activity, improved quality of life, and a decrease in steatosis severity. The drug demonstrated a high safety profile.

**Key words:** liposomal technologies, NAFLD, silybin, controlled attenuation parameter.

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

**Author contributions**

Research concept and design: Pavlov Ch.S., Turankova T.A., Varganova D.L.

Experimental design, data collection and planning: Turankova T.A., Varganova D.L.

Statistical data processing: Turankova T.A., Varganova D.L.

Data analysis and interpretation: Pavlov Ch.S., Turankova T.A., Varganova D.L.

Text writing and editing: Pavlov Ch.S., Turankova T.A., Varganova D.L.

**References**

1. Dufour J.F., Scherer R., Balp M., McKenna S.J., Janssens N., Lopez P., Pedrosa M. The global epidemiology of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and associated risk factors – A targeted literature review. *Endocrine and Metabolic Science*. 2021; 3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.endmts.2021.100089>.
2. Huang D.Q., El-Serag H.B., Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021; 18: 223–238. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00381-6>.
3. White D.L., Kanwal F., El-Serag H.B. Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2012; 10: 1342–1359.
4. ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=nafl&term=&cntry=&state=&city=&dist> (accessed: October 18, 2022).
5. Bulbake U., Doppalapudi S., Kommineni N., Khan W. Liposomal Formulations in Clinical Use: An Updated Review. *Pharmaceutics*. 2017; 9 (2): 12. DOI: 10.3390/pharmaceutics9020012.

6. Lee Y., Choi S.Q. Quantitative analysis for lipophilic drug transport through a model lipid membrane with membrane retention. *Eur J Pharm Sci.* 2019; 134: 176–184. DOI: 10.1016/j.ejps.2019.04.020.
7. Zhong S., Fan Y., Yan Q., Fan X., Wu B., Han Y., Zhang Y., Chen Y., Zhang H., Niu J. The therapeutic effect of silymarin in the treatment of nonalcoholic fatty disease: A meta-analysis (PRISMA) of randomized control trials. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96 (49): e9061. DOI: 10.1097.
8. Bijak M. Silybin, a Major Bioactive Component of Milk Thistle (*Silybum marianum* L. Gaernt.) – Chemistry, Bioavailability, and Metabolism. *Molecules.* 2017; 22 (11): 1942. DOI: 10.3390/molecules22111942.
9. Taleb A., Ahmad K.A., Ihsan A., Qu J., Lin N., Hezam K., Koju N., Hui L., Qilong D. Antioxidant effects and mechanism of silymarin in oxidative stress induced cardiovascular diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2018; 102: 689–698.
10. Vargas-Mendoza N., Madrigal-Santillán E., Morales-González A. Hepatoprotective effect of silymarin. *World J Hepatol.* 2014; 6 (3): 144–149. DOI: 10.4254/wjh.v6.i3.144.
11. Voroneanu L., Nistor I., Dumea R., Apetrii M., Covic A. Silymarin in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Diabetes Res.* 2016; 2016: 5147468. DOI: 10.1155/2016/5147468.
12. Shirokova E.N., Pavlov Ch.S., Karaseva A.D., Alieva A.M., Sedova A.V., Ivashkin V.T. Elastografiya v diagnostike nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni [Elastography in the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease]. *Vestnik RAMN.* 2019; 74 (1): 5–13. DOI: 10.15690/vramn1071 (in Russian).
13. Sandrin L., Oudry J., Bastard C. Non-Invasive Assessment of Liver Fibrosis by Vibration-Controlled Transient Elastography (Fibroscan®). In: Takahashi H. (Ed.). *Liver Biopsy, InTech, Chapter 19.* 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.5772/20729>.
14. Mikolasevic I., Orlic L., Franjic N. Transient elastography (FibroScan) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease – where do we stand? *World J Gastroenterol.* 2016; 22 (32): 7236–7251. DOI: 10.3748/wjg.v22.i32.7236.21.
15. Castera L., Forns X., Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol.* 2008; 48 (5): 835–847. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.02.008.
16. Kleiner D., Brunt E., Van Natta M. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005; 41 (6): 1313–1321. DOI: 10.1002/hep.20701.
17. Zaman A. Silymarin Associated with Improved Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis. *NEJM. J Watch. Gastroenterology.* 2017. Available at: <https://www.jwatch.org/na44042/2017/05/09/silymarin-associated-with-improved-fibrosis-nonalcoholic> accessed: October 18, 2022).

Received September 09, 2022; accepted January 28, 2023.

#### Information about the authors

**Pavlov Chavdar Savov**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Therapy, Institute of Vocational Education, Deputy Director for Scientific and Organizational Work, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya St., 8, building 2; e-mail: [chpavlov@mail.ru](mailto:chpavlov@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5031-9798>.

**Turankova Taisiya Alekseevna**, Teaching Assistant, Chair of Therapy, Institute of Vocational Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya St., 8, building 2; e-mail: [Turankova.ta@gmail.com](mailto:Turankova.ta@gmail.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8441-7396>.

**Varganova Dar'ya Leonidovna**, Candidate of Sciences (Medicine), Chief Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Ulyanovsk Region, Gastroenterologist, Ulyanovsk Regional Clinical Hospital. 432017, Russia, Ulyanovsk, III Internatsional St., 7; e-mail: [datich@ya.ru](mailto:datich@ya.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5745-7605>.

#### For citation

Pavlov Ch.S., Turankova T.A., Varganova D.L. Primenenie liposomal'nykh tekhnologiy v dostavke silybina v pechen' u patsientov s nealkogol'noy zhirovoy boleznyu pecheni [Liposomal technologies for silybin delivery to the liver in patients with non-alcoholic fatty liver disease]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal.* 2023; 1: 50–62. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-1-50-62 (in Russian).

УДК 616.8-009:612.81:616.517-06  
DOI 10.34014/2227-1848-2023-1-63-73

## ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА АВТОНОМНОЙ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕВРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

М.В. Машина, А.С. Нестеров, Л.А. Белова

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

*На данный момент представлено достаточно данных, подтверждающих наличие общих механизмов поражения нервной системы и кожи при псориазе. Одним из механизмов кардиоваскулярной патологии при псориазе является автономная денервация сердечно-сосудистой системы. Так, установлено одновременное нарушение (в разной степени) симпатических и парасимпатических влияний на тонус сосудов и ритм сердца. При выполнении активной ортопробы у данных больных обнаружено снижение активности автономного контура и централизация сердечного ритма. При псориазе расстройство тонуса сосудов развивается по пути метаболических нарушений, возникающих при сахарном диабете. Цитокины воспаления Th-1, молекулы адгезии и ангиогенные факторы участвуют в патологических процессах при ожирении, диабете, метаболическом синдроме, тромботических осложнениях. Микроангиопатия, развивающаяся при псориазе, способствует снижению реакции сосудов на вегетативную иннервацию. Подобные негативные воздействия в итоге приводят к стойкому нарушению автономной нервной регуляции. Представлены результаты немногочисленных исследований состояния периферической нервной системы у больных псориазом. Имеются данные о симметричном нарушении вибрационной, тактильной, болевой и температурной чувствительности в дистальных отделах всех четырех конечностей. Имеются отдельные гистологические исследования икроножного нерва у больных псориазом, которые указывают на демиелинизацию нервных волокон.*

*В связи с этим изучение патогенеза невропатии при псориазе является необходимым для улучшения прогноза течения заболевания и эффективности терапии псориаза.*

*Оценка тяжести псориазического поражения и своевременное обнаружение кардиальной денервации снизит риск фатальных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Инструментальная диагностика состояния периферической нервной системы позволит дифференцировать повреждение мышечных и нервных волокон при псориазе.*

**Ключевые слова:** псориаз, периферическая полиневропатия, кардиоваскулярная автономная невропатия, ангиогенез, денервация, демиелинизация, цитокины.

**Введение.** В настоящее время псориаз рассматривается как сложный иммуноопосредованный процесс взаимодействия триггерных средовых факторов, генетического и иммунологического влияния. Псориазическая болезнь означает наличие не только кожных проявлений заболевания, но и поражений суставов, внутренних органов и систем [1, 2]. Возрастает интерес к исследованию общих закономерностей системных нарушений и кожных проявлений дерматоза. Это связано с накоплением знаний о терапевтической патологии при псориазе, особенно о наиболее часто встречаемой кардиоваскулярной патологии [3–6]. Также отношение к псориазической болезни как к системному заболеванию

обусловлено применением системной терапии дерматоза. Клинико-лабораторный контроль за состоянием сердца, сосудов, органов желудочно-кишечного тракта, нервной системы необходим при назначении современной эффективной терапии псориаза [7–9].

В настоящее время имеются единичные данные об исследованиях состояния нервной системы при псориазе. По мнению некоторых авторов, дисбаланс симпатической и парасимпатической регуляции сосудов и сердечного выброса является одним из механизмов развития кардиоваскулярной патологии при псориазе [10, 11]. Подобные нарушения являются неблагоприятным фоном для развития патологического профиля артериального давления,

ишемии миокарда и головного мозга, а в будущем – фатальных явлений [12].

Представлены результаты немногочисленных исследований состояния периферической нервной системы у больных псориазом. Имеются данные о симметричном нарушении вибрационной, тактильной, болевой и температурной чувствительности в дистальных отделах всех четырех конечностей. Отдельные гистологические исследования, касающиеся икроножного нерва у больных псориазом, указывают на демиелинизацию нервных волокон [2, 6].

В связи с этим изучение патогенеза невропатии при псориазе является необходимым для улучшения прогноза течения заболевания и эффективности его терапии.

**Цель обзора.** Изучение патогенетической картины периферической полиневропатии и кардиоваскулярной автономной невропатии у больных псориазом.

Псориаз является распространенным хроническим дерматозом. По некоторым данным, частота псориаза в популяции в среднем составляет 2–3 %, в отдельных регионах может достигать и до 8,5 % [9, 11]. Показатель летальности вследствие кардиоваскулярной патологии достигает 36 % среди всех причин смерти при суставной форме псориаза. Наиболее частой причиной смерти в этих случаях является поражение сосудов головного мозга и миокарда [13–15].

Одним из механизмов кардиоваскулярной патологии при псориазе является наличие автономной денервации сердечно-сосудистой системы. Установлено усиление активности центрального контура и рост симпатического влияния на синусовый узел [13, 16]. Одновременно с этим при псориазе выявлены снижение функции синусового узла и уменьшение парасимпатических влияний на сердечный ритм. Сниженный показатель *standard deviation of the normal – normal interval* (SDNN) у больных псориазом указывает на негативный прогноз внезапной смерти. В целом низкая вариабельность сердечного ритма (BCP) при псориазе является клиническим маркером, указывающим на нарушение автономного контроля сердечной деятельности и неблагоприятный прогноз [17, 18].

Известны результаты кардиоваскулярных тестов, проведенных больным псориазом. Так, выявлено наличие одновременного нарушения (в разной степени) симпатических и парасимпатических влияний на тонус сосудов и ритм сердца. При выполнении активной ортопробы у данных больных обнаружено снижение активности автономного контура и централизация сердечного ритма [19]. При этом установлено, что на синусовый узел оказывается избыточное симпатическое влияние со стороны автономной нервной системы. У больных псориазом в вертикальном положении обнаружено снижение показателя SDNN, что указывает на смещение баланса в сторону преобладания симпатического влияния на синусовый узел сердца, а также на неблагоприятный прогноз внезапной смерти [13, 14]. Установлено, что данные нарушения регуляции сердечного ритма имеют скрытый характер и могут присутствовать у больных псориазом несмотря на нормальные показатели ВСП. Также у больных псориазом при выполнении ортоклино-статической пробы выявлены скрытые нарушения регуляции сердечного ритма [20]. Снижение активности сердечного ритма, а также латентный характер этих расстройств являются доказательными фактами в пользу неблагоприятного прогноза внезапной смерти.

При псориазе нарушение тонуса сосудов развивается по пути метаболических нарушений, возникающих при сахарном диабете (СД). Цитокины воспаления Th-1, молекулы адгезии и ангиогенные факторы участвуют в патологических процессах при ожирении, диабете, метаболическом синдроме, тромботических осложнениях. ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12/23, ИЛ-17, хемокины, ангиогенные факторы, такие как VEGF и ангиопэтины 1 и 2 (ИЛ-8),  $\beta$  (ТФР- $\beta$ ), являются ключевыми провоспалительными и ангиогенными факторами в развитии псориаза и псориатического артрита (ПА) [21–23]. Отдельные исследования показали, что одновременное длительное действие медиаторов воспаления при псориазе приводит к устойчивой длительной вазоконстрикции и денервационным процессам [16, 24]. То есть вазоконстрикция является не только микроскопическим признаком структуры псориатической бляшки, но и об-

щим патогенетическим звеном дерматоза. Вовлечение в процесс микроциркуляторных нарушений приводит к патологической неоваскуляризации и денервационным изменениям вегетативных волокон [25].

Микроциркуляторные нарушения и дегенеративные изменения вегетативных нервных волокон при псориазе способствуют развитию структурно-функциональных нарушений нервов. Демиелинизирующие процессы при псориазе определяют развитие автономной нейропатии. Ее кардиоваскулярная форма является наиболее распространенной среди всех коморбидных состояний при псориазе [26]. Скрытые нарушения кардиоритма, установленные при данном заболевании, повышают риск внезапной смерти. Этот факт находит свое подтверждение в лидирующей позиции поражения сосудов головного мозга и миокарда среди всех причин летальности за счет кардиоваскулярной патологии при псориазе [27].

Последствия псориазического ангиогенеза, возникающие на микроциркуляторном уровне, сравнивают с микроангиопатией, формирующейся при СД [1, 23]. При этом также развивается стойкая повышенная проницаемость сосудистой стенки и постепенная потеря реактивности стенок сосудов на симпатические импульсы [14, 15]. Микроциркуляторные нарушения при псориазе и СД могут быть результатом сочетанного действия генетического и метаболического факторов и требуют уточнения. Сходства в системе микроциркуляции при этих заболеваниях полезны, поскольку рассматриваются как общий адаптационный механизм организма [28]. В основе указанных патологических и гистологических изменений лежат общие иммунологические и генетические причины. Известно, что цитокины участвуют в иммунорегуляции СД [20, 29]. Нарушение ангиогенеза, дисфункция эндотелия, проявляющаяся в виде снижения секреции вазодилататора и повышения секреции эндотелина, являются общей точкой приложения цитокинов как при псориазе, так и при метаболических заболеваниях. В результате стойкие микроциркуляторные нарушения и гипоксия тканей приводят к денервационным нарушениям автономного и периферического отделов нервной системы [13, 30].

Установлено, что подобные изменения сосудов наблюдаются не только в коже, но и при синовиальной пролиферации у больных ПА [2, 8]. Получены данные о том, что при ПА под воздействием цитокинов действуют нейроваскулярные механизмы, приводящие к денервации периаптрикулярного пространства [24, 31]. При этом сообщается о незрелом ангиогенезе, возникающем как в коже и суставах, так и в структуре нервных волокон. Микроангиопатия, развивающаяся при псориазе, приводит к снижению реакции сосудов на вегетативную иннервацию. Подобные негативные воздействия в итоге приводят к стойкому нарушению автономной нервной регуляции [32, 33].

Таким образом, результатом прогрессирования псориаза являются не только морфологические пролиферативные изменения в коже, но и развитие демиелинизирующих процессов [34]. Дегенерация нервных волокон приводит к относительному преобладанию симпатических влияний. Под действием повышенного тонуса симпатoadреналовой системы, наблюдаемого у больных псориазом, развиваются коморбидные состояния псориазической болезни, в т.ч. кардиоваскулярные нарушения [23, 35].

В ряде исследований установлена высокая степень генетической детерминированности СД и метаболического синдрома у больных псориазом I типа. Поздние сосудистые осложнения этих заболеваний развиваются в результате оксидативного стресса, который приводит к развитию аксопатии и разрушению миелиновой оболочки [36, 37].

По некоторым данным, при псориазе демиелинизирующая полиневропатия является результатом иммунологических механизмов воспаления, при котором окислительный стресс является этапом не только микроангиопатии в коже, но и процесса демиелинизации нервных волокон [38–40].

Изменения архитектоники сосудов и периваскулярного пространства при псориазе характеризуются патологической извилистостью, увеличением протяженности капиллярной сети [41]. Сами стенки сосудов имеют щели и фенестры, а также утолщенный базальный слой. Признаки повышенной проницаемости стенок сосудов сохраняются и в пе-

риод ремиссии заболевания. Увеличение извилистости и протяженности микроциркуляторного русла приводит к развитию гипоксии окружающих тканей за счет сдавления венозного русла [18, 33].

В условиях хронических трофических расстройств возникают стойкие денервационные процессы, видимые при электронно-микроскопическом исследовании структуры псориатической папулы. Найдены изменения структуры и функции нервных волокон, обусловленные поражением эндоневральных сосудов [30, 42]. При этом патологические изменения в сосудах сохраняются при нормализации структуры эпидермиса, с наступлением ремиссии псориаза [43, 44].

Изменения капилляров кожи, ногтевого ложа и синовиальной ткани при псориазе имеют типичные проявления неоангиогенеза, характерного для группы серонегативных спондилоартритов [45, 46]. Сужение *vasa vasorum*, утолщение интимы, патологическая извилистость являются результатом повышенного содержания ангиопоэтина-1 и ангиопоэтина-2, ТФР $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и VEGF. Синовиальная инфильтрация, возникающая при ангиогенезе, приводит к росту цитокинов и VEGF [3, 47]. Таким образом, неоангиогенез при псориазе – это также результат замыкания порочного

круга. Применение ингибиторов ФНО- $\alpha$  и синтетических базисных противовоспалительных препаратов снижает уровень ангиогенных факторов в тканях больных псориазом [25, 48]. Подобный факт свидетельствует о регулирующей роли цитокинов в ангиогенезе при псориазе.

Наряду с псориазом примером неоангиогенеза являются такие патологические состояния, как атеросклероз, инфаркт миокарда, диабетическая ретинопатия и диабетическая автономная невропатия (ДАН). Сосудистая теория ДАН подтверждается обнаружением пораженных эндоневральных капилляров (*vasa nervorum*) [9, 46, 49]. Сообщается о прямой корреляции между плотностью нервных волокон в нерве и толщиной стенки сосудов. Подобные явления наблюдаются у больных псориазом – увеличение толщины интимы и увеличение субпапиллярных сплетений [44, 50].

Заключение. Наличие признаков демиелинизирующей полиневропатии и кардиоваскулярной автономной невропатии при любом течении дерматоза указывает на необходимость обследования всех больных псориазом на предмет ранних – субклинических проявлений вегетативной денервации миокарда и сосудов и дистальных симметричных сенсорных, моторных и рефлекторных изменений.

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

#### Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Машина М.В., Нестеров А.С., Белова Л.А.

Участие в исследовании, обработка материала: Машина М.В.

Статистическая обработка данных: Машина М.В.

Анализ и интерпретация данных: Машина М.В.

Написание и редактирование текста: Машина М.В., Нестеров А.С., Белова Л.А.

#### Литература

1. Sobhan M., Farshchian M. Associations between body mass index and severity of psoriasis. Dovepress. Clinical, cosmetic and investigational dermatology. 2017; 10: 493–498.
2. Мальцева Д.В. Иммуноглобулинотерапия при аутоиммунных заболеваниях периферической нервной системы. Международный неврологический журнал. 2017; 1 (87): 35–42.
3. Круглова Л.С., Хотко А.А. Иммуногенность препаратов биологической терапии. Эффективная фармакотерапия. 2018; 34: 22–28.
4. Круглова Л.С. Ранняя диагностика псориазического артрита и возможности контроля над заболеванием (обзор литературы). Медицинский алфавит. 2019; 26 (2): 44–48.
5. Hu S.C. Psoriasis and cardiovascular comorbidities: focusing on severe vascular events, cardiovascular risk factors and implications for treatment. International journal of molecular sciences. 2017; 18 (10). URL: <http://www.mdpi.com/1422-0067/18/10/2211> (дата обращения: 13.11.2022).

6. Marek-Jozefowicz L. Cognitive impairment in patients with severe psoriasis. *Postepy dermatologii i alergologii*. 2017; 34 (2): 120–125.
7. Мухамадеева О.Р. Влияние некоторых производственных факторов на течение псориаза у мужчин и женщин. *Наука и инновации в медицине*. 2019; 4 (3): 56–59.
8. Сидлярова А.Д. Коморбидность при псориазе. Клинический случай. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2018; 10: 470–471.
9. Шнайдер Д.А. Оценка риска развития псориаза у лиц с наследственной отягощенностью с учетом возраста, уровня стресса и психологии пищевого поведения. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2018; 4: 751–754.
10. Польская И.И. Оценка первичного риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с псориатическим артритом и ревматоидным артритом. *Cardiosomatika*. 2017; 1 (8): 87–88.
11. Griffiths C.E.M. The global state of psoriasis disease epidemiology: a workshop report. *The British journal of dermatology*. 2017; 177 (1): 4–7.
12. Нелюбова О.И. Региональные особенности заболеваемости псориазом и псориатическим артритом. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2018; 4 (14): 724–728.
13. Баткаева Н.В., Баткаев Э.А., Гитинова М.М., Маляренко Е.Н., Головинов А.И. Особенности заболеваний сердечно-сосудистой системы у больных тяжелыми и средне-тяжелыми формами псориаза. *Вестник РУДН. Серия: Медицина*. 2018; 1 (22): 92–101.
14. Жук А.Н. Псориаз и кардиоваскулярный синдром: общие причины (клиническое наблюдение). Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2016; 6 (6): 1185.
15. Платонова А.В. Псориатическая ониходистрофия: клинические проявления (часть 1). *Вестник дерматологии и венерологии*. 2018; 94 (6): 7–14.
16. Vide J. Moderate to severe psoriasis treatment challenges though the era of biological drugs. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2017; 92 (5): 668–674.
17. Батпеннова Г.Р., Таркина Т.В., Унгалова С.С., Казиева А.С. Факторы предрасположенности развития инсульта и инфаркта миокарда у больных хроническими дерматозами. *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. 2016; 3 (44): 46–53.
18. Barrea L. Vitamin D and its role in psoriasis: an overview of the dermatologist and nutritionist. *Reviews in endocrine and metabolic disorders*. 2017; 18 (2): 195–205.
19. Фисун А.В., Колоколов О.В., Бакулев А.Л., Макаров Н.С., Кравченя С.С., Шабогина А.А., Попова О.В. Заболевания нервной системы, коморбидные псориазу (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2016; 2: 300–303.
20. Puig L. Cardiometabolic comorbidities in psoriasis and psoriatic arthritis. *International journal of molecular sciences*. 2018; 19 (1): 58.
21. Абдулганиева Д.И., Бакулев А.Л., Белоусова Е.А., Веселов А.В., Коротаева Т.В., Лиля А.М., Логинова Е.Ю., Соколовский Е.В., Хобейш М.М., Шапина М.В., Щукина О.Б. Раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов при иммуновоспалительных заболеваниях: возможности и перспективы. Позиция экспертов. *Альманах клинической медицины*. 2020; 48 (6): 422–435.
22. Дворянкова Е.В., Корсунская И.М., Сорокина И. Метаболический синдром и псориаз. *Врач*. 2018; 7: 30–32.
23. Киселев В.Н., Потапенко В.Г. Применение ритуксимаба в лечении дизиммунных полинейропатий: описание клинических случаев и обзор литературы. *Нервно-мышечные болезни*. 2019; 9 (9): 50–54.
24. Хобейш М.М., Сысоев К.А., Соколовский Е.В., Лапин С.В. Роль адипокинов и цитокинов в патогенезе псориаза у пациентов с сопутствующими метаболическими нарушениями. *Кремлевская больница. Клинический вестник*. 2018; 1: 26–35.
25. Yang H. Risk and predictors of psoriasis in patients with breast cancer: a Swedish population-based cohort study. *BMC Medicine*. 2017; 15: 154.
26. Кучер А.Н. Нейрогенное воспаление: биохимические маркеры, генетический контроль и болезни. Бюллетень сибирской медицины. 2020; 19 (2): 171–181.
27. Смирнова С.В., Владимирова И.С. Псориаз и сердечно-сосудистая коморбидность (обзор литературы). *Медицинский алфавит*. 2020; 6: 18–21.
28. Пизова Н.В. Основные формы диабетической нейропатии. *Consilium medicum*. 2018; 4 (20): 36–42.
29. Свечникова Е.В., Спицына А.В., Немчианова О.Б., Лыкова С.Г., Максимова Ю.В., Максимов В.Н. Общие генетические аспекты псориаза и сахарного диабета. *Медицинский альманах*. 2018; 3 (54): 124–127.

30. Тринитатский Ю.В., Острова К.А., Сычева Т.В., Кушнарченко Т.И. Мультифокальная моторная невропатия. Главный врач. 2017; 4 (57): 27–29.
31. Смирнова С.В., Барило А.А., Смольникова М.В. Прогностическое значение клинических и анамнестических маркеров псориазического артрита. Клиническая дерматология и венерология. 2016; 1: 23–27.
32. Milcic D. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: hospital-based cross-sectional study. Anais brasileiros de dermatologia. 2017; 92 (1): 46–51.
33. Смирнов А.П., Сердюк А.В., Ковражкина Е.А. Случай транстиретиновой семейной амилоидной полинейропатии: диагностический поиск. Consilium medicum. 2018; 9: 58–62.
34. Безносков Е.В., Лебедев И.А., Зотов П.Б., Зайнетдинова Д.З., Фадеева А.И. Полинейропатии при злокачественных новообразованиях: диагностика, лечение, реабилитация (обзор). Паллиативная медицина. 2019; 2: 47–51.
35. Штода Ю.М. Дерматологические проявления сахарного диабета. Современные проблемы науки и образования. 2014; 2. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=12839> (дата обращения: 13.11.2022).
36. Ахмеджанова Л.Т., Баринов А.Н., Строков И.А. Диабетические и недиабетические полинейропатии у пациентов с сахарным диабетом. Журнал неврологии и психиатрии. 2018; 4: 113–119.
37. Басанцова Н.Ю., Зинченко Н.Ю., Старшинова А.А., Яблонский П.К. Особенности диагностики нейропатий малых волокон при различных заболеваниях (обзор литературы). Педиатр. 2018; 9 (6): 101–107.
38. Гапешин Р.А., Баранцевич Е.Р., Руденко Д.И., Посохина О.В., Стручевская Т.Р. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2019; 1: 9–19.
39. Дадали Е.Л., Никитин С.С., Курбатов С.А., Муртазина А.Ф., Шаркова И.В., Щагина О.А., Коновалов Ф.А. Клинико-генетические характеристики аутосомно-рецессивной аксональной нейропатии у больных из России. Нервно-мышечные болезни. 2017; 7 (7): 47–54.
40. Колоколова А.М., Ситкали И.В., Колоколов О.В. Наследственные нейропатии: систематизация и диагностика (клинический случай наследственной моторно-сенсорной нейропатии IА типа). Саратовский научно-медицинский журнал. 2016; 3 (12): 370–373.
41. Соболев В.В., Саутин М.Е., Пирузян А.Л., Соболева А.Г. Общие механизмы и медиаторы воспаления в развитии атеросклероза и псориаза. Эффективная фармакотерапия. Дерматовенерология и дерматокосметология. 2017; 2 (15): 16–19.
42. Холодова Н.Б., Понкратова Ю.А., Синкин М.В. Клинические и электронейромиографические особенности постхимиотерапевтической полинейропатии. Журнал неврологии и психиатрии. 2017; 9: 59–66.
43. Трофимова И.Б., Ведеев А.И., Полторацкая Е.И. Бляшечно-веррукозная лейкоплакия у молодой женщины с псориазом ладоней и подошв. Consilium medicum. 2017; 4: 49–50.
44. Takeshita J. Psoriasis and comorbid diseases part II. Implications for management. Journal American academy dermatology. 2017; 76 (3): 393–403.
45. Насонов Е.Л. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. Научно-практическая ревматология. 2017; 1 (55): 68–86.
46. Чебышева С.Н., Генне Н.А., Жолобова Е.С., Алексанян К.В., Мелешикина А.В., Дагбаева Д.В. Клинические особенности псориазического артрита в детском возрасте. Доктор Ру. 2020; 19 (10): 22–26.
47. Колтакова А.Д. Регистры псориазического артрита. Обзор литературы. Научно-практическая ревматология. 2019; 57 (2): 210–216.
48. Лихонос Л.М., Смирнова И.О. Ладонно-подошвенный пустулез: патогенетические, клинические и эпидемиологические особенности. Клиническая дерматология и венерология. 2017; 3: 4–12.
49. Круглова Л.С., Львов А.Н., Каграманова А.В., Князев О.В. Псориаз и воспалительные заболевания кишечника: пути патогенеза и вопросы выбора генно-инженерных препаратов (обзор литературы). Альманах клинической медицины. 2019; 47: 1–11.
50. Лыкова С.Г., Спицына А.В., Моржанаева М.А. Метаболический синдром и псориаз как коморбидные состояния. Дальневосточный медицинский журнал. 2017; 1: 93–98.

**Авторский коллектив**

**Машина Мария Владимировна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных и кожно-венерических болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: mashina\_mv@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2939-0482>.

**Нестеров Алексей Сергеевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных и кожно-венерических болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: nesterov-alex@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9844-3237>.

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

**Образец цитирования**

Машина М.В., Нестеров А.С., Белова Л.А. Особенности патогенеза автономной и периферической невропатии у больных псориазом. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 1: 63–73. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-1-63-73.

## PATHOGENESIS OF AUTONOMIC AND PERIPHERAL NEUROPATHY IN PATIENTS WITH PSORIASIS

M.V. Mashina, A.S. Nesterov, L.A. Belova

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

*There is enough data confirming the common mechanisms of damage to the nervous system and skin in psoriasis. Cardiac autonomic denervation is a mechanism of cardiovascular pathology in psoriasis. Thus, a simultaneous disturbance of sympathetic and parasympathetic impact on vascular tone and heart rhythm has been established. When performing an active orthotest in trial subjects, heart rate centralization and decreased autonomous circuit activity were found. In psoriasis, vegetative-vascular dystonia develops due to metabolic disorders that occur in diabetes mellitus. Inflammatory cytokines Th-1, adhesion molecules, and angiogenic factors are involved in pathological processes in obesity, diabetes, metabolic syndrome, and thrombotic complications. Microangiopathy, which develops in psoriasis, reduces the response of blood vessels to autonomic innervation. Such negative influences eventually lead to a persistent alteration of the autonomic nervous control. The authors resent the results of a few studies on the peripheral nervous system in patients with psoriasis. There is evidence of a symmetrical alteration of vibration, tactile, pain and temperature sensitivity in the distal regions of all four limbs. There are some histological studies of the sural nerve in patients with psoriasis, which indicate demyelination of nerve fibers. In this regard, the study of neuropathy pathogenesis in psoriasis is necessary to improve the disease course and the effectiveness of psoriasis therapy.*

*Assessment of psoriatic lesion severity and timely detection of cardiac denervation will reduce the risk of fatal cardiovascular complications. Instrumental diagnostics of the peripheral nervous system will make it possible to differentiate damage to muscle and nerve fibers in psoriasis.*

**Key words:** psoriasis, peripheral polyneuropathy, cardiovascular autonomic neuropathy, angiogenesis, denervation, demyelination, cytokines.

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

**Author contributions**

Research concept and design: Mashina M.V., Nesterov A.S., Belova L.A.

Participation in the research study, data processing: Mashina M.V.

Statistical data processing: Mashina M.V.

Data analysis and interpretation: Mashina M.V.

Text writing and editing: Mashina M.V., Nesterov A.S., Belova L.A.

## References

1. Sobhan M., Farshchian M. Associations between body mass index and severity of psoriasis. *Dovepress. Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. 2017; 10: 493–498.
2. Mal'tseva D.V. Immunoglobulinoterapiya pri autoimmunnykh zabolevaniyakh perifericheskoy nervnoy sistemy [Immunoglobulin therapy in autoimmune diseases of the peripheral nervous system]. *Mezhdunarodnyy nevrologicheskiy zhurnal*. 2017; 1 (87): 35–42 (in Russian).
3. Kruglova L.S., Khotko A.A. Immunogennost' preparatov biologicheskoy terapii [Immunogenicity of biological therapy agents]. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2018; 34: 22–28 (in Russian).
4. Kruglova L.S. Rannaya diagnostika psoriaticheskogo artrita i vozmozhnosti kontrolya nad zabolevaniem (obzor literatury) [Early diagnosis of psoriatic arthritis and disease control (literature review)]. *Meditsinskiy alfavit*. 2019; 26 (2): 44–48 (in Russian).
5. Hu S.C. Psoriasis and cardiovascular comorbidities: focusing on severe vascular events, cardiovascular risk factors and implications for treatment. *International journal of molecular sciences*. 2017; 18 (10). Available at: <http://www.mdpi.com/1422-0067/18/10/2211> (accessed: November 13, 2022).
6. Marek-Jozefowicz L. Cognitive impairment in patients with severe psoriasis. *Postepy dermatologii i alergologii*. 2017; 34 (2): 120–125.
7. Mukhamadeeva O.R. Vliyanie nekotorykh proizvodstvennykh faktorov na techenie psoriaza u muzhchin i zhenshin [Influence of some production factors on the course of psoriasis in men and women]. *Nauka i innovatsii v meditsine*. 2019; 4 (3): 56–59 (in Russian).
8. Sidlyarova A.D. Komorbidnost' pri psoriaze. Klinicheskiy sluchay [Comorbidity in psoriasis. Clinical case]. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy*. 2018; 10: 470–471 (in Russian).
9. Shnayder D.A. Otsenka riska razvitiya psoriaza u lits s nasledstvennoy otyagoshchennost'yu s uchetom vozrasta, urovnya stressa i psikhologii pishchevogo povedeniya [Psoriasis onset risk assessment in people with hereditary predisposition taking into account age, stress level and of eating behavior]. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2018; 4: 751–754 (in Russian).
10. Pol'skaya I.I. Otsenka pervichnogo riska serdechno-sosudistyykh zabolevaniy u patsientov s psoriaticheskimi artritami i revmatoidnym artritami [Assessment of primary risks of cardiovascular disease in patients with psoriatic and rheumatoid arthritis]. *Cardiosomatika*. 2017; 1 (8): 87–88 (in Russian).
11. Griffiths C.E.M. The global state of psoriasis disease epidemiology: a workshop report. *The British journal of dermatology*. 2017; 177 (1): 4–7.
12. Nelyubova O.I. Regional'nye osobennosti zabolevaemosti psoriazom i psoriaticheskimi artritami [Regional characteristics of psoriasis and psoriatic arthritis]. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2018; 4 (14): 724–728 (in Russian).
13. Batkaeva N.V., Batkaev E.A., Gitinova M.M., Malyarenko E.N., Golovinov A.I. Osobennosti zabolevaniy serdechno-sosudistoy sistemy u bol'nykh tyazhelymi i sredne-tyazhelymi formami psoriaza [Cardiovascular diseases in patients with severe and moderate psoriasis]. *Vestnik RUDN. Seriya: Meditsina*. 2018; 1 (22): 92–101 (in Russian).
14. Zhuk A.N. Psoriaz i kardiovaskulyarnyy sindrom: obshchie prichiny (klinicheskoe nablyudeniye) [Psoriasis and cardiovascular syndrome: Common causes (case study)]. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy*. 2016; 6 (6): 1185 (in Russian).
15. Platonova A.V. Psoriaticheskaya onikhodistrofiya: klinicheskie proyavleniya (chast' 1) [Psoriatic onychodystrophy: Clinical manifestations (Part 1)]. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2018; 94 (6): 7–14 (in Russian).
16. Vide J. Moderate to severe psoriasis treatment challenges though the era of biological drugs. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2017; 92 (5): 668–674.
17. Batpenova G.R., Tarkina T.V., Ungalova S.S., Kazieva A.S. Faktory predraspolozhennosti razvitiya insul'ta i infarkta miokarda u bol'nykh khronicheskimi dermatozami [Risk factors for stroke and myocardial infarction in patients with chronic dermatosis]. *Neyrokhirurgiya i nevrologiya Kazakhstana*. 2016; 3 (44): 46–53 (in Russian).
18. Barrea L. Vitamin D and its role in psoriasis: an overview of the dermatologist and nutritionist. *Reviews in endocrine and metabolic disorders*. 2017; 18 (2): 195–205.

19. Fisun A.V., Kolokolov O.V., Bakulev A.L., Makarov N.S., Kravchenya S.S., Shabogina A.A., Popova O.V. Zabolevaniya nervnoy sistemy, komorbidnye psoriazu (obzor) [Nervous system comorbidities in psoriasis (Review)]. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2016; 2: 300–303 (in Russian).
20. Puig L. Cardiometabolic comorbidities in psoriasis and psoriatic arthritis. *International journal of molecular sciences*. 2018; 19 (1): 58.
21. Abdulganieva D.I., Bakulev A.L., Belousova E.A., Veselov A.V., Korotaeva T.V., Lila A.M., Loginova E.Yu., Sokolovskiy E.V., Khobeysh M.M., Shapina M.V., Shchukina O.B. Rannee naznachenie genno-inzhenernykh biologicheskikh preparatov pri immunovospalitel'nykh zabolevaniyakh: vozmozhnosti i perspektivy. Pozitsiya ekspertov [Early prescription of biological agents for immune-mediated inflammatory diseases: Opportunities and prospects. An expert's opinion]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2020; 48 (6): 422–435 (in Russian).
22. Dvoryankova E.V., Korsunskaya I.M., Sorokina I. Metabolicheskiy sindrom i psoriaz [Metabolic syndrome and psoriasis]. *Vrach*. 2018; 7: 30–32 (in Russian).
23. Kiselev V.N., Potapenko V.G. Primenenie rituksimaba v lechenii dizimmunnykh polineyropatiy: opisanie klinicheskikh sluchayev i obzor literatury [The use of rituximab in the treatment of disimmune polyneuropathy: A description of clinical cases and a literature review]. *Nervno-myshechnye bolezni*. 2019; 9 (9): 50–54 (in Russian).
24. Khobeysh M.M., Sysoev K.A., Sokolovskiy E.V., Lapin S.V. Rol' adipokinov i tsitokinov v patogeneze psoriaza u patsientov s soputstvuyushchimi metabolicheskimi narusheniyami [Adipokines and cytokines in the pathogenesis of psoriasis in patients with concomitant metabolic disorders]. *Kremlevskaya bol'nitsa. Klinicheskiy vestnik*. 2018; 1: 26–35 (in Russian).
25. Yang H. Risk and predictors of psoriasis in patients with breast cancer: a Swedish population-based cohort study. *BMC Medicine*. 2017; 15: 154.
26. Kucher A.N. Neyrogennoe vospalenie: biokhimicheskie markery, geneticheskiy kontrol' i bolezni [Neurogenic inflammation: Biochemical markers, genetic control and disease]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2020; 19 (2): 171–181 (in Russian).
27. Smirnova S.V., Vladimirova I.S. Psoriaz i serdechno-sosudistaya komorbidnost' (obzor literatury) [Psoriasis and cardiovascular comorbidity (Literature review)]. *Meditsinskiy alfavit*. 2020; 6: 18–21 (in Russian).
28. Pizova N.V. Osnovnye formy diabeticheskoy neyropatii [Main forms of diabetic neuropathy]. *Consilium medicum*. 2018; 4 (20): 36–42 (in Russian).
29. Svechnikova E.V., Spitsyna A.V., Nemchaninova O.B., Lykova S.G., Maksimova Yu.V., Maksimov V.N. Obshchie geneticheskie aspekty psoriaza i sakharnogo diabeta [General genetic aspects of psoriasis and diabetes mellitus]. *Meditsinskiy al'manakh*. 2018; 3 (54): 124–127 (in Russian).
30. Trinitatskiy Yu.V., Ostrova K.A., Sycheva T.V., Kushnarenko T.I. Mul'tifokal'naya motornaya nevropatiya [Multifocal motor neuropathy]. *Glavnyy vrach*. 2017; 4 (57): 27–29 (in Russian).
31. Smirnova S.V., Barilo A.A., Smol'nikova M.V. Prognosticheskoe znachenie klinicheskikh i anamnesticheskikh markerov psoriaticheskogo artrita [Prognostic value of clinical and anamnestic markers of psoriatic arthritis]. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2016; 1: 23–27 (in Russian).
32. Milcic D. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: hospital-based cross-sectional study. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2017; 92 (1): 46–51.
33. Smirnov A.P., Serdyuk A.V., Kovrazhkina E.A. Sluchay transtiretinovoy semeynoy amiloidnoy polineyropatii: diagnosticheskiy poisk [Transthyretin familial amyloid polyneuropathy: A diagnostic search]. *Consilium medicum*. 2018; 9: 58–62 (in Russian).
34. Beznosov E.V., Lebedev I.A., Zotov P.B., Zaynetdinova D.Z., Fadeeva A.I. Polineyropatii pri zlokachestvennykh novoobrazovaniyakh: diagnostika, lechenie, reabilitatsiya (obzor) [Polyneuropathy in malignant neoplasms: Diagnosis, treatment, rehabilitation (Review)]. *Palliativnaya meditsina*. 2019; 2: 47–51 (in Russian).
35. Shtoda Yu.M. Dermatologicheskie proyavleniya sakharnogo diabeta [Dermatological manifestations of diabetes mellitus]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014; 2. Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=12839> (accessed: November 13, 2022) (in Russian).
36. Akhmedzhanova L.T., Barinov A.N., Stokov I.A. Diabeticheskie i nediabeticheskie polineyropatii u patsientov s sakharnym diabetom [Diabetic and non-diabetic polyneuropathy in patients with diabetes mellitus]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii*. 2018; 4: 113–119 (in Russian).

37. Basantsova N.Yu., Zinchenko N.Yu., Starshinova A.A., Yablonskiy P.K. Osobennosti diagnostiki neyropatii malykh volokon pri razlichnykh zabolevaniyakh (obzor literatury) [Diagnosis of small fiber neuropathy in various diseases (Literature review)]. *Pediatr.* 2018; 9 (6): 101–107 (in Russian).
38. Gapeshe R.A., Barantsevich E.R., Rudenko D.I., Posokhina O.V., Struchevskaya T.R. *Uchenye zapiski SPbGMU im. akad. I.P. Pavlova* [Scientific notes of St. Petersburg State Medical University]. 2019; 1: 9–19 (in Russian).
39. Dadali E.L., Nikitin S.S., Kurbatov S.A., Murtazina A.F., Sharkova I.V., Shchagina O.A., Kononov F.A. Kliniko-geneticheskie kharakteristiki autosomno-retsessivnoy aksonal'noy neyropatii u bol'nykh iz Rossii [Clinical and genetic characteristics of autosomal recessive axonal neuropathy in patients from Russia]. *Nervno-myshechnye bolezni.* 2017; 7 (7): 47–54 (in Russian).
40. Kolokolova A.M., Sitkali I.V., Kolokolov O.V. Nasledstvennyye neyropatii: sistematzatsiya i diagnostika (klinicheskiy sluchay nasledstvennoy motorno-sensornoj neyropatii IA tipa) [Hereditary neuropathies: Systematization and diagnosis (a clinical case of hereditary motor-sensory type IA neuropathy)]. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal.* 2016; 3 (12): 370–373 (in Russian).
41. Sobolev V.V., Sautin M.E., Piruzyan A.L., Soboleva A.G. Obshchie mekhanizmy i mediatory vospaleniya v razviti ateroskleroza i psoriaza [General mechanisms and mediators of inflammation in atherosclerosis and psoriasis development]. *Effektivnaya farmakoterapiya. Dermatovenerologiya i dermatokosmetologiya.* 2017; 2 (15): 16–19 (in Russian).
42. Kholodova N.B., Ponkratova Yu.A., Sinkin M.V. Klinicheskie i elektroneyromiograficheskie osobennosti postkhimioterapevticheskoy polineuropatii [Clinical and electroneuromyographic characteristics of postchemotherapeutic polyneuropathy]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii.* 2017; 9: 59–66 (in Russian).
43. Trofimova I.B., Vedeev A.I., Poltoratskaya E.I. Blyashechno-verrukoznaya leykoplakiya u molodoy zhenshchiny s psoriazom ladoney i podoshv [Plaque verrucous leukoplakia in a young woman with palm and sole psoriasis]. *Consilium medicum.* 2017; 4: 49–50 (in Russian).
44. Takeshita J. Psoriasis and comorbid diseases part II. Implications for management. *Journal American academy dermatology.* 2017; 76 (3): 393–403.
45. Nasonov E.L. Novye vozmozhnosti farmakoterapii immunovospalitel'nykh revmaticheskikh zabolevaniy: fokus na inhibitory interleykina 17 [New possibilities of pharmacotherapy of immunoinflammatory rheumatic diseases: Focus on 17 interleukin inhibitors]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2017; 1 (55): 68–86 (in Russian).
46. Chebysheva S.N., Geppe N.A., Zholobova E.S., Aleksanyan K.V., Meleshkina A.V., Dagbaeva D.V. Klinicheskie osobennosti psoriacheskogo artrita v detskom vozraste [Clinical characteristics of psoriatic arthritis in childhood]. *Doktor Ru.* 2020; 19 (10): 22–26 (in Russian).
47. Koltakova A.D. Registry psoriacheskogo artrita. Obzor literatury [Registers of psoriatic arthritis. Literature review]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2019; 57 (2): 210–216 (in Russian).
48. Likhonos L.M., Smirnova I.O. Ladonno-podoshvennyy pustulez: patogeneticheskie, klinicheskie i epidemiologicheskie osobennosti [Pustulosis palmaris et plantaris: Pathogenetic, clinical and epidemiological characteristics]. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya.* 2017; 3: 4–12 (in Russian).
49. Kruglova L.S., L'vov A.N., Kagramanova A.V., Knyazev O.V. Psoriaz i vospalitel'nye zabolevaniya kishchechnika: puti patogeneza i voprosy vybora genno-inzhenernykh preparatov (obzor literatury) [Psoriasis and inflammatory bowel diseases: Pathogenesis and the ways to choose genetically engineered drugs (Literature review)]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny.* 2019; 47: 1–11 (in Russian).
50. Lykova S.G., Spitsyna A.V., Morzhanaeva M.A. Metabolicheskiy sindrom i psoriaz kak komorbidnye sostoyaniya [Metabolic syndrome and psoriasis and comorbidities]. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal.* 2017; 1: 93–98 (in Russian).

Received November 04, 2022; accepted December 29, 2022.

### Information about the authors

**Mashina Mariya Vladimirovna**, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Infectious, Skin and Venereal Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: mashina\_mv@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2939-0482>.

**Nesterov Aleksey Sergeevich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Infectious and Skin and Venereal Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: nesterov-alex@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9844-3237>.

**Belova Lyudmila Anatol'evna**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Dean of the Medical Department named after T.Z. Biktimirov, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: labelova@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9585-5604>.

**For citation**

Mashina M.V., Nesterov A.S., Belova L.A. Osobennosti patogeneza avtonomnoy i perifericheskoy nevropatii u bol'nykh psoriazom [Pathogenesis of autonomic and peripheral neuropathy in patients with psoriasis]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2023; 1: 63–73. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-1-63-73 (in Russian).

УДК 577.29:577.17.05:616-092.6:616-06:[616.9:578.834.1+616-006.6:616.24-006]  
DOI 10.34014/2227-1848-2023-1-74-90

## УРОВЕНЬ ЭНДОТЕЛИНА-1 В КРОВИ И ТКАНИ ЛЕГКОГО У БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

О.И. Кит, Е.М. Франциянц, Д.А. Харагезов, Е.И. Сурикова,  
И.А. Горошинская, В.А. Бандовкина, Н.Д. Черярина, А.И. Шихлярова,  
Ю.А. Погорелова, Т.Г. Айрапетова, Ю.Н. Лазутин, А.Г. Милакин,  
И.А. Лейман, О.Н. Статешный

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России,  
г. Ростов-на-Дону, Россия

*Долгосрочные последствия COVID-19 связаны со стойкой эндотелиальной дисфункцией, поэтому актуально исследование взаимного влияния инфекционного и онкологического процессов.*

*Цель исследования – изучение содержания эндотелина-1 (ЕТ-1) в крови и тканях легкого больных (мужчин и женщин) немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), перенесших новую коронавирусную инфекцию различной степени тяжести.*

*Материалы и методы. Обследовано 60 больных (59,1±3,9 года) верифицированным НМРЛ, T1-3NxM0, госпитализированных в НМИЦ онкологии в 2020–2021 гг., перенесших COVID-19 бессимптомно / в легкой форме (контрольная группа) или в тяжелой / среднетяжелой форме (основная группа). Также обследовано 15 здоровых людей (сопоставимых по возрасту, полу), не болевших COVID-19 на момент забора крови (группа доноров). Изучили содержание обеих форм эндотелина-1 (ЕТ-1-38, ЕТ-1-21) методом ИФА в плазме крови (у всех), в тканях легкого у больных НМРЛ до лечения.*

*Результаты. У больных НМРЛ основной группы уровень ЕТ-1-21 в плазме был выше в среднем в 2 раза, чем в контрольной группе и у доноров. В опухоли и перифокальной зоне уровень ЕТ-1-21 был выше, чем в ткани линии резекции: в 1,4–2,7 раза в контрольной, в 1,6–7,6 раза в основной группах у мужчин и женщин. При этом у женщин основной группы наблюдалось значительно более выраженное увеличение уровня ЕТ-1-21 в перифокальной зоне и снижение в опухоли по сравнению с его уровнем в контрольной группе. ЕТ-1-38 в контрольной группе был ниже в 3 и 2,1 раза в опухоли и перифокальной зоне, а в основной группе – выше в 2,8 раза только у женщин в перифокальной зоне по сравнению с тканью линии резекции. Выявлены половые различия уровня ЕТ-1 в обеих группах больных.*

*Выводы. У больных НМРЛ, имевших в анамнезе тяжелое течение COVID-19, обнаружены изменения уровня эндотелина-1, возможно, не только обусловленные длительными нарушениями функционирования эндотелия, но и способные модифицировать течение НМРЛ.*

**Ключевые слова:** рак легкого, COVID-19, коронавирусная инфекция, тяжесть течения, половые различия, кровь, опухоль, перифокальная зона опухоли, эндотелин-1.

**Введение.** Пандемия COVID-19 негативно повлияла на оказание специальной медицинской помощи онкологическим больным и поставила множество вопросов, связанных со взаимным влиянием онкологического и инфекционного процессов и их лечением, что обуславливает актуальность исследований в этой области [1, 2]. Тяжелый острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом 2-го типа (SARS-CoV-2), представляет опасность для людей с хроническими заболеваниями,

в частности с онкологической патологией легких, которые более склонны к прогрессированию до опасной для жизни стадии, характеризующейся воспалительными процессами в легких и выбросом цитокинов [3]. COVID-19 является мультисистемным заболеванием, в значительной мере обусловленным повреждением эндотелия сосудов. После инфекции сохраняются долгосрочные последствия, которые связаны со стойкой эндотелиальной дисфункцией [4–6]. Формирующаяся

при развитии коронавирусной инфекции эндотелиальная дисфункция проявляется нарушением сосудистого баланса в сторону вазоконстрикции с последующей ишемией органов и воспалением [7]. Сильнодействующим вазоконстриктором является эндотелин-1 (ЕТ-1), синтез которого в эндотелии индуцируется в том числе легочной инфекцией и гипоксией [8].

В результате отщепления фрагмента от малоактивной формы ЕТ-1-38 с помощью эндотелинпревращающего фермента образуется активная форма ЕТ-1-21. Было описано, что ось ЕТ-1 (т.е. комбинация ЕТ-1 и его рецепторов ЕТ-А и ЕТ-В) вовлечена во многие физиологические (клеточная дифференцировка и рост), патологические (развитие рака и воспалительные явления) процессы и функции клеток и играет важную роль в физиологии легких [9]. В плазме циркулирующие типичные уровни ЕТ-1 у многих видов составляют ~1 фМ, что позволяет предположить, что при физиологических условиях эндотелины действуют как паракринные и аутокринные факторы [10]. Повышенные уровни ЕТ-1 в крови часто связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями, но также показано, что ЕТ-1 играет ключевую роль в росте опухоли путем стимуляции ангиогенеза [11], влияет на инвазию опухоли и связан с большим количеством рецидивов рака молочной железы спустя годы после постановки диагноза [12]. Активация оси ЕТ-1 была обнаружена при многих злокачественных новообразованиях, например при прогрессирующих опухолях [13], где повышенный уровень рецептора ЕТ-1 указывал на ухудшение прогноза [14]. В опухолях ось ЕТ-1 генерирует сигналы, которые индуцируют транскрипционные ответы, способствующие выживанию, защищая опухолевые клетки от апоптоза, вызванного терапией рака [15]. Таким образом, сдвиг гомеостаза ЕТ-1 может влиять на прогрессирование онкологического процесса, модулируя индивидуальные исходы как неинфекционных, так и инфекционных заболеваний, таких как COVID-19 с тяжелыми осложнениями и без них.

**Цель исследования.** Изучение содержания ЕТ-1 в крови и тканях легкого больных (мужчин и женщин) немелкоклеточным раком

легкого, перенесших новую коронавирусную инфекцию различной степени тяжести.

**Материалы и методы.** В исследование включены 60 больных, перенесших инфекцию SARS-CoV-2 и в последующем радикальное хирургическое вмешательство по поводу верифицированного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) I–IIIa стадии (pT1-3NXM0) в торакальном отделении НМИЦ онкологии г. Ростова-на-Дону в 2020–2021 гг. Все пациенты до операции прошли стандартное рентгенологическое обследование для исключения метастатического заболевания: КТ грудной клетки и брюшной полости, а также визуализацию головного мозга (КТ или МРТ); части больных выполнялась 18F-ФДГ ПЭТ-КТ, но это исследование было необязательным. Остеосцинтиграфия проводилась по клиническим показаниям. Клиническая стадия НМРЛ устанавливалась с использованием TNM-классификации рака легкого Union for International Cancer Control / American Joint Committee on Cancer classification system, версия 8.

Исходный статус больных был следующим: 0–2 балла по шкале ECOG; объем форсированного выдоха за 1 с – более 1,5 л или более 70 % от должностного; нормальные показатели стандартных лабораторных тестов, включая общий и биохимический анализы крови, коагулограмму, что свидетельствовало об отсутствии функциональных расстройств органов и систем. Пациенты, перенесшие неоадьювантную химиотерапию, с синхронным контралатеральным раком легкого, злокачественными новообразованиями других локализаций в прошлом или текущем анамнезе и с недавними (менее 6 мес.) тяжелыми сердечными, легочными или воспалительными заболеваниями, кроме COVID-19, в исследование не включались.

При госпитализации все пациенты имели отрицательный ПЦР-тест на SARS-CoV-2 из носоглотки.

Основываясь на анамнестических данных, собранных с помощью специальной анкеты, в зависимости от тяжести клинического течения COVID-19 были сформированы основная и контрольная группы (соотношение полов 1:1). В основную группу вошли 30 боль-

ных НМРЛ (17 (57 %) чел. до 65 лет), перенесших COVID-19 в тяжелой и средней тяжести форме, потребовавшей госпитализации в специализированный инфекционный стационар. Контрольную группу составили 30 пациентов (20 (67 %) чел. старше 65 лет), перенесших инфекцию бессимптомно или в легкой форме, лечившихся амбулаторно. Лечение по поводу SARS-CoV-2 проводилось согласно клиническим рекомендациям. Пациенты, находившиеся на стационарном лечении, как правило, получали оксигенотерапию, искусственной вентиляции легких никому не потребовалось. Средний возраст больных составил  $59,1 \pm 3,9$  года. У всех больных отмечены сопутствующие заболевания: легочные – у 4 (13 %) чел. в основной группе и у 8 (27 %) чел. в контрольной группе, сердечно-сосудистые – у 21 (70 %) и 17 (57 %) чел., сахарный диабет – у 5 (17 %) и 5 (17 %) чел. соответственно.

Кроме этого, в исследование включили 15 здоровых людей, составивших группу доноров, сопоставимую по возрасту и полу с основной и контрольной группами, без выявленной онкопатологии, без зарегистрированных в текущем анамнезе острых респираторных заболеваний и обострений хронических заболеваний и без COVID-19 в анамнезе на момент взятия крови.

У всех участников исследования было получено письменное информированное согласие на медицинское вмешательство (операцию, забор крови) и забор биологического материала в соответствии с Хельсинкской декларацией. Проведение исследования одобрено советом по этике ФГБУ «НМИЦ онкологии» (г. Ростов-на-Дону).

В тканях опухоли, ее перифокальной зоны и ткани легкого вне зоны опухолевого роста (линия резекции), полученных во время выполнения радикальных операций, а также в плазме крови, полученной у доноров и у больных НМРЛ на предоперационном этапе, методом ИФА с помощью стандартных тест-систем определялось содержание ЕТ-1-21 и ЕТ-1-38 (Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG, Austria).

Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 6.0. Соответствие распределения данных в выборках нормальному оценивалось с помощью критерия Шапиро – Уилка. В связи с тем, что распределение данных в части выборок отличалось от нормального, результаты в таблице представлялись в виде медианы и квартилей: Me (Q1; Q3). При парных сравнениях использовался критерий Манна – Уитни и критический уровень значимости  $p \leq 0,05$ ; при множественных сравнениях – критерий Манна – Уитни с коррекцией критического уровня значимости ( $p \leq 0,017$ ).

**Результаты и обсуждение.** При изучении содержания ЕТ-1-21 в плазме крови пациентов контрольной группы у мужчин не было выявлено статистически значимых различий с данным показателем в группе доноров, однако у женщин его уровень был в 1,7 раза ниже (табл. 1). В основной группе содержание ЕТ-1-21 было выше, чем в группе доноров, в 1,8 раза у мужчин и женщин и выше, чем в контрольной группе, в 2,3 раза. При этом содержание в плазме крови ЕТ-1-38 в контрольной, основной и группе доноров статистически значимо не различалось.

Изучение содержания ЕТ-1 в легких показало, что в контрольной группе уровень ЕТ-1-38 в опухоли и перифокальной зоне был ниже, чем в ткани линии резекции, и у мужчин, и у женщин в 3,2 и 1,9 раза соответственно. Уровень ЕТ-1-21 у мужчин был закономерно выше только в ткани перифокальной зоны, чем в ткани линии резекции, в 1,5 раза; у женщин был выше не только в перифокальной зоне, но и в опухоли – в 2,95 раза, чем в ткани линии резекции, а также в 1,8 раза, чем в соответствующих тканях у мужчин (табл. 2). При этом значимых различий в содержании ЕТ-1-38 у мужчин и женщин не выявлено. В ткани линии резекции у мужчин основной группы только содержание ЕТ-1-38 было меньше в 2,6 раза, чем у соответствующих больных контрольной группы, в то время как у женщин было меньше содержание обеих форм ЕТ-1: ЕТ-1-38 в 4,8 раза, ЕТ-1-21 в 2 раза.

Таблица 1  
Table 1

**Содержание эндотелина-1 в плазме крови больных НМРЛ,  
перенесших в анамнезе коронавирусную инфекцию**  
**Endothelin-1 level in blood plasma in NSCLC post-COVID-19 patients**

| Группа<br>Group              | ЕТ-1-21, пг/мл плазмы<br>ET-1-21, pg/ml          |                                                   | ЕТ-1-38, пмоль/л плазмы<br>ET-1-38, pmol/l |                   |
|------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------|
|                              | мужчины<br>men                                   | женщины<br>women                                  | мужчины<br>men                             | женщины<br>women  |
| Доноры<br>Donors             | 0,56 (0,47; 0,74)                                | 0,65 (0,48; 0,74)                                 | 0,18 (0,14; 0,23)                          | 0,18 (0,14; 0,22) |
| Контрольная<br>Control group | 0,52 (0,38; 0,86)                                | 0,39 (0,25; 0,53)<br>$p_1=0,0073$                 | 0,17 (0,16; 0,25)                          | 0,19 (0,15; 0,22) |
| Основная<br>Main group       | 1,2 (0,91; 1,36)<br>$p_1=0,0000$<br>$P_2=0,0001$ | 0,90 (0,64; 1,13)<br>$p_1=0,0133$<br>$p_2=0,0000$ | 0,18 (0,15; 0,22)                          | 0,19 (0,14; 0,25) |

**Примечание.** Статистически значимые различия:  $p_1$  – с показателем в соответствующей (мужчины или женщины) группе доноров,  $p_2$  – с показателем в соответствующей (мужчины или женщины) контрольной группе. Критический уровень значимости  $p \leq 0,017$ .

**Note.** NSCLC – non-small cell lung carcinoma.  $p_1$  – the differences are statistically significant compared to the levels in the corresponding (men or women) donor group;  $p_2$  – the differences are statistically significant compared to the levels in the corresponding (men or women) control group. Significance level –  $p \leq 0.017$ .

В основной группе статистически значимо большее содержание ЕТ-1-38 выявлено только у женщин в перифокальной зоне: по сравнению с линией резекции – в 2,8 раза, с тканями опухоли – в 2,2 раза. Однако отмечено увеличение содержания ЕТ-1-21 в опухоли, значительно более выраженное в перифокальной зоне, особенно у женщин, по сравнению с его уровнем в ткани линии резекции: у мужчин – в 1,8 и 2,7 раза, у женщин – в 2,3 и 8 раз соответственно. Обращает на себя внимание значительно более высокое содержание ЕТ-1-21 в перифокальной зоне по сравнению с уровнем в опухоли: у мужчин – в 1,5 раза, у женщин – в 3,5 раза. При этом у мужчин ос-

новной группы содержание ЕТ-1-38 в тканях опухоли и перифокальной зоны было в 2 раза больше, чем у мужчин контрольной группы, у женщин значимых различий не обнаружено. Уровень ЕТ-1-21 в перифокальной зоне у мужчин и женщин основной группы был также выше по сравнению с контрольной – в 1,8 и 1,4 раза соответственно, а в тканях опухоли был значительно ниже только у женщин – в 2,7 раза. Кроме того, в отличие от контрольной группы, в основной группе у женщин содержание обеих форм ЕТ-1 в тканях опухоли и линии резекции было статистически значимо меньше, чем у мужчин, – в 2,2 раза.

Таблица 2  
Table 2

Содержание эндотелина-1 в тканях легкого у больных НМРЛ, перенесших коронавирусную инфекцию  
Endothelin-1 levels in tumor and lung tissues in NSCLC post-COVID-19 patients

| Ткань легкого<br>Lung tissues                     | Контрольная группа<br>Control group         |                                                                       |                                             |                                             | Основная группа<br>Main group                                         |                                                                                                                         |                                             |                                                                       |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
|                                                   | ЕТ-1-21, пг/мл плазмы<br>ET-1-21, pg/ml     |                                                                       | ЕТ-1-38, пмоль/л плазмы<br>ET-1-38, pmol/l  |                                             | ЕТ-1-21, пг/мл плазмы<br>ET-1-21, pg/ml                               |                                                                                                                         | ЕТ-1-38, пмоль/л плазмы<br>ET-1-38, pmol/l  |                                                                       |
|                                                   | мужчины<br>men                              | женщины<br>women                                                      | мужчины<br>men                              | женщины<br>women                            | мужчины<br>men                                                        | женщины<br>women                                                                                                        | мужчины<br>men                              | женщины<br>women                                                      |
| Ткань опухоли<br>Tumor tissue                     | 13,6 (10,6; 14,2)                           | 25,6 (18,6; 31,6)<br>p <sub>2</sub> =0,0000<br>p <sub>4</sub> =0,0000 | 0,30 (0,21; 0,34)<br>p <sub>2</sub> =0,0000 | 0,3 (0,19; 0,37)<br>p <sub>2</sub> =0,0000  | 17,9 (14,8; 19,1)<br>p <sub>1</sub> =0,0005<br>p <sub>2</sub> =0,0025 | 9,6 (7,4; 11,6)<br>p <sub>1</sub> =0,0000<br>p <sub>2</sub> =0,0002<br>p <sub>3</sub> =0,0000<br>p <sub>4</sub> =0,0002 | 0,46 (0,33; 0,58)<br>p <sub>3</sub> =0,0020 | 0,16 (0,14; 0,20)<br>p <sub>1</sub> =0,0005<br>p <sub>4</sub> =0,0000 |
| Ткань перифокальной зоны<br>Perifocal zone tissue | 14,7 (10,2; 18,1)<br>p <sub>2</sub> =0,0475 | 24,5 (17,8; 34,6)<br>p <sub>2</sub> =0,0000<br>p <sub>4</sub> =0,0007 | 0,24 (0,21; 0,36)<br>p <sub>2</sub> =0,0000 | 0,35 (0,31; 0,47)<br>p <sub>2</sub> =0,0000 | 27,3 (21,4; 36,1)<br>p <sub>2</sub> =0,0000<br>p <sub>3</sub> =0,0000 | 33,6 (24,6; 49,2)<br>p <sub>2</sub> =0,0000<br>p <sub>3</sub> =0,0235                                                   | 0,57 (0,37; 0,71)<br>p <sub>3</sub> =0,0002 | 0,36 (0,28; 0,52)<br>p <sub>2</sub> =0,0000<br>p <sub>4</sub> =0,0089 |
| Ткань линии резекции<br>Resection line tissue     | 9,6 (7,5; 12,7)                             | 8,5 (7,2; 11,4)                                                       | 0,87 (0,65; 1,03)                           | 0,63 (0,44; 0,94)                           | 10,2 (7,8; 12,2)                                                      | 4,2 (3,4; 6,0)<br>p <sub>3</sub> =0,0002<br>p <sub>4</sub> =0,0001                                                      | 0,34 (0,29; 0,53)<br>p <sub>3</sub> =0,0000 | 0,13 (0,09; 0,18)<br>p <sub>3</sub> =0,0000<br>p <sub>4</sub> =0,0000 |

**Примечание.** Статистически значимые различия: p<sub>1</sub> – с показателем в ткани перифокальной зоны (в той же группе соответственно у мужчин или женщин), критический уровень значимости p≤0,017; p<sub>2</sub> – с показателем в ткани линии резекции (в той же группе соответственно у мужчин или женщин), критический уровень значимости p≤0,017; p<sub>3</sub> – с показателем в контрольной группе (в той же ткани соответственно у мужчин или женщин), критический уровень значимости p≤0,05; p<sub>4</sub> – с показателем у мужчин (в той же группе), критический уровень значимости p≤0,05.

**Note.** p<sub>1</sub> – the differences are statistically significant compared to the levels in peritumoral tissues (in the same group, respectively in men or women), significance level – p≤0,017; p<sub>2</sub> – the differences are statistically significant compared to the levels in resection line tissues (in the same group, respectively in men or women), significance level – p≤0,017; p<sub>3</sub> – the differences are statistically significant compared to the levels in the control (in the same tissue, respectively in men or women), significance level – p≤0,05; p<sub>4</sub> – the differences are statistically significant compared to the levels in men (in the same group), significance level – p≤0,05.

В результате проведенного исследования удалось установить, что у больных НМРЛ с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции в анамнезе наблюдался более высокий системный уровень активной формы ET-1-21 и более низкий локальный уровень ET-1-21 и его предшественника ET-1-38, чем у обследованных нами здоровых людей и у аналогичных больных, но с легким или бессимптомным течением инфекции. Это выражалось в более высоком содержании ET-1-21 в плазме крови и более низком содержании обеих форм ET-1 в ткани легкого по линии резекции, т.е. не затронутой онкологическим процессом ткани легкого, у больных основной группы (ET-1-38 – у мужчин и женщин, а ET-1-21 – только у женщин). Показано, что пациенты с тяжелой или критической формой COVID-19 часто имеют сопутствующие заболевания (диабет, гипертонию, сердечно-сосудистые заболевания), в связи с чем они более склонны к хронической эндотелиальной дисфункции и аномально высокому уровню ET-1 [16]. Помимо этого установлено, что во время острой фазы коронавирусной инфекции при тяжелом ее течении в плазме значительно повышается содержание ET-1 и аутоантител к рецептору эндотелина типа А, отражая нарастающую эндотелиальную дисфункцию [17–19], которая чаще встречается у госпитализированных больных, а тяжесть течения COVID-19 ассоциируется с ее длительностью в течение нескольких месяцев после выздоровления [20–22]. Было показано наличие заметной эндотелиальной дисфункции у пациентов после тяжелого течения COVID-19 в течение 6-месячного наблюдения, хотя и с постепенным ее ослаблением [21]. В исследовании M. Haffke et al. выявлено повышение уровня ET-1 у пациентов с клиническими проявлениями пост-COVID в среднем через 8 мес., а результаты физиологического тестирования свидетельствовали о заметном снижении потребления кислорода, связанном с уменьшением диффузии кислорода в периферической кровеносной системе [22]. При этом было обнаружено, что около 60 % пациентов с пост-COVID имеют повышенный уровень провоспалительного цитокина IL-8, что может указывать на длительно существующее воспаление эндотелия

[23]. Многие исследователи предполагают, что повреждение эндотелия, индуцированное коронавирусом, может обусловить системное нарушение микроциркуляторной функции в различных органах, прежде всего в легких, у пациентов с пост-COVID [24].

Легочные проявления являются частыми и длительно существующими последствиями тяжелого течения коронавирусной инфекции и включают патологические изменения в легких (с нарушением микроциркуляции, ограничением диффузионной способности) у некоторых пациентов до нескольких месяцев (до 11) после острой инфекции, а взаимосвязь функциональных ограничений дыхания, сердечно-легочной недостаточности и ранее существовавших заболеваний легких в настоящее время неясна [25, 26].

Неожиданным оказалось более низкое содержание ET-1 в ткани легкого, не затронутой опухолевым процессом, у мужчин и женщин с тяжелым течением коронавирусной инфекции в анамнезе. К сожалению, в рамках данной работы этот результат труднообъясним, необходимы дальнейшие исследования. Однако более высокое содержание ET-1 в ткани опухоли легкого было ранее продемонстрировано рядом исследований [27–30]. Было установлено, что повышенная экспрессия ET-1 в опухолях легких по сравнению с нормальной тканью является значимым предиктором худшего прогноза общей выживаемости, уменьшения безрецидивного периода и ускорения прогрессирования опухолевого процесса [27–32]. Однако больные раком легкого с совместной высокой экспрессией ET-1 и урокиназы uPA имели более длительный период послеоперационной выживаемости и чаще не имели метастазов в лимфоузлы [29], что подтверждает предположение о разнообразии биологических ролей ET-1 и его рецепторов в развитии опухоли.

Накопленная информация свидетельствует о том, что аутокринная и паракринная передача сигналов системой ET-1 оказывает плейотропные эффекты на опухолевые клетки и их микроокружение, участвуя в регуляции основных процессов: пролиферации, апоптоза, неоваскуляризации, инвазии и метастазирования, химиорезистентности, хотя не всегда

удается установить прямые связи между системой ET-1 и другими эффекторами [13, 30, 31].

В экспериментах Z. Zhang et al. показано, что подавление экспрессии ET-1 с помощью РНК-интерференции ингибирует пролиферацию и инвазию опухолевых клеток рака легкого [33]. Исследователям удалось подтвердить стимулирующее влияние ET-1 на ангиогенез через путь фактора роста эндотелия сосудов VEGF и установить возможность активации ангиогенеза через активацию фосфорилирования белка Akt (ключевой белок в сигнальном пути PI3K) и циклооксигеназу Cox-2 за счет положительной обратной связи, усиливающей экспрессию Cox-2. Интересным результатом при подавлении ET-1 было снижение уровня PEDF (фактор пигментного эпителия), известного своим антиангиогенным и проапоптотическим действием, а также установление участия ET-1 в регуляции инвазии и метастазирования через белки RhoA/C и E-кадгерин [33].

Активное применение таргетной терапии у больных НМРЛ улучшает исходы, воздействуя на онкогенные драйверные мутации. Перечень таких генетических альтераций растет, расширяется молекулярное профилирование больных НМРЛ и представление о потенциальных механизмах резистентности [34]. Было продемонстрировано, что система ET-1 может стимулировать пролиферацию клеток НМРЛ EGFR- и HER2-зависимым образом, так как при добавлении ET-1 к клеткам происходит образование гомодимеров EGFR и гетеродимеров EGFR/HER2, что дает основание предполагать, что ET-1 может быть аутокринным фактором роста при раке легкого [35]. Результаты, полученные I. Pulido et al., показали, что опухоли НМРЛ с мутацией EGFR при обработке их ингибиторами EGFR секретируют ET-1, обладающий мощным вазоконстрикторным действием. Авторы выдвинули идею о том, что такая реакция является адаптацией опухоли: ограничение внутриопухолевого кровотока, доставляющего лекарственный препарат, имитирует приобретенную устойчивость к тирозинкиназным ингибиторам, причем это событие происходит задолго до того, как в опухоли разовьются внутренние механизмы резистентности [36].

Результаты молекулярных исследований последних лет свидетельствуют о том, что система ET-1, состоящая из лиганда, его рецепторов и их внутриклеточных эффекторов, находится в центре сигнального узла, общего для стромальных и опухолевых клеток. Взаимодействуя с другими сигнальными путями, эта система реализует сложную сеть, модулирующую различные опухолевые программы (пролиферация, выживание, ангиогенез, инвазия и метастазирование), а также обеспечивающую коммуникации между опухолевыми клетками и их микроокружением, элементами стромы, эндотелиальными клетками [14]. В условиях гипоксии ET-1 зачастую способствует стабилизации фактора HIF-1 $\alpha$  и, следовательно, ангиогенезу и лимфангиогенезу. С другой стороны, опухолевые клетки в среде с эндотелиальными клетками проявляют повышенную подвижность и пластичность. Таким образом, складывается понимание многостороннего взаимодействия опухолевых клеток, в которых ET-1 участвует в создании благоприятных условий среды для роста опухоли и ее метастазирования [37].

Еще одним примером критической роли ET-1 в развитии опухоли являются результаты, приведенные в работе A. Weigert et al. о совместном культивировании клеток рака легкого человека с фиброцитами и макрофагами. В большом исследовании авторы показали, что фиброциты накапливаются в значительной степени в нише рака легкого с локальной активацией системы эндотелина, которая также заметно активируется и при совместном культивировании клеток рака легкого и фиброцитов. При этом антагонизм к обоим типам рецепторов ET-1 в значительной степени блокирует пролиферативное и промиграционное влияние фиброцитов на клетки рака легкого *in vitro* и *in vivo*, т.е. ингибирование рецепторов ET-1 препятствует всем фенотипическим переключениям, которые характеризуют нишу, поддерживающую рак легкого, – усиленной пролиферации и миграции опухолевых клеток, дифференцировке моноцитов в макрофаги с преобладанием M2-типа, миграции эндотелиальных клеток и образованию трубок, ангиогенезу [38].

В свете приведенной выше информации интересными оказались наши данные о том,

что у больных с легким или бессимптомным течением инфекции в анамнезе наблюдается одинаково более высокий уровень обеих форм ET-1 в опухоли и перифокальной зоне по сравнению с линией резекции. В то же время у пациентов с тяжелым течением инфекции в анамнезе отмечается более высокое содержание активной формы ET-1-21 в ткани опухоли и значительно более выраженное накопление в перифокальной зоне по сравнению с уровнем в линии резекции (т.е. не затронутой онкологическим процессом), а у женщин еще и увеличение уровня предшественника ET-1-38. При этом перифокальная зона опухоли и у мужчин, и у женщин этой группы содержит более высокий уровень активной формы ET-1, чем у больных с легким течением инфекции. Все это позволяет предположить более значительное и активное взаимодействие злокачественной опухоли с легким, в котором она развивается и, возможно, более агрессивное поведение опухоли, обусловленное значительно более выраженными изменениями содержания ET-1 в окружающей ткани. Кроме того, были отмечены половые особенности содержания ET-1: у женщин с легким течением коронавирусной инфекции в анамнезе уровень ET-1-21 в опухоли и перифокальной зоне выше, чем у мужчин, а у женщин с тяжелым течением инфекции – ниже для обеих форм ET-1.

Как показали исследования, в системе эндотелина наблюдаются многочисленные половые различия, и гонадные гормоны играют значительную роль в модулировании этих различий [39]. Половые стероиды имеют решающее значение для регуляции сосудистого гомеостаза [40]. Как в экспериментальных, так и в человеческих моделях гипертензии уровни ET-1 в плазме значительно выше у мужчин, чем у женщин; кроме того, уровень ET-1 у

женщин колеблется в течение менструального цикла, будучи наиболее низким во время лютеиновой и фолликулярной фаз и более высоким в менструальную фазу [41]. Женские половые гормоны ингибируют действие эндотелинпревращающего фермента вместе с экспрессией мРНК ET-1 и уменьшают экспрессию рецептора ET-B, тем самым ограничивая уровни ET-1 [39]. И наоборот, тестостерон, по-видимому, увеличивает синтез ET-1 как *in vitro*, так и *in vivo*, а также модулирует сосудистые реакции на экзогенный ET-1 [42]. Влияние половых гормонов не только сказывается на функционировании системы эндотелина, но и проявляется в особенностях протекания коронавирусной инфекции и постковидного состояния: у женщин наблюдается в целом более легкое течение [43, 44].

**Заключение.** Таким образом, результаты исследования содержания эндотелина-1 в плазме крови, в опухоли и тканях легкого показали, что у больных НМРЛ, имевших в анамнезе тяжелое течение COVID-19, отмечается более высокий уровень ET-1 в плазме крови, что может быть обусловлено длительно существующими нарушениями функционирования эндотелия у этих больных.

Выявленные в нашем исследовании изменения уровня активного ET-1-21 и его предшественника ET-1-38 у первичных больных раком легкого могут быть результатом перенесенной коронавирусной инфекции, степень тяжести которой влияет на выраженность этих изменений, а также может обусловить изменение течения рака легкого. В связи с выявленными различиями уровня ET-1 – одного из ключевых регуляторов основных опухолевых программ – у больных с тяжелым течением инфекции в анамнезе необходимо дальнейшее их наблюдение и более глубокое исследование данной онкологической патологии.

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

#### **Вклад авторов**

Концепция и дизайн исследования: Кит О.И., Франциянц Е.М., Харагезов Д.А.

Планирование эксперимента: Харагезов Д.А., Лазутин Ю.Н.

Участие в исследовании, обработка клинического материала: Айрапетова Т.Г., Лейман И.А., Милакин А.Г., Статешный О.Н.

Проведение ИФА-анализа, статистическая обработка данных: Погорелова Ю.А., Черярина Н.Д.

Анализ и интерпретация данных: Горошинская И.А., Шихлярова А.И., Бандовкина В.А., Сурикова Е.И.

Написание и редактирование текста: Сурикова Е.И., Лазутин Ю.Н.

## Литература

1. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Геворкян Э.Ю. Особенности лечения пациентов с онкологическими заболеваниями и проведение клинических исследований в области онкологии в условиях пандемии COVID-19: опыт зарубежных стран. Вестник Российской академии медицинских наук. 2020; 75 (4): 278–282. DOI: 10.15690/vramn1384.
2. Bian D.J.H., Sabri S., Abdulkarim B.S. Interactions between COVID-19 and Lung Cancer: Lessons Learned during the Pandemic. *Cancers (Basel)*. 2022; 14 (15): 3598. DOI: 10.3390/cancers14153598.
3. Rolfo C., Meshulami N., Russo A., Krammer F., García-Sastre A., Mack P.C., Gomez J.E., Bhardwaj N., Benyounes A., Sirera R., Moore A., Rohs N., Henschke C.I., Yankelevitz D., King J., Shyr Y., Bunn P.A.Jr., Minna J.D., Hirsch F.R. Lung Cancer and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: Identifying Important Knowledge Gaps for Investigation. *J Thorac Oncol*. 2022; 17 (2): 214–227. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.11.001.
4. Гуляев П.В., Реснянская С.В., Островская И.В. Выявление постковидного синдрома у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2022; (S2): 107–128. DOI: 10.24412/2312-2935-2022-2-107-128.
5. Погосова Н.В., Палеев Ф.Н., Аушева А.К., Кучиев Д.Т., Гаман С.А., Веселова Т.Н., Белькинд М.Б., Соколова О.Ю., Жетишева Р.А., Терновой С.К., Бойцов С.А. Последствия COVID-19 на отдаленном этапе после госпитализации. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2022; 18 (2): 118–126. DOI: 10.20996/1819-6446-2022-04-03.
6. Charfeddine S., Ibn Hadj Amor H., Jdidi J., Torjmen S., Kraiem S., Hammami R., Bahloul A., Kallel N., Moussa N., Touil I., Ghrab A., Elghoul J., Meddeb Z., Thabet Y., Kammoun S., Bouslama K., Milouchi S., Abdessalem S., Abid L. Long COVID-19 Syndrome: Is It Related to Microcirculation and Endothelial Dysfunction? Insights From TUN-EndCOV Study. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 8: 745758. DOI: 10.3389/fcvm.2021.745758.
7. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395 (10234): 1417–1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
8. Carpenter T.C., Schomberg S., Stenmark K.R. Endothelin-mediated increases in lung VEGF content promote vascular leak in young rats exposed to viral infection and hypoxia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2005; 289 (6): L1075–L1082. DOI: 10.1152/ajplung.00251.2005.
9. Barton M., Yanagisawa M. Endothelin: 30 Years From Discovery to Therapy. *Hypertension*. 2019; 74 (6): 1232–1265. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12105.
10. Masaki T. Historical review: Endothelin. *Trends Pharmacol Sci*. 2004; 25 (4): 219–224. DOI: 10.1016/j.tips.2004.02.008.
11. Krishnarao K., Bruno K.A., Di Florio D.N., Edenfield B.H., Whelan E.R., Macomb L.P., McGuire M.M., Hill A.R., Ray J.C., Cornell L.F., Tan W., Geiger X.J., Salomon G.R., Douglas, E.J., Fairweather D., Yamani M.H. Upregulation of Endothelin-1 May Predict Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity in Women with Breast Cancer. *Journal of clinical medicine*. 2022; 11 (12): 3547. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11123547>.
12. Tamkus D., Sikorskii A., Gallo K.A., Wiese D.A., Leece C., Madhukar B.V., Chivu S.C., Chitneni S., Dimitrov N.V. Endothelin-1 enriched tumor phenotype predicts breast cancer recurrence. *ISRN Oncol*. 2013; 2013: 385398. DOI: 10.1155/2013/385398.
13. Gupta S., Prajapati A., Gulati M., Gautam S.K., Kumar S., Dalal V., Talmon G.A., Rachagani S., Jain M. Irreversible and sustained upregulation of endothelin axis during oncogene-associated pancreatic inflammation and cancer. *Neoplasia*. 2020; 22 (2): 98–110. DOI: 10.1016/j.neo.2019.11.001.
14. Tocci P., Blandino G., Bagnato A. YAP and endothelin-1 signaling: an emerging alliance in cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2021; 40: 27. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13046-021-01827-8>.
15. Ahn H.M., Kim D.G., Kim Y.J. Blockade of endothelin receptor A enhances the therapeutic efficacy of gemcitabine in pancreatic cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020; 527 (2): 568–573. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.04.118.
16. Bermejo-Martin J.F., Almansa R., Torres A., González-Rivera M., Kelvin D.J. COVID-19 as a cardiovascular disease: the potential role of chronic endothelial dysfunction. *Cardiovasc Res*. 2020; 116 (10): e132–e133. DOI: 10.1093/cvr/cvaa140.

17. Abraham G.R., Kuc R.E., Althage M., Greasley P.J., Ambery P., Maguire J.J., Wilkinson I.B., Xu S.W., Ilyas I., Weng J.P. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacol Sin.* 2022; 1–15. DOI: 10.1038/s41401-022-00998-0.
18. Hoole S.P., Cheriyan J., Davenport A.P. Endothelin-1 is increased in the plasma of patients hospitalised with Covid-19. *J Mol Cell Cardiol.* 2022; 167: 92–96. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2022.03.007.
19. Kadiyska T., Tourtourikov I., Dabchev K., Cherneva R., Stoynev N., Hadjiolova R., Mitev V., Spandidos D.A., Adamaki M., Zoumpourlis V. Role of endothelial dysfunction in the severity of COVID-19 infection (Review). *Mol Med Rep.* 2022; 26 (5): 351. DOI: 10.3892/mmr.2022.12867.
20. Santoro L., Falsetti L., Zacccone V., Nesci A., Tosato M., Giupponi B., Savastano M.C., Moroncini G., Gasbarrini A., Landi F., Santoliquido A. On Behalf Of Gemelli Against Covid-Post-Acute Care Study Group. Impaired Endothelial Function in Convalescent Phase of COVID-19: A 3 Month Follow Up Observational Prospective Study. *J Clin Med.* 2022; 11 (7): 1774. DOI: 10.3390/jcm11071774.
21. Oikonomou E., Souvaliotis N., Lampsas S., Siasos G., Poulakou G., Theofilis P., Papaioannou T.G., Haidich A.B., Tsaousi G., Ntousopoulos V., Sakka V., Charalambous G., Rapti V., Raftopoulou S., Syrigos K., Tsioufis C., Tousoulis D., Vavuranakis M. Endothelial dysfunction in acute and long standing COVID-19: A prospective cohort study. *Vascul Pharmacol.* 2022; 144: 106975. DOI: 10.1016/j.vph.2022.106975.
22. Haffke M., Freitag H., Rudolf G., Seifert M., Doehner W., Scherbakov N., Hanitsch L., Wittke K., Bauer S., Konietzschke F., Paul F., Bellmann-Strobl J., Kedor C., Scheibenbogen C., Sotzny F. Endothelial dysfunction and altered endothelial biomarkers in patients with post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Transl Med.* 2022; 20: 138. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03346-2>.
23. Kedor C., Freitag H., Meyer-Arndt L., Wittke K., Hanitsch L.G., Zoller T., Steinbeis F., Haffke M., Rudolf G., Heidecker B., Bobbert T., Spranger J., Volk H.D., Skurk C., Konietzschke F., Paul F., Behrends U., Bellmann-Strobl J., Scheibenbogen C. A prospective observational study of post-COVID-19 chronic fatigue syndrome following the first pandemic wave in Germany and biomarkers associated with symptom severity. *Nat Commun.* 2022; 13 (1): 6009. DOI: 10.1038/s41467-022-33784-x.
24. Петрищев Н.Н., Халеп О.В., Вавиленкова Ю.А., Власов Т.Д. COVID-19 и сосудистые нарушения (обзор литературы). *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2020; 19 (3): 90–98. DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-90-98.
25. Золотницкая В.П., Амосов В.И., Титова О.Н., Агафонов А.О., Амосова О.В. Нарушения микроциркуляции в легких по данным перфузионной ОФЭКТ у пациентов в постковидном периоде. *Российский электронный журнал лучевой диагностики.* 2021; 11 (2): 8–18. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-1-125-136.
26. Sommer N., Schmeck B. Pulmonale Manifestationen bei Long-COVID [Pulmonary manifestations in long COVID]. *Inn Med (Heidelb).* 2022; 63 (8): 819–829. DOI: 10.1007/s00108-022-01371-3.
27. Arun C., DeCatris M., Hemingway D.M., London N.J., O'Byrne K.J. Endothelin-1 is a novel prognostic factor in non-small cell lung cancer. *Int J Biol Markers.* 2004; 19 (4): 262–267. DOI: 10.1177/172460080401900402.
28. Boldrini L., Gisfredi S., Ursino S., Faviana P., Lucchi M., Melfi F., Mussi A., Basolo F., Fontanini G. Expression of endothelin-1 is related to poor prognosis in non-small cell lung carcinoma. *Eur J Cancer.* 2005; 41 (18): 2828–35. DOI: 10.1016/j.ejca.2005.08.030.
29. Jiang Y., Liu Y., Shi Z., Wang B., Shang L., Xu X., Zhang S., Wang M. Expression and clinical relevance of uPA and ET-1 in non-small cell lung cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2011; 14 (1): 49–53. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2011.01.10.
30. Rosanò L., Spinella F., Bagnato A. Endothelin 1 in cancer: biological implications and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer.* 2013; 13 (9): 637–651. DOI: 10.1038/nrc3546.
31. Davenport A.P., Hyndman K.A., Dhaun N., Southan C., Kohan D.E., Pollock J.S., Pollock D.M., Webb D.J., Maguire J.J. Endothelin. *Pharmacol Rev.* 2016; 68 (2): 357–418. DOI: 10.1124/pr.115.011833.
32. Rosanò L., Bagnato A. Endothelin therapeutics in cancer: Where are we? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2016; 310 (6): R469–R475. DOI: 10.1152/ajpregu.00532.2015.
33. Zhang Z., Chen L., Xu W., Sigdel K., Jiang X. Effects of silencing endothelin-1 on invasion and vascular formation in lung cancer. *Oncology Letters.* 2017; 13: 4390–4396. DOI: <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6027>.

34. Харагезов Д.А., Лазутин Ю.Н., Мирзоян Э.А., Милакин А.Г., Статешный О.Н., Лейман И.А., Чубарян А.В., Иозефи К.Д. Молекулярные мишени немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) вне «главной тройки». Южно-Российский онкологический журнал. 2021; 2 (4): 38–47. DOI: <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-4-5>.
35. Moody T.W., Ramos-Alvarez I., Moreno P., Mantey S.A., Ridnour L., Wink D., Jensen R.T. Endothelin causes transactivation of the EGFR and HER2 in non-small cell lung cancer cells. *Peptides*. 2017; 90: 90–99. DOI: 10.1016/j.peptides.2017.01.012.
36. Pulido I., Ollosi S., Aparisi S., Becker J.H., Aliena-Valero A., Benet M., Rodríguez M.L., López A., Tamayo-Torres E., Chuliá-Peris L., García-Cañaveras J.C., Soucheray M., Dalheim A.V., Salom J.B., Qiu W., Kaja S., Fernández-Coronado J.A., Alandes S., Alcácer J., Al-Shahrour F., Borgia J.A., Juan O., Nishimura M.I., Lahoz A., Carretero J., Shimamura T. Endothelin-1-Mediated Drug Resistance in EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Carcinoma. *Cancer Res.* 2020; 80 (19): 4224–4232. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-0141.
37. Spinella F., Caprara V., Cianfrocca R., Rosanò L., Di Castro V., Garrafa E., Natali P.G., Bagnato A. The interplay between hypoxia, endothelial and melanoma cells regulates vascularization and cell motility through endothelin-1 and vascular endothelial growth factor. *Carcinogenesis*. 2014; 35 (4): 840–848. DOI: 10.1093/carcin/bgu018.
38. Weigert A., Zheng X., Nenzel A., Turkowski K., Günther S., Strack E., Sirait-Fischer E., Elwakeel E., Kur I.M., Nikam V.S., Valasarajan C., Winter H., Wissgott A., Voswinkel R., Grimminger F., Brüne B., Seeger W., Pullamsetti S.S., Savai R. Fibrocytes boost tumor-supportive phenotypic switches in the lung cancer niche via the endothelin system. *Nat Commun.* 2022; 13 (1): 6078. DOI: 10.1038/s41467-022-33458-8.
39. Tostes R.C., Fortes Z.B., Callera G.E., Montezano A.C., Touyz R.M., Webb R.C., Carvalho M.H. Endothelin, sex and hypertension. *Clin Sci (Lond)*. 2008; 114 (2): 85–97. DOI: 10.1042/CS20070169.
40. Miller V.M., Mulvagh S.L. Sex steroids and endothelial function: translating basic science to clinical practice. *Trends Pharmacol Sci.* 2007; 28 (6): 263–270. DOI: 10.1016/j.tips.2007.04.004.
41. Polderman K.H., Stehouwer C.D., van Kamp G.J., Schalkwijk C.G., Gooren L.J. Modulation of plasma endothelin levels by the menstrual cycle. *Metabolism*. 2000; 49 (5): 648–650. DOI: 10.1016/s0026-0495(00)80042-6.
42. Wilbert-Lampen U., Seliger C., Trapp A., Straube F., Plasse A. Female sex hormones decrease constitutive endothelin-1 release via endothelial sigma-1/cocaine receptors: an action independent of the steroid hormone receptors. *Endothelium*. 2005; 12 (4): 185–191. DOI: 10.1080/10623320500227275.
43. Чхаидзе И.З., Лизнов Д.А., Петрищев Н.Н., Нуаури Д.А. Системный эндотелиит при новой коронавирусной инфекции COVID-19: гендерные и перинатальные риски. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2021; 20 (4): 4–13. DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-4-13.
44. Ambrosino P., Calcaterra I., Molino A., Moretta P., Lupoli R., Spedicato G.A., Papa A., Motta A., Maniscalco M., Di Minno M.N.D. Persistent Endothelial Dysfunction in Post-Acute COVID-19 Syndrome: A Case-Control Study. *Biomedicines*. 2021; 9 (8): 957. DOI: 10.3390/biomedicines9080957.

Поступила в редакцию 21.11.2022; принята 03.12.2022.

#### Авторский коллектив

**Кит Олег Иванович** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, генеральный директор, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: [sunsur2000@mail.ru](mailto:sunsur2000@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>.

**Франциянц Елена Михайловна** – доктор биологических наук, профессор, заместитель генерального директора, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: [super.gormon@yandex.ru](mailto:super.gormon@yandex.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>.

**Харагезов Дмитрий Акимович** – кандидат медицинских наук, заведующий отделением торакальной хирургии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: [dmitr8@mail.ru](mailto:dmitr8@mail.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0640-2994>.

**Сурикова Екатерина Игоревна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: [sunsur2000@mail.ru](mailto:sunsur2000@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>.

**Горошинская Ирина Александровна** – доктор биологических наук, профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: iagor17@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6265-8500>.

**Бандовкина Валерия Ахтямовна** – доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: valeriyana@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>.

**Черярина Наталья Дмитриевна** – врач-лаборант лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: scalolas.92@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3711-8155>.

**Шихлярова Алла Ивановна**, доктор биологических наук, профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: shikhliarova.a@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>.

**Погорелова Юлия Александровна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: flora-73@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2674-9832>.

**Айрапетова Тамара Георгиевна** – кандидат медицинских наук, хирург отделения торакальной хирургии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: t.ayrapetova24@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4188-3746>.

**Лазутин Юрий Николаевич** – кандидат медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник отдела торакальной хирургии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: lazutin.jurij@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6655-7632>.

**Милакин Антон Григорьевич** – онколог отделения торакальной хирургии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: amilakin@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2589-7606>.

**Лейман Игорь Александрович** – кандидат медицинских наук, врач-онколог отделения торакальной хирургии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: toraxmioi@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2572-1624>.

**Статешный Олег Николаевич** – онколог отделения торакальной хирургии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; e-mail: stateshny@rambler.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4513-7548>.

#### Образец цитирования

Kit O.I., Frantsiyants E.M., Kharagezov D.A., Surikova E.I., Goroshinskaya I.A., Bandovkina V.A., Cheryarina N.D., Shikhlyarova A.I., Pogorelova Yu.A., Ayrapetova T.G., Lazutin Yu.N., Milakin A.G., Leyman I.A., Stateshnyy O.N. Уровень эндотелина-1 в крови и ткани легкого у больных немелкоклеточным раком легкого, перенесших COVID-19 различной степени тяжести. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 1: 74–90. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-1-74-90.

## ENDOTHELIN-1 LEVEL IN BLOOD AND LUNG TISSUE IN POST-COVID-19 PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CARCINOMA

O.I. Kit, E.M. Frantsiyants, D.A. Kharagezov, E.I. Surikova, I.A. Goroshinskaya, V.A. Bandovkina, N.D. Cheryarina, A.I. Shikhlyarova, Yu.A. Pogorelova, T.G. Ayrapetova, Yu.N. Lazutin, A.G. Milakin, I.A. Leyman, O.N. Stateshnyy

National Medical Research Centre for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation,  
Rostov-on-Don, Russia

Long-term consequences of COVID-19 are associated with persistent endothelial dysfunction, so it is important to study both infectious and oncological processes.

The aim of the study was to examine endothelin-1 (ET-1) level in the blood and lung tissues of post-COVID-19 patients (men and women) with non-small cell lung carcinoma (NSCLC).

**Materials and Methods.** We examined 60 patients ( $59.1 \pm 3.9$  years of age) with verified NSCLC, T1-3NxM0, hospitalized at the National Medical Research Center for Oncology in 2020–2021. All patients had a history of asymptomatic/mild COVID-19 (control group) or severe/moderate COVID-19 (main group). We also examined 15 healthy people (of the same age and sex) who did not suffer from COVID-19 at the time of blood sampling (donor group). The levels of endothelin-1 (ET-1-38, ET-1-21) were measured by ELISA in blood plasma of all trial subjects and in lung tissues these parameters were measured only in NSCLC patients before treatment.

**Results.** In NSCLC patients of the main group, ET-1-21 level in plasma was on average twice as high as that in the control group and in donors. In the tumor and the perifocal zone, ET-1-21 level was higher than that in the resection line tissue: by 1.4–2.7 times in the control group, by 1.6–7.6 times in the main group in men and women. At the same time, women of the main group had a significantly more pronounced increase in ET-1-21 level in the perifocal zone and a decrease in the tumor tissue compared to that in the control group. ET-1-38 level in the control group was 3 and 2.1 times as low as in the tumor and perifocal zone, and in the main group it was 2.8 times as high in the perifocal zone in women as that in the resection line tissue. Gender differences in ET-1 level in both groups of patients were revealed.

**Conclusion.** In NSCLC post-COVID-19 patients, changes in the endothelin-1 level were found, which could be caused not only by long-term endothelium dysfunction, but which also could modify NSCLC development.

**Key words:** lung cancer, COVID-19, coronavirus infection, severity, gender differences, blood, tumor, tumor perifocal zone, endothelin-1.

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

### Author contributions

Research concept and design: Kit O.I., Frantsiyants E.M., Kharagezov D.A.

Experimental design: Kharagezov D.A., Lazutin Yu.N.

Participation in the research study, data processing: Ayrapetova T.G., Leyman I.A., Milakin A.G., Stateshnyy O.N.

ELISA analysis, statistical data processing: Pogorelova Yu.A., Cheryarina N.D.

Data analysis and interpretation: Goroshinskaya I.A., Shikhlyarova A.I., Bandovkina V.A., Surikova E.I.

Text writing and editing: Surikova E.I., Lazutin Yu.N.

### References

1. Kit O.I., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N.V., Gevorkyan E.Yu. Osobennosti lecheniya patsientov s onkologicheskimi zabolevaniyami i provedenie klinicheskikh issledovaniy v oblasti onkologii v usloviyakh pandemii COVID-19: opyt zarubezhnykh stran [Cancer treatment and research in the context of COVID-19 pandemic: The experience of foreign countries]. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2020; 75 (4): 278–282. DOI: 10.15690/vramn1384 (in Russian).
2. Bian D.J.H., Sabri S., Abdulkarim B.S. Interactions between COVID-19 and Lung Cancer: Lessons Learned during the Pandemic. *Cancers (Basel)*. 2022; 14 (15): 3598. DOI: 10.3390/cancers14153598.
3. Rolfo C., Meshulami N., Russo A., Krammer F., García-Sastre A., Mack P.C., Gomez J.E., Bhardwaj N., Benyounes A., Sirera R., Moore A., Rohs N., Henschke C.I., Yankelevitz D., King J., Shyr Y., Bunn P.A.Jr., Minna J.D., Hirsch F.R. Lung Cancer and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: Identifying Important Knowledge Gaps for Investigation. *J Thorac Oncol*. 2022; 17 (2): 214–227. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.11.001.
4. Gulyaev P.V., Resnyanskaya S.V., Ostrovskaya I.V. Vyyavlenie postkovidnogo sindroma u patsientov, perenesshikh novuyu koronavirusnuyu infektsiyu [Detection of post-coronavirus syndrome in patients who have had a new coronavirus infection]. *Sovremennye problemy zdravookhraneniya i meditsinskoy statistiki*. 2022; (S2): 107–128. DOI: 10.24412/2312-2935-2022-2-107-128 (in Russian).

5. Pogosova N.V., Paleev F.N., Ausheva A.K., Kuchiev D.T., Gaman S.A., Veselova T.N., Bel'kind M.B., Sokolova O.Yu., Zhetisheva R.A., Ternovoy S.K., Boytsov S.A. Posledstviya COVID-19 na otdalennom etape posle gospitalizatsii [Sequelae of COVID-19 at long-term follow-up after hospitalization]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2022; 18 (2): 118–126. DOI: 10.20996/1819-6446-2022-04-03 (in Russian).
6. Charfeddine S., Ibn Hadj Amor H., Jdidi J., Torjmen S., Kraiem S., Hammami R., Bahloul A., Kallel N., Moussa N., Touil I., Ghrab A., Elghoul J., Meddeb Z., Thabet Y., Kammoun S., Bouslama K., Milouchi S., Abdessalem S., Abid L. Long COVID-19 Syndrome: Is It Related to Microcirculation and Endothelial Dysfunction? Insights From TUN-EndCOV Study. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 8: 745758. DOI: 10.3389/fcvm.2021.745758.
7. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395 (10234): 1417–1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
8. Carpenter T.C., Schomberg S., Stenmark K.R. Endothelin-mediated increases in lung VEGF content promote vascular leak in young rats exposed to viral infection and hypoxia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2005; 289 (6): L1075–L1082. DOI: 10.1152/ajplung.00251.2005.
9. Barton M., Yanagisawa M. Endothelin: 30 Years From Discovery to Therapy. *Hypertension*. 2019; 74 (6): 1232–1265. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12105.
10. Masaki T. Historical review: Endothelin. *Trends Pharmacol Sci*. 2004; 25 (4): 219–224. DOI: 10.1016/j.tips.2004.02.008.
11. Krishnarao K., Bruno K.A., Di Florio D.N., Edenfield B.H., Whelan E.R., Macomb L.P., McGuire M.M., Hill A.R., Ray J.C., Cornell L.F., Tan W., Geiger X.J., Salomon G.R., Douglas, E.J., Fairweather D., Yamani M.H. Upregulation of Endothelin-1 May Predict Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity in Women with Breast Cancer. *Journal of clinical medicine*. 2022; 11 (12): 3547. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11123547>.
12. Tamkus D., Sikorskii A., Gallo K.A., Wiese D.A., Leece C., Madhukar B.V., Chivu S.C., Chitneni S., Dimitrov N.V. Endothelin-1 enriched tumor phenotype predicts breast cancer recurrence. *ISRN Oncol*. 2013; 2013: 385398. DOI: 10.1155/2013/385398.
13. Gupta S., Prajapati A., Gulati M., Gautam S.K., Kumar S., Dalal V., Talmon G.A., Rachagani S., Jain M. Irreversible and sustained upregulation of endothelin axis during oncogene-associated pancreatic inflammation and cancer. *Neoplasia*. 2020; 22 (2): 98–110. DOI: 10.1016/j.neo.2019.11.001.
14. Tocci P., Blandino G., Bagnato A. YAP and endothelin-1 signaling: an emerging alliance in cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2021; 40: 27. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13046-021-01827-8>.
15. Ahn H.M., Kim D.G., Kim Y.J. Blockade of endothelin receptor A enhances the therapeutic efficacy of gemcitabine in pancreatic cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020; 527 (2): 568–573. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.04.118.
16. Bermejo-Martin J.F., Almansa R., Torres A., González-Rivera M., Kelvin D.J. COVID-19 as a cardiovascular disease: the potential role of chronic endothelial dysfunction. *Cardiovasc Res*. 2020; 116 (10): e132–e133. DOI: 10.1093/cvr/cvaa140.
17. Abraham G.R., Kuc R.E., Althage M., Greasley P.J., Ambery P., Maguire J.J., Wilkinson I.B., Xu S.W., Ilyas I., Weng J.P. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacol Sin*. 2022; 1–15. DOI: 10.1038/s41401-022-00998-0.
18. Hoole S.P., Cheriyan J., Davenport A.P. Endothelin-1 is increased in the plasma of patients hospitalised with Covid-19. *J Mol Cell Cardiol*. 2022; 167: 92–96. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2022.03.007.
19. Kadiyska T., Tourtourikov I., Dabchev K., Cherneva R., Stoynev N., Hadjiolova R., Mitev V., Spandidos D.A., Adamaki M., Zoumpourlis V. Role of endothelial dysfunction in the severity of COVID-19 infection (Review). *Mol Med Rep*. 2022; 26 (5): 351. DOI: 10.3892/mmr.2022.12867.
20. Santoro L., Falsetti L., Zacccone V., Nesci A., Tosato M., Giupponi B., Savastano M.C., Moroncini G., Gasbarrini A., Landi F., Santoliquido A. On Behalf of Gemelli Against Covid-Post-Acute Care Study Group. Impaired Endothelial Function in Convalescent Phase of COVID-19: A 3 Month Follow Up Observational Prospective Study. *J Clin Med*. 2022; 11 (7): 1774. DOI: 10.3390/jcm11071774.
21. Oikonomou E., Souvaliotis N., Lampsas S., Siasos G., Poulakou G., Theofilis P., Papaioannou T.G., Haidich A.B., Tsaousi G., Ntousopoulos V., Sakka V., Charalambous G., Rapti V., Raftopoulou S., Syrigos K., Tsioufis C., Tousoulis D., Vavuranakis M. Endothelial dysfunction in acute and long standing COVID-19: A prospective cohort study. *Vascul Pharmacol*. 2022; 144: 106975. DOI: 10.1016/j.vph.2022.106975.

22. Haffke M., Freitag H., Rudolf G., Seifert M., Doehner W., Scherbakov N., Hanitsch L., Wittke K., Bauer S., Konietzschke F., Paul F., Bellmann-Strobl J., Kedor C., Scheibenbogen C., Sotzny F. Endothelial dysfunction and altered endothelial biomarkers in patients with post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Transl Med.* 2022; 20: 138. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03346-2>.
23. Kedor C., Freitag H., Meyer-Arndt L., Wittke K., Hanitsch L.G., Zoller T., Steinbeis F., Haffke M., Rudolf G., Heidecker B., Bobbert T., Spranger J., Volk H.D., Skurk C., Konietzschke F., Paul F., Behrends U., Bellmann-Strobl J., Scheibenbogen C. A prospective observational study of post-COVID-19 chronic fatigue syndrome following the first pandemic wave in Germany and biomarkers associated with symptom severity. *Nat Commun.* 2022; 13 (1): 6009. DOI: 10.1038/s41467-022-33784-x.
24. Petrishchev N.N., Khalepo O.V., Vavilenkova Yu.A., Vlasov T.D. COVID-19 i sosudistye narusheniya (obzor literatury) [COVID-19 and vascular disorders (literature review)]. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya.* 2020; 19 (3): 90–98. DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-90-98 (in Russian).
25. Zolotnitskaya V.P., Amosov V.I., Titova O.N., Agafonov A.O., Amosova O.V. Narusheniya mikrotsirkulyatsii v legkikh po dannym perfuzionnoy OFEKT u patsientov v postkovidnom periode [Microcirculation disorders in the lungs according to perfusion SPECT-imaging in post-COVID patients]. *Rossiyskiy elektronnyy zhurnal luchevoj diagnostiki.* 2021; 11 (2): 8–18. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-1-125-136 (in Russian).
26. Sommer N., Schmeck B. Pulmonale Manifestationen bei Long-COVID [Pulmonary manifestations in long COVID]. *Inn Med (Heidelb).* 2022; 63 (8): 819–829. DOI: 10.1007/s00108-022-01371-3.
27. Arun C., DeCatris M., Hemingway D.M., London N.J., O'Byrne K.J. Endothelin-1 is a novel prognostic factor in non-small cell lung cancer. *Int J Biol Markers.* 2004; 19 (4): 262–267. DOI: 10.1177/172460080401900402.
28. Boldrini L., Gisfredi S., Ursino S., Faviana P., Lucchi M., Melfi F., Mussi A., Basolo F., Fontanini G. Expression of endothelin-1 is related to poor prognosis in non-small cell lung carcinoma. *Eur J Cancer.* 2005; 41 (18): 2828–2835. DOI: 10.1016/j.ejca.2005.08.030.
29. Jiang Y., Liu Y., Shi Z., Wang B., Shang L., Xu X., Zhang S., Wang M. Expression and clinical relevance of uPA and ET-1 in non-small cell lung cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2011; 14 (1): 49–53. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2011.01.10.
30. Rosanò L., Spinella F., Bagnato A. Endothelin 1 in cancer: biological implications and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer.* 2013; 13 (9): 637–651. DOI: 10.1038/nrc3546.
31. Davenport A.P., Hyndman K.A., Dhaun N., Southan C., Kohan D.E., Pollock J.S., Pollock D.M., Webb D.J., Maguire J.J. *Endothelin. Pharmacol Rev.* 2016; 68 (2): 357–418. DOI: 10.1124/pr.115.011833.
32. Rosanò L., Bagnato A. Endothelin therapeutics in cancer: Where are we? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2016; 310 (6): R469–R475. DOI: 10.1152/ajpregu.00532.2015.
33. Zhang Z., Chen L., Xu W., Sigdel K., Jiang X. Effects of silencing endothelin-1 on invasion and vascular formation in lung cancer. *Oncology Letters.* 2017; 13: 4390–4396. DOI: <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6027>.
34. Kharagezov D.A., Lazutin Yu.N., Mirzoyan E.A., Milakin A.G., Stateshnyy O.N., Leyman I.A., Chubarayan A.V., Iozefi K.D. Molekulyarnye misheni nemelkokletochnogo raka legkogo (NMRL) vne «glavnoy troyki» [Molecular targets of non-small cell lung carcinoma (NSCLC) outside the “top three”]. *Yuzhno-Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal.* 2021; 2 (4): 38–47. DOI: <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-4-5> (in Russian).
35. Moody T.W., Ramos-Alvarez I., Moreno P., Mantey S.A., Ridnour L., Wink D., Jensen R.T. Endothelin causes transactivation of the EGFR and HER2 in non-small cell lung cancer cells. *Peptides.* 2017; 90: 90–99. DOI: 10.1016/j.peptides.2017.01.012.
36. Pulido I., Ollosi S., Aparisi S., Becker J.H., Aliena-Valero A., Benet M., Rodríguez M.L., López A., Tamayo-Torres E., Chuliá-Peris L., García-Cañaveras J.C., Soucheray M., Dalheim A.V., Salom J.B., Qiu W., Kaja S., Fernández-Coronado J.A., Alandes S., Alcácer J., Al-Shahrour F., Borgia J.A., Juan O., Nishimura M.I., Lahoz A., Carretero J., Shimamura T. Endothelin-1-Mediated Drug Resistance in EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Carcinoma. *Cancer Res.* 2020; 80 (19): 4224–4232. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-0141.
37. Spinella F., Caprara V., Cianfrocca R., Rosanò L., Di Castro V., Garrafa E., Natali P.G., Bagnato A. The interplay between hypoxia, endothelial and melanoma cells regulates vascularization and cell motility through endothelin-1 and vascular endothelial growth factor. *Carcinogenesis.* 2014; 35 (4): 840–848. DOI: 10.1093/carcin/bgu018.

38. Weigert A., Zheng X., Nenzel A., Turkowski K., Günther S., Strack E., Sirait-Fischer E., Elwakeel E., Kur I.M., Nikam V.S., Valasarajan C., Winter H., Wissgott A., Voswinkel R., Grimminger F., Brüne B., Seeger W., Pullamsetti S.S., Savai R. Fibrocytes boost tumor-supportive phenotypic switches in the lung cancer niche via the endothelin system. *Nat Commun.* 2022; 13 (1): 6078. DOI: 10.1038/s41467-022-33458-8.
39. Tostes R.C., Fortes Z.B., Callera G.E., Montezano A.C., Touyz R.M., Webb R.C., Carvalho M.H. Endothelin, sex and hypertension. *Clin Sci (Lond).* 2008; 114 (2): 85–97. DOI: 10.1042/CS20070169.
40. Miller V.M., Mulvagh S.L. Sex steroids and endothelial function: translating basic science to clinical practice. *Trends Pharmacol Sci.* 2007; 28 (6): 263–270. DOI: 10.1016/j.tips.2007.04.004.
41. Polderman K.H., Stehouwer C.D., van Kamp G.J., Schalkwijk C.G., Gooren L.J. Modulation of plasma endothelin levels by the menstrual cycle. *Metabolism.* 2000; 49 (5): 648–650. DOI: 10.1016/s0026-0495(00)80042-6.
42. Wilbert-Lampen U., Seliger C., Trapp A., Straube F., Plasse A. Female sex hormones decrease constitutive endothelin-1 release via endothelial sigma-1/cocaine receptors: an action independent of the steroid hormone receptors. *Endothelium.* 2005; 12 (4): 185–191. DOI: 10.1080/10623320500227275.
43. Chkhaidze I.Z., Lioznov D.A., Petrishchev N.N., Niauri D.A. Sistemnyy endoteliit pri novoy koronavirusnoy infektsii COVID-19: gendernye i perinatal'nye riski [Endothelial dysfunction as the typical pathological state. Regional blood circulation and microcirculation]. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya.* 2021; 20 (4): 4–13. DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-4-13 (in Russian).
44. Ambrosino P., Calcaterra I., Molino A., Moretta P., Lupoli R., Spedicato G.A., Papa A., Motta A., Maniscalco M., Di Minno M.N.D. Persistent Endothelial Dysfunction in Post-Acute COVID-19 Syndrome: A Case-Control Study. *Biomedicines.* 2021; 9 (8): 957. DOI: 10.3390/biomedicines9080957.

Received November 21, 2022; accepted December 03, 2022.

#### Information about the authors

**Kit Oleg Ivanovich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Medical Sciences, Director General, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya, 63; e-mail: sunsur2000@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>.

**Frantsiyants Elena Mikhaylovna**, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Deputy General Director, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya, 63; e-mail: super.gormon@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>.

**Kharagezov Dmitriy Akimovich**, Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Department of Thoracic Surgery, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya, 63; e-mail: dmitr8@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0640-2994>.

**Surikova Ekaterina Igorevna**, Candidate of Sciences (Biology), Senior Researcher, Laboratory for the Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya, 63; e-mail: sunsur2000@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>.

**Goroshinskaya Irina Aleksandrovna**, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Senior Researcher, Laboratory for the Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya, 63; e-mail: iagor17@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6265-8500>.

**Bandovkina Valeriya Akhtyamovna**, Doctor of Sciences (Biology), Senior Researcher, Laboratory for the Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya, 63; e-mail: valerryana@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>.

**Cheryarina Natal'ya Dmitrievna**, Laboratory Assistant, Laboratory for the Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya, 63; e-mail: scalolas.92@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3711-8155>.

**Shikhlyarova Alla Ivanovna**, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Senior Researcher, Laboratory for the Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya, 63; e-mail shikhlyarova.a@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>.

**Pogorelova Yuliya Aleksandrovna**, Candidate of Sciences (Biology), Senior Researcher, Laboratory for the Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya, 63; e-mail: flora-73@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2674-9832>.

**Ayrapetova Tamara Georgievna**, Candidate of Sciences (Medicine), Surgeon, Department of Thoracic Surgery, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya, 63; e-mail: t.ayrapetova24@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4188-3746>.

**Lazutin Yuriy Nikolaevich**, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Leading Researcher, Department of Thoracic Surgery, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya, 63; e-mail: lazutin.jurij@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6655-7632>.

**Milakin Anton Grigor'evich**, Oncologist, Department of Thoracic Surgery, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya, 63; e-mail: amilakin@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2589-7606>.

**Leyman Igor' Aleksandrovich**, Candidate of Sciences (Medicine), Oncologist, Department of Thoracic Surgery, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya, 63; e-mail: toraxrnoi@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2572-1624>.

**Stateshnyy Oleg Nikolaevich**, Oncologist, Department of Thoracic Surgery, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya, 63; e-mail: stateshny@rambler.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4513-7548>.

#### For citation

Kit O.I., Frantsiyants E.M., Kharagezov D.A., Surikova E.I., Goroshinskaya I.A., Bandovkina V.A., Cheryarina N.D., Shikhlyarova A.I., Pogorelova Yu.A., Ayrapetova T.G., Lazutin Yu.N., Milakin A.G., Leyman I.A., Stateshnyy O.N. Uroven' endotelina-1 v krovi i tkani legkogo u bol'nykh nemelkokletochnym rakom legkogo, perenesshikh COVID-19 razlichnoy stepeni tyazhesti [Endothelin-1 level in blood and lung tissue in post-COVID-19 patients with non-small cell lung cancer]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2023; 1: 74–90. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-1-74-90 (in Russian).

УДК 614.4

DOI 10.34014/2227-1848-2023-1-91-103

## АНАЛИЗ ИЗБЫТОЧНОЙ СМЕРТНОСТИ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19 НА ПРИМЕРЕ САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ

Р.С. Кузнецова

Институт экологии Волжского бассейна Российской академии наук – филиал  
ФГБУН Самарского федерального исследовательского центра Российской академии наук,  
г. Тольятти, Россия

*Пандемия, вызванная новой коронавирусной инфекцией, нанесла значительный урон человечеству по всему миру. Насчитывается свыше 500 млн переболевших COVID-19 и свыше 6 млн умерших. Ограничительные меры для предотвращения распространения инфекции, принятые правительствами стран, нанесли огромный удар по экономике. Проявились недостатки в системе здравоохранения большинства стран. Многие страны зафиксировали избыточную смертность не только от нового коронавируса, но и от негативных последствий, вызванных пандемией. Целью данного исследования является анализ и оценка избыточной смертности во время пандемии COVID-19 на примере Самарской области.*

*Материалы и методы. Для проведения анализа избыточной смертности использовалась методика расчета ковидного мультипликатора смертности – СММ. Расчет проводился по данным Росстата о числе зарегистрированных умерших с установленным диагнозом коронавирусной инфекции и данным ежедневно публикуемых сводок Оперативного штаба о числе умерших от COVID-19. Мультипликатор рассчитан на каждый месяц рассматриваемого периода с апреля 2020 г. по декабрь 2021 г.*

*Результаты. Расчет показывает, что на протяжении первых двух волн пандемии избыточная смертность была обусловлена умершими не только от COVID-19, но и от негативных последствий объявленной пандемии, повлиявших на дополнительные смертные случаи. Мультипликатор имел очень высокие значения. И только начиная с апреля 2021 г. они стали опускаться до умеренных, что говорит о том, что избыточная смертность в основном обусловлена новым коронавирусом. Используемая в исследовании методика расчета может также применяться и при анализе избыточной смертности в любых других чрезвычайных эпидемиологических ситуациях.*

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция, COVID-19, ковидный мультипликатор смертности, Самарская область.

**Введение.** Пандемия, вызванная новой коронавирусной инфекцией, еще не завершилась, но уже сейчас, по прошествии двух лет, можно судить об уроне, который она нанесла человечеству. По всему миру насчитывается свыше 500 млн переболевших и свыше 6 млн умерших от COVID-19 [1]. Национальные системы здравоохранения всех стран столкнулись с величайшей нагрузкой и, особенно в первые месяцы, справлялись с ней каждая по мере своей готовности. Пандемия послужила причиной тяжелейшего кризиса в мировой экономике, последствия которого будут сказываться еще не один год [2].

Для предотвращения распространения инфекции правительства стран были вынуждены принимать ограничительные меры и за-

крывать международные сообщения, что неизбежно привело к сокращению производства во многих отраслях экономики [3]. По данным Международного валютного фонда, за II квартал 2020 г. мировая торговля сократилась на 3,5 %, а мировой ВВП – на 4,9 % [4].

Пандемия коснулась практически всех сфер жизни общества. Прежде всего она четко проявила недостатки в системах здравоохранения большинства стран и показала, какие преобразования требуется проводить в ближайшие годы [5]. В ходе пандемии существенные изменения произошли на рынке труда и в сфере малого и среднего бизнеса [6]. На многих предприятиях урезалась зарплата, сокращались рабочие места. Некоторые предприятия были вынуждены закрыться, что привело

к повышению уровня безработицы. В короткий срок произошла трансформация рынка труда: стала востребованной дистанционная занятость, которая может существенно изменить социально-трудовые отношения [7, 8].

Негативные изменения не могли не повлиять на эмоциональное состояние населения и не отразиться на его здоровье. Введенный всеобщий карантин и самоизоляция отрицательно сказались на психическом здоровье людей [9], последствия психических расстройств в последующем могут оказаться самыми непредсказуемыми [10, 11]. В Японии, например, увеличилось количество суицидов: в октябре 2020 г. их число превысило смерти от COVID-19 [12]. Карантинные меры коснулись и образовательной сферы. Школы и вузы были переведены на дистанционное обучение. Последствия для здоровья детей и подростков, связанные с этой мерой, могут оказаться негативными [13].

В результате стремительного распространения новой инфекции системы здравоохранения практически всех стран столкнулись с резким наплывом заболевших, нехваткой коечного фонда, специального оборудования, средств индивидуальной защиты, отсутствием четкого регламента лечения. Учреждения здравоохранения были вынуждены на ходу перестраивать систему оказания помощи, откладывать на неопределенный срок плановые мероприятия по оказанию медицинской помощи населению, перепрофилировать целые отделения больниц под лечение пациентов от новой инфекции. Люди с хроническими заболеваниями из-за боязни заразиться стали избегать посещения больниц. Все это, помимо смертности от COVID-19, привело еще и к дополнительной смертности из-за недополученной медицинской помощи [14, 15].

Исследователи, изучающие смертность в период пандемии, отмечают, что произошли изменения в структуре причин смерти, особенно в 2020 г. [16]. Возросла смертность от заболеваний, которые, как показала врачебная практика, являются факторами риска при заражении новым коронавирусом. Это заболевания кровеносной, эндокринной, дыхательной и нервной систем. Пандемия COVID-19 уносит жизни в основном старшего поколения, но

многие исследователи отмечают, что высокая смертность связана не только с возрастной структурой населения и не только непосредственно с новым вирусом, но и с негативными последствиями пандемии [17, 18].

Отличительной особенностью текущей пандемии является то, что практически с первых дней мировое сообщество может наблюдать за эпидемической ситуацией в режиме реального времени. Ежедневно различные сайты публикуют информацию о количестве заболевших, умерших, госпитализированных и выздоровевших [19, 20]. Все это способствует своевременному и эффективному принятию мер для борьбы с новой инфекцией. В условиях оперативной подачи информации актуальным становится вопрос определения причины смерти. В связи с этим Всемирная организация здравоохранения выпустила единые для всех рекомендации, которые впоследствии неоднократно пересматривались [21]. Для оценки истинного масштаба влияния нового коронавируса на смертность необходимо четко определить, произошла ли смерть от коронавируса или в его присутствии в организме умершего. Несомненно, что в некоторых случаях для установления истинных причин смерти требуется время, поэтому о влиянии пандемии на смертность можно будет судить после ее окончания.

**Цель исследования.** Анализ и оценка избыточной смертности во время пандемии COVID-19 на примере Самарской области.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось по данным Росстата [22], который предоставляет сведения о числе зарегистрированных умерших с установленным диагнозом коронавирусной инфекции. Данные подразделяются на два типа: 1) COVID-19 является основной причиной смерти, 2) COVID-19 является причиной смерти, отнесенной к прочим важным состояниям. В свою очередь они подразделяются на случаи, когда 1) вирус был идентифицирован, 2) вирус не был идентифицирован, но, возможно, является причиной смерти. Второй тип подразделяется на случаи, когда 1) вирус не является основной причиной смерти, но оказал существенное влияние на развитие смертельных осложнений заболевания, 2) вирус не является основной причиной

смерти и не оказал существенного влияния на развитие смертельных осложнений заболевания. В работе также использованы данные Оперативного штаба [23] при Правительстве Российской Федерации, который в ежедневном режиме публикует сведения о числе заразившихся и умерших от COVID-19. Исследуется период с апреля 2020 г., когда в Самарской области и на территории России стали регистрироваться случаи смерти от новой коронавирусной инфекции, и до конца 2021 г.

Для выявления тесноты связи числа умерших от COVID-19 с избыточной смертностью, наблюдаемой в 2020–2021 гг., применялся критерий корреляции Пирсона. Для анализа избыточной смертности был использован так называемый мультипликатор избыточной смертности – СММ (COVID mortality multiplier). Методология расчета предложена и подробно описана ранее [24, 25]. Метод анализа избыточной смертности базируется на представлении о том, что пандемия COVID-19 запускает в обществе множество негативных процессов, приводящих к увеличению количества смертей не только от нового коронавируса, но и от непосредственно не связанных с ним случаев. Формула расчета мультипликатора избыточной смертности выглядит следующим образом:

$$СММ = \frac{M_i - M_b}{M_c} = \frac{\Delta M_g}{M_c},$$

где СММ – ковидный мультипликатор смертности;  $M_i$  – количество умерших от всех причин за исследуемый период;  $M_b$  – количество умерших за аналогичный период года, предшествующего пандемии;  $M_c$  – количество умерших от COVID-19 за исследуемый период;  $\Delta M_g$  – прирост количества умерших от всех причин к предшествующему пандемии году.

Рассчитано три ковидных мультипликатора смертности: СММ1 – в расчете учтены все умершие с COVID-19; СММ2 – в расчете учтены случаи, где COVID-19 является основной причиной смерти и где COVID-19 оказал существенное влияние на смертельный исход; СММ3 – в расчете учтены данные Оперативного штаба. Необходимо подчеркнуть, что в числителе формулы учтены смертные случаи от всех причин. Следовательно, чем выше зна-

чение мультипликатора, тем большее влияние оказал COVID-19 на количество смертных случаев.

Все представленные в таблицах расчеты производились в стандартной программе Excel 2003.

**Результаты и обсуждение.** В 90-е гг. в России наблюдался рост коэффициента смертности, в 2003 г. он достиг значения в 16,4 ‰, а в последующие годы отмечалось его снижение. В 2019 г. смертность снизилась на 25 % – до значения в 12,3 ‰. Ожидаемая продолжительность жизни за тот же период увеличилась на 13 %: с 64,8 до 73,3 года. После первого года пандемии коэффициент смертности поднялся на 17 % и составил 14,5 ‰, а после второго года превзошел показатель 2003 г. и вырос до 16,8 ‰. Ожидаемая продолжительность жизни в 2020 г. снизилась до 71,5 года, а в 2021 г. – до 70,06 года.

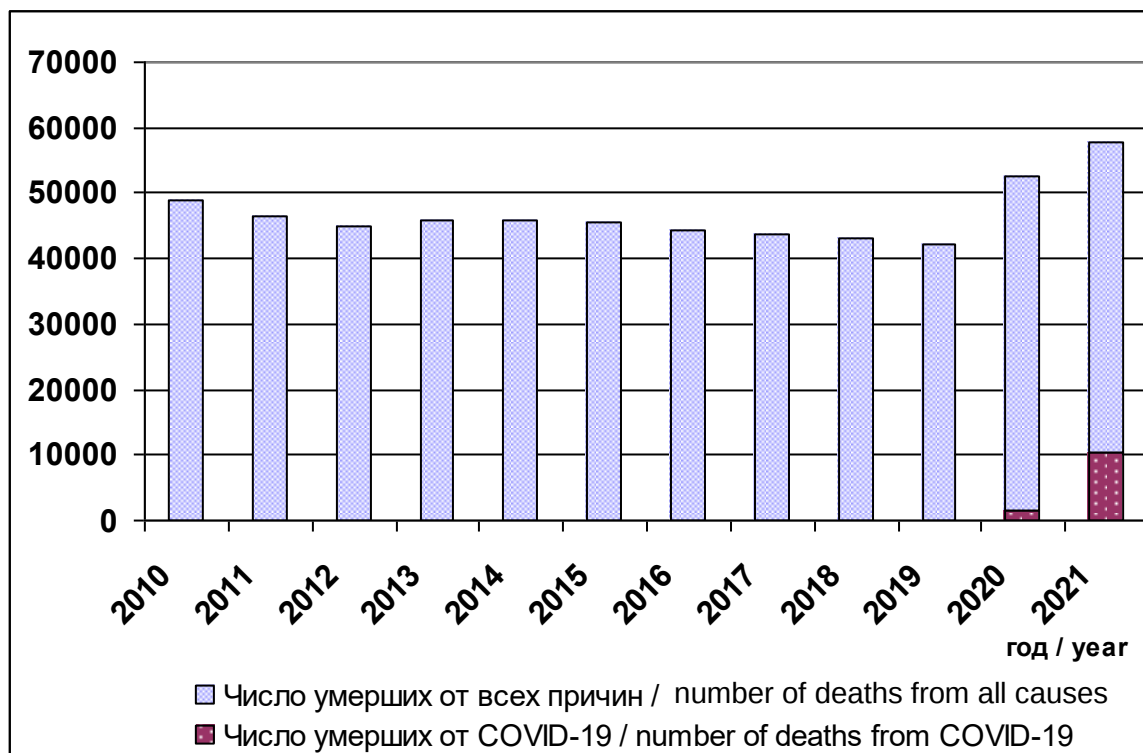
В Самарской области, как и стране в целом, на протяжении предшествующих пандемии десяти лет отмечалось снижение коэффициента смертности с 15,2 ‰ в 2010 г. до 13,2 ‰ в 2019 г. Ожидаемая продолжительность жизни в начале 2000 г. составляла 64,5 года, в 2019 г. поднялась до 72,8 года. После начала пандемии смертность в 2020 г. увеличилась относительно допандемийного 2019 г. на 26 %, а в 2021 г. – на 39 %, составив 16,6 ‰ и 18,3 ‰ соответственно. Ожидаемая продолжительность жизни в 2020 г. упала до 70,4 года, а после второго года пандемии – до 69,3 года.

Динамика числа смертных случаев от всех причин в Самарской области показывает, что в течение предшествующих пандемии десяти лет число умерших медленно снижалось (рис. 1). В 2020 г. смертность увеличилась на 17 % по отношению к среднему значению за десятилетие, а в 2021 г. – на 28 %. Но, как видим, в 2020 г. доля умерших от COVID-19 в приросте к смертности 2019 г. не столь велика – 13 %, а к среднему значению за предшествующие 10 лет – 19 %. В 2021 г. доля умерших от COVID-19 в приросте смертности от всех причин в разы увеличилась. Так, в приросте к 2019 г. она составила 66 %, а к среднему значению за десятилетие – 82 %. Это говорит о том, что избыточная смертность, особенно в

первый год пандемии, связана не только с самим вирусом, а в большей степени спровоцирована пандемией COVID-19.

Чтобы выявить тесноту связи избыточного количества умерших от всех причин в пе-

риод пандемии с количеством умерших от нового коронавируса, применялся критерий корреляции Пирсона, который показал статистически значимую ( $p < 0,01$ ) взаимосвязь между этими показателями.



*Рис. 1.* Динамика числа умерших в Самарской области в 2010–2021 гг.

*Fig. 1.* Number of deaths in Samara region in 2010–2021

В табл. 1 приводятся данные Росстата по числу зарегистрированных смертных случаев в Самарской области, связанных с COVID-19, по каждому месяцу рассматриваемого периода. Самое значительное число умерших приходится на третью волну пандемии. Больше всего смертей зарегистрировано в октябре и ноябре 2021 г. Росстат разделяет две категории умерших: 1) основной причиной смерти

является коронавирус, 2) основной причиной смерти являются другие заболевания, но вирус в организме присутствовал. Значительная доля приходится на умерших, основной причиной смерти которых является идентифицированный вирус: в 2020 г. – 77,5 %; в 2021 г. – 83,2 %. Примечательно, что пиковое количество смертей именно от COVID-19 в оба года приходится на октябрь месяц.

Таблица 1

Table 1

Данные Росстата о количестве зарегистрированных умерших с диагнозом COVID-19 в Самарской области в 2020–2021 гг.

Rosstat data on registered deaths due to COVID-19 in Samara region in 2020–2021

| Период<br>Period      | Основная причина смерти<br>Main cause of death |                                                                                  |                                                                                                                      | Причина смерти отнесена<br>к прочим важным состояниям<br>Cause of death is referred<br>to other important conditions |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                       | Всего<br>Total                                 | в том числе<br>including                                                         |                                                                                                                      | Всего<br>Total                                                                                                       | в том числе<br>including                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                       |                                                | COVID-19,<br>вирус<br>идентифици-<br>рован<br>COVID-19,<br>virus identi-<br>fied | возможно,<br>COVID-19,<br>вирус<br>не идентифи-<br>цирован<br>COVID-19<br>is probable,<br>virus is not<br>identified |                                                                                                                      | COVID-19<br>не является<br>основной причиной<br>смерти, но оказал<br>существенное<br>влияние<br>на развитие<br>смертельных<br>осложнений<br>заболевания<br>COVID-19<br>was not the main<br>cause of death, but it<br>had a significant<br>impact on the<br>development of fatal<br>complication | COVID-19<br>не является<br>основной причиной<br>смерти и не оказал<br>существенного<br>влияния<br>на развитие<br>смертельных<br>осложнений<br>заболевания<br>COVID-19<br>was not the main<br>cause of death and<br>had no significant<br>impact on the<br>development of fatal<br>complications |
| 1                     | 2                                              | 3                                                                                | 4                                                                                                                    | 5                                                                                                                    | 6                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 7                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 2020                  | 1212                                           | 1108                                                                             | 104                                                                                                                  | 217                                                                                                                  | 58                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 159                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Апрель<br>April       | 7                                              | 4                                                                                | 3                                                                                                                    | 2                                                                                                                    | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Май<br>May            | 25                                             | 19                                                                               | 6                                                                                                                    | 70                                                                                                                   | 21                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 49                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Июнь<br>June          | 64                                             | 64                                                                               | 0                                                                                                                    | 29                                                                                                                   | 4                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 25                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Июль<br>July          | 39                                             | 37                                                                               | 2                                                                                                                    | 3                                                                                                                    | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 2                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Август<br>August      | 35                                             | 35                                                                               | 0                                                                                                                    | 6                                                                                                                    | 3                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 3                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Сентябрь<br>September | 116                                            | 114                                                                              | 2                                                                                                                    | 1                                                                                                                    | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Октябрь<br>October    | 434                                            | 351                                                                              | 83                                                                                                                   | 15                                                                                                                   | 3                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 12                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Ноябрь<br>November    | 276                                            | 272                                                                              | 4                                                                                                                    | 57                                                                                                                   | 15                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 42                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Декабрь<br>December   | 216                                            | 212                                                                              | 4                                                                                                                    | 34                                                                                                                   | 9                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 25                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

| 1                     | 2             | 3           | 4           | 5          | 6         | 7          |
|-----------------------|---------------|-------------|-------------|------------|-----------|------------|
| 2021                  | <b>10 179</b> | <b>8645</b> | <b>1534</b> | <b>209</b> | <b>79</b> | <b>130</b> |
| Январь<br>January     | 153           | 152         | 1           | 16         | 7         | 9          |
| Февраль<br>February   | 213           | 213         | 0           | 39         | 23        | 16         |
| Март<br>March         | 407           | 404         | 3           | 13         | 4         | 9          |
| Апрель<br>April       | 399           | 396         | 3           | 27         | 9         | 18         |
| Май<br>May            | 390           | 367         | 23          | 29         | 13        | 16         |
| Июнь<br>June          | 296           | 240         | 56          | 11         | 6         | 5          |
| Июль<br>July          | 534           | 397         | 137         | 5          | 2         | 3          |
| Август<br>August      | 838           | 687         | 151         | 5          | 1         | 4          |
| Сентябрь<br>September | 1126          | 964         | 162         | 6          | 1         | 5          |
| Октябрь<br>October    | 2395          | 1944        | 451         | 23         | 4         | 19         |
| Ноябрь<br>November    | 2341          | 1976        | 365         | 24         | 4         | 20         |
| Декабрь<br>December   | 1087          | 905         | 182         | 11         | 5         | 6          |

Прирост числа умерших от всех причин в области был рассчитан относительно предшествующего пандемии 2019 г., поскольку на протяжении 10 лет до пандемии наблюдалось устойчивое снижение числа умерших от всех причин. По нашему мнению, если бы не пандемия, то снижение наблюдалось бы и в последующие годы. Итак, в 2020 г. прирост составил 10,7 тыс. случаев, а в 2021 г. в сравнении с 2019 г. – 15,6 тыс. Помесячно они приведены в столбце 5 табл. 2. Эти цифры и можно отнести к избыточной смертности в связи с COVID-19. Обращает на себя внимание тот факт, что приведенные данные Опера-

тивного штаба значительно отличаются от данных Росстата. В 2020 г. они составляют 42 % от приведенных Росстатом чисел, а в 2021 г. – 54 %. Подчеркнем, что эти данные публикуются в ежедневном режиме и отражают только явные случаи смерти от коронавируса. В Самарской области, как и в стране в целом, в соответствии с рекомендациями ВОЗ каждый случай смерти исследуется уполномоченными органами здравоохранения и подвергается глубокому анализу. Только после четко установленной причины смерти случай отражается в официальной статистике.

Таблица 2

Table 2

## Ковидные мультипликаторы смертности

## COVID mortality multipliers

| Период<br>Period      | Расчет по данным<br>Росстата<br>Rosstat data                  |                                                                                                                                                            | Данные<br>Оперативного<br>штаба<br>Operational<br>Headquarter<br>Data | Расчет<br>по данным<br>Росстата<br>Rosstat data                                                                                                                                                                                            | Ковидный<br>мультипликатор<br>смертности<br>COVID mortality<br>multiplier |          |          |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------|----------|
|                       | Всего умер-<br>ших с<br>COVID-19*<br>Deaths from<br>COVID-19* | COVID-19 как<br>основная при-<br>чина<br>и оказал<br>существенное<br>влияние**<br>Significant<br>impact of<br>COVID-19<br>as the main<br>death<br>factor** | Число<br>умерших от<br>COVID-19<br>Deaths from<br>COVID-19            | Прирост числа<br>умерших от всех<br>причин по отно-<br>шению к анало-<br>гичному пери-<br>оду года<br>до пандемии<br>Increase in the<br>number of deaths<br>from<br>all causes<br>compared to the<br>same period<br>before<br>the pandemic | CMM1                                                                      | CMM2     | CMM3     |
| <b>1</b>              | <b>2</b>                                                      | <b>3</b>                                                                                                                                                   | <b>4</b>                                                              | <b>5</b>                                                                                                                                                                                                                                   | <b>6</b>                                                                  | <b>7</b> | <b>8</b> |
| 2020                  | 1429                                                          | 1270                                                                                                                                                       | 606                                                                   | 10 733                                                                                                                                                                                                                                     | 7,5                                                                       | 8,4      | 17,7     |
| Апрель<br>April       | 9                                                             | 8                                                                                                                                                          | 5                                                                     | -125                                                                                                                                                                                                                                       | -13,9                                                                     | -15,6    | -25      |
| Май<br>May            | 95                                                            | 46                                                                                                                                                         | 15                                                                    | 188                                                                                                                                                                                                                                        | 2                                                                         | 4,1      | 12,5     |
| Июнь<br>June          | 93                                                            | 68                                                                                                                                                         | 36                                                                    | 765                                                                                                                                                                                                                                        | 8,2                                                                       | 11,2     | 21,2     |
| Июль<br>July          | 42                                                            | 40                                                                                                                                                         | 33                                                                    | 1354                                                                                                                                                                                                                                       | 32,2                                                                      | 33,8     | 41       |
| Август<br>August      | 41                                                            | 38                                                                                                                                                         | 36                                                                    | 437                                                                                                                                                                                                                                        | 10,7                                                                      | 11,5     | 12,1     |
| Сентябрь<br>September | 117                                                           | 117                                                                                                                                                        | 66                                                                    | 1005                                                                                                                                                                                                                                       | 8,6                                                                       | 8,6      | 15,2     |
| Октябрь<br>October    | 449                                                           | 437                                                                                                                                                        | 87                                                                    | 2269                                                                                                                                                                                                                                       | 5,1                                                                       | 5,2      | 26,1     |
| Ноябрь<br>November    | 333                                                           | 291                                                                                                                                                        | 139                                                                   | 2666                                                                                                                                                                                                                                       | 8                                                                         | 9,2      | 19,2     |
| Декабрь<br>December   | 250                                                           | 225                                                                                                                                                        | 189                                                                   | 2174                                                                                                                                                                                                                                       | 8,7                                                                       | 9,7      | 11,5     |

| 1                     | 2      | 3      | 4    | 5      | 6   | 7   | 8   |
|-----------------------|--------|--------|------|--------|-----|-----|-----|
| 2021                  | 10 388 | 10 258 | 5666 | 15 625 | 1,5 | 1,5 | 2,8 |
| Январь<br>January     | 169    | 160    | 214  | 1081   | 6,4 | 6,8 | 5,1 |
| Февраль<br>February   | 252    | 236    | 89   | 526    | 2,1 | 2,2 | 5,9 |
| Март<br>March         | 420    | 411    | 189  | 1279   | 3   | 3,1 | 6,8 |
| Апрель<br>April       | 426    | 408    | 399  | 533    | 1,3 | 1,3 | 1,3 |
| Май<br>May            | 419    | 403    | 449  | 342    | 0,8 | 0,8 | 0,8 |
| Июнь<br>June          | 307    | 302    | 333  | 832    | 2,7 | 2,8 | 2,5 |
| Июль<br>July          | 539    | 536    | 362  | 636    | 1,2 | 1,2 | 1,8 |
| Август<br>August      | 843    | 839    | 584  | 1123   | 1,3 | 1,3 | 1,9 |
| Сентябрь<br>September | 1132   | 1127   | 649  | 1733   | 1,5 | 1,5 | 2,7 |
| Октябрь<br>October    | 2418   | 2399   | 751  | 3297   | 1,4 | 1,4 | 4,4 |
| Ноябрь<br>November    | 2365   | 2345   | 867  | 2967   | 1,3 | 1,3 | 3,4 |
| Декабрь<br>December   | 1098   | 1092   | 780  | 1276   | 1,2 | 1,2 | 1,6 |

**Примечание.** \* – сумма данных столбцов 2 и 5 табл. 1; \*\* – сумма данных столбцов 2 и 6 табл. 1.

**Note.** \* – sum of data from columns 2 and 5, Table 1; \*\* – sum of data from columns 2 and 6, Table 1.

Для анализа степени влияния новой коронавирусной инфекции на избыточную смертность воспользуемся результатами расчета мультипликаторов смертности, которые отражены в столбцах 6–8 табл. 2. Все три ковидных мультипликатора на протяжении 2020 г., за исключением первых месяцев пандемии, имеют высокие значения. Это подтверждает тот факт, что число умерших именно от COVID-19 не столь велико. Основная доля смертных случаев в приросте смертности произошла по причинам, спровоцированным новым коронавирусом. Самые высокие показатели приходится на июль. Число умерших от COVID-19 в этом месяце не столь велико, но его прирост по отношению к предыдущему году значительный. Это говорит о том, что в

июле проявились все негативные последствия пандемии (перепрофилирование работы медицинских учреждений, ограничительные меры, панические настроения в обществе и т.п.). Стоит отметить, что, по данным Росстата, доля умерших с установленным диагнозом COVID-19 в приросте числа смертей от всех причин в 2020 г. составила 13,3 %, а в 2021 г. – 66,5 %, что и подтверждается высокими показателями мультипликатора (чем меньше знаменатель в формуле расчета, тем выше значение мультипликатора).

За весь рассматриваемый период низкое значение мультипликатора (<1) отмечается только в мае 2021 г. Возможно, это свидетельствует о том, что прирост смертности в этом месяце был компенсирован снижением коли-

чества смертей от других причин. Практически весь 2020 г. все мультипликаторы смертности имели значения выше 2. Это говорит о том, что негативное влияние пандемии не ослабевало практически в течение года.

В первую половину 2021 г. значения мультипликаторов СММ1 и СММ2 чаще всего были выше 2, только в апреле и мае наблюдалось ослабление влияния вируса на избыточную смертность. Это свидетельствует о том, что мультипликация смертности уже не столь высока, как в предыдущий год. Кроме того, это говорит о том, что система здравоохранения к тому времени уже выработала регламент лечения от нового коронавируса. Вторая волна пандемии пошла на спад, к тому же на распространение заболеваемости COVID-19 начала положительно сказываться начатая в декабре 2020 г. вакцинация. Однако в июле началась третья волна пандемии, вызванная новым, более агрессивным штаммом. Вместе с ростом заболеваемости увеличилось число смертных случаев. Вторую половину 2021 г. значения СММ1 и СММ2 колеблются в диапазоне от 1 до 2, что свидетельствует об умеренной мультипликации ковидной смертности. В третью волну пандемии избыточная смертность большей частью была вызвана COVID-19.

Мультипликатор смертности СММ3, рассчитанный по данным Оперативного штаба, имеет наиболее высокие значения по причине, указанной выше (ежедневные сводки учитывают только явные случаи смерти от COVID-19, т.е. отражают не все случаи

смерти, что приводит к завышению значения СММ).

**Заключение.** С началом пандемии COVID-19 на протяжении 2020–2021 гг. в Самарской области, как и в стране в целом, отмечалась избыточная смертность. Критерий корреляции Пирсона показал статистически значимую взаимосвязь ( $p < 0,01$ ) числа умерших от COVID-19 с наблюдаемой избыточной смертностью.

Высокие значения рассчитанных ковидных мультипликаторов смертности свидетельствуют о том, что в первый и начале второго года, в период первых двух волн пандемии, избыточная смертность была обусловлена не столько самим вирусом, сколько причинами, связанными с неготовностью системы здравоохранения и самого общества к таким чрезвычайным ситуациям, как пандемия.

Умеренные значения ковидных мультипликаторов смертности, наблюдаемые во второй половине 2021 г., в период третьей волны пандемии, обусловленной наиболее агрессивным штаммом вируса, свидетельствуют о том, что в избыточной смертности уже значительную долю занимает COVID-19.

Ковидный мультипликатор смертности позволяет проследить взаимосвязи первичных и вторичных последствий пандемии. Применение данной методики расчета на межрегиональном уровне позволит провести анализ и сопоставить избыточную смертность по всем регионам. Подобный расчет позволит дать оценку хода эпидемиологической ситуации в любых других чрезвычайных ситуациях.

*Работа выполнена в рамках исполнения Государственного задания: рег. № 1021060107217-0-1.6.19.*

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

1. Статистика коронавируса в мире. URL: <https://gogov.ru/covid-19/world> (дата обращения: 06.06.2022).
2. Дынкин А., Телегина Е. Шок пандемии и посткризисный мир. Мировая экономика и международные отношения. 2020; 4 (8): 5–16. DOI: 10.20542/0131-2227-2020-64-8-5-16.
3. Шулецов А.Ф. Экономические последствия COVID-19. Прогрессивная экономика. 2021; 8: 5–13.
4. Годовой отчет Международного валютного фонда за 2021 г. URL: <https://www.imf.org/external/pubs/ft/ar/2021/eng/downloads/imf-annual-report-2021-ru.pdf> (дата обращения: 07.06.2022).
5. Кривенко Н.В. Тенденции развития экономики и аспекты реформирования здравоохранения в России в условиях пандемии COVID-2019. Уровень жизни населения регионов России. 2021; 17 (4): 503–513. DOI: 10.19181/lsprr.2021.17.4.7.

6. Ковтюх Г.С., Хрентус Е.С., Захарова И.А. Социально-экономические последствия пандемии COVID-19. Лечебное дело. 2021; 4: 132–139. DOI: 10.24412/2071-5315-2021-12402.
7. Одегов Ю.Г., Разинов А.Е. Пандемия COVID-19 и ее влияние на мировой рынок труда: анализ складывающихся тенденций (часть вторая). Уровень жизни населения регионов России. 2021; 17 (2): 216–227. DOI: 10.19181/lsprr.2021.17.2.5.
8. Лукичев П.М., Чекмарев О.П. Пандемия COVID-19 и ее влияние на экономическое развитие в краткосрочном периоде. Тенденции развития науки и образования. 2021; 72-3: 45–48. DOI: 10.18411/lj-04-2021-95.
9. Rossi R., Socci V., Talevi D., Mensi S., Ntoli C., Pacitti F. COVID-19 Pandemic and Lockdown Measures Impact on Mental Health Among the General Population in Italy. Front Psychiatry. 2020; 11: 790. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00790.
10. Walker E.R., McGee R.E., Druss B.G. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. JAMA Psychiatry. 2015; 72 (4): 334–341. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2014.2502.
11. Moser D.A., Glaus J., Frangou S., Schechter D.S. Years of life lost due to the psychosocial consequences of COVID-19 mitigation strategies based on Swiss data. Eur. Psychiatry. 2020; 63 (1): e58. DOI: 10.1192/j.eurpsy.2020.56.
12. CNN: В Японии от суицида за месяц погибает больше людей, чем от Covid-19 за все время. ИноТВ. 30 ноября 2020 г. URL: <https://russian.rt.com/inotv/2020-11-30/CNN-v-Yaponii-ot-suicida> (дата обращения: 10.06.2022).
13. Кислицына О.А. Долгосрочные негативные последствия пандемии COVID-19 для здоровья населения. Социальные аспекты здоровья населения. 2021; 67 (4). DOI: 10.21045/2071-5021-2021-67-4-2.
14. Maringe C., Spicer J., Morris M., Purushotham A., Nolte E., Sullivan R. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. The Lancet Oncology. 2020; 21 (8): 1023–1034. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30388-0.
15. Дружинин П.В., Молчанова Е.В., Подлевских Ю.Л. Влияние пандемии COVID-19 на смертность населения российских регионов. Труды Карельского научного центра РАН. 2021; 7: 116–128. DOI: 10.17076/them1421.
16. Сабгайда Т.П., Зубко А.В., Семенова В.Г. Изменение структуры причин смерти во второй год пандемии COVID-19 в Москве. Социальные аспекты здоровья населения. 2021; 67 (4). DOI: 10.21045/2071-5021-2021-67-4-1.
17. Sasson I. Age and COVID-19 Mortality: A Comparison of Gompertz Doubling Time Across Countries and Causes of Death. Demographic Research. 2020; 44: 379–396. DOI: 10.4054/DemRes.2021.44.16.
18. Medford A., Trias-Llimós S. Population Age Structure Only Partially Explains the Large Number of COVID-19 Deaths at the Oldest Ages. Demographic Research. 2020; 43: 533–544. DOI: 10.4054/DemRes.2020.43.19.
19. Коронавирус: статистика. URL: [https://yandex.ru/covid19/stat?utm\\_source=main\\_graph&utm\\_source=main\\_notif&geoId=225](https://yandex.ru/covid19/stat?utm_source=main_graph&utm_source=main_notif&geoId=225) (дата обращения: 28.03.2022).
20. Университет Джонса Хопкинса. URL: [www.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6](https://www.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6) (дата обращения: 28.03.2022).
21. Международные методические рекомендации ВОЗ от 20 апреля 2020 г. URL: [www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/publications-and-technical-guidance/epidemiology-and-surveillance/international-guidelines-for-certification-and-classification-coding-of-covid-19-as-cause-of-death,-20-april-2020](https://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/publications-and-technical-guidance/epidemiology-and-surveillance/international-guidelines-for-certification-and-classification-coding-of-covid-19-as-cause-of-death,-20-april-2020) (дата обращения: 30.04.2021).
22. Федеральная служба государственной статистики. URL: [https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/2021\\_edn12.htm](https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/2021_edn12.htm) (дата обращения: 30.03.2022).
23. Оперативный штаб: официальная информация о коронавирусе в России. URL: <https://стопкоронавирус.рф/information/> (дата обращения: 31.12.2021).
24. Кашенов А.В. Ковидный мультипликатор смертности или новый методический подход к анализу избыточной смертности населения в 2020–2021 гг. Социально-трудовые исследования. 2021; 44 (3): 54–64. DOI: 10.34022/2658-3712-2021-44-3-54-64.
25. Кашенов А.В. Избыточная смертность населения в 2020–2021 гг. Вестник Алтайской академии экономики и права. 2021; 5: 200–207.

**Автор**

**Кузнецова Раина Сантасимовна** – кандидат биологических наук, научный сотрудник, Институт экологии Волжского бассейна Российской академии наук – филиал ФГБУН Самарского Федерального исследовательского центра Российской академии наук. 445003, Россия, Самарская обл., г. Тольятти, ул. Комзина, 10; e-mail: razina-2202@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7870-4230>.

**Образец цитирования**

Кузнецова Р.С. Анализ избыточной смертности в период пандемии COVID-19 на примере Самарской области. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 1: 91–103. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-1-91-103.

**EXCESS MORTALITY IN SAMARA REGION DURING COVID-19 PANDEMIC****R.S. Kuznetsova**

Institute of Ecology of the Volga River Basin, Russian Academy of Science –  
Branch of Samara Federal Research Scientific Center, Russian Academy of Sciences, Tolyatti, Russia

*COVID-19 pandemic has caused a significant damage to humanity worldwide. Over 500 million people have recovered from COVID-19 and over 6 million people have died from it. Restrictive measures taken by governments to prevent the spread of infection had negative economic impacts. Health care systems of most countries demonstrated significant shortcomings. Many countries have recorded excess deaths not only from COVID-19, but also from the negative consequences caused by the pandemic.*

*The purpose of the study is to analyze and evaluate excess mortality in the Samara region during the COVID-19 pandemic.*

*Materials and Methods. To analyze excess mortality, we used the COVID mortality multiplier (CMM). The calculation was carried out according to Rosstat data on the registered deaths from COVID-19 and daily published reports of the Operational Headquarters on the number of deaths from COVID-19. The multiplier was calculated for each month of the period under review, from April 2020 to December 2021.*

*Results. The data obtained show that during the first two waves of the pandemic, excess mortality was due not only to those who died from COVID-19, but also due to negative consequences of the pandemic, which caused excess deaths. The multiplier showed very high figures. Since April 2021, the figures have been reducing to moderate, which suggests that the main reason for excess mortality was the novel coronavirus infection. The calculation method applied in the study can also be used while analyzing excess mortality in any other epidemiological emergencies.*

**Key words:** new coronavirus infection, COVID-19, COVID-19 mortality multiplier, Samara region.

*The work is supported by Federal government task: No. 1021060107217-0-1.6.19.*

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

**References**

1. *Statistika koronavirusa v mire* [Coronavirus statistics in the world]. Available at: <https://gogov.ru/covid-19/world> (accessed: June 06, 2022) (in Russian).
2. Dynkin A., Telegina E. Shok pandemii i postkrizisnyy mir [Pandemic shock and post-crisis world]. *Mirovaya ekonomika i mezhdunarodnye otnosheniya*. 2020; 4 (8): 5–16. DOI: 10.20542/0131-2227-2020-64-8-5-16 (in Russian).
3. Shupletsov A.F. Ekonomicheskie posledstviya COVID-19 [Economic consequences of COVID-19]. *Progressivnaya ekonomika*. 2021; 8: 5–13 (in Russian).
4. *Godovoy otchet Mezhdunarodnogo valyutnogo fonda za 2021 g* [International Monetary Fund Annual Report 2021]. Available at: <https://www.imf.org/external/pubs/ft/ar/2021/eng/downloads/imf-annual-report-2021-ru.pdf> (accessed: June 07, 2022) (in Russian).
5. Krivenko N.V. Tendentsii razvitiya ekonomiki i aspekty reformirovaniya zdravookhraneniya v Rossii v usloviyakh pandemii COVID-2019 [Economic development trends and aspects of healthcare reform in Russia under COVID-2019 pandemic]. *Uroven' zhizni naseleniya regionov Rossii*. 2021; 17 (4): 503–513. DOI: 10.19181/lsprr.2021.17.4.7 (in Russian).

6. Kovtyukh G.S., Khreptus E.S., Zakharova I.A. Sotsial'no-ekonomicheskie posledstviya pandemii COVID-19 [Social and economic consequences of COVID-19 pandemic]. *Lechebnoe delo*. 2021; 4: 132–139. DOI: 10.24412/2071-5315-2021-12402 (in Russian).
7. Odegov Yu.G., Razinov A.E. Pandemiya COVID-19 i ee vliyaniye na mirovoy rynek truda: analiz skladnykh tendentsiy (chast' vtoraya) [COVID-19 pandemic and its impact on the global labor market: An analysis of emerging trends (part two)]. *Uroven' zhizni naseleniya regionov Rossii*. 2021; 17 (2): 216–227. DOI: 10.19181/isprr.2021.17.2.5 (in Russian).
8. Lukichev P.M., Chekmarev O.P. Pandemiya COVID-19 i ee vliyaniye na ekonomicheskoe razvitiye v kratkosrochnom periode [COVID-19 pandemic and its impact on short term economic development]. *Tendentsii razvitiya nauki i obrazovaniya*. 2021; 72-3: 45–48. DOI: 10.18411/lj-04-2021-95 (in Russian).
9. Rossi R., Socci V., Talevi D., Mensi S., Ntoli C., Pacitti F. COVID-19 Pandemic and Lockdown Measures Impact on Mental Health Among the General Population in Italy. *Front Psychiatry*. 2020; 11: 790. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00790.
10. Walker E.R., McGee R.E., Druss B.G. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2015; 72 (4): 334–341. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2014.2502.
11. Moser D.A., Glaus J., Frangou S., Schechter D.S. Years of life lost due to the psychosocial consequences of COVID-19 mitigation strategies based on Swiss data. *Eur. Psychiatry*. 2020; 63 (1): e58. DOI: 10.1192/j.eurpsy.2020.56.
12. CNN: V Yaponii ot suitsida za mesyats pogibaet bol'she lyudey, chem ot Covid-19 za vse vremya. InoTV. 30 noyabrya 2020 g [CNN: In Japan, more people die from suicide in a month than from Covid-19 during the entire pandemic]. Available at: <https://russian.rt.com/inotv/2020-11-30/CNN-v-Yaponii-ot-suicida> (accessed: June 10, 2022) (in Russian).
13. Kislitsyna O.A. Dolgosrochnye negativnye posledstviya pandemii COVID-19 dlya zdorov'ya naseleniya [Long-term adverse effects of the COVID-19 pandemic on population health]. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya*. 2021; 67 (4). DOI: 10.21045/2071-5021-2021-67-4-2 (in Russian).
14. Maringe C., Spicer J., Morris M., Purushotham A., Nolte E., Sullivan R. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *The Lancet Oncology*. 2020; 21 (8): 1023–1034. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30388-0.
15. Druzhinin P.V., Molchanova E.V., Podlevskikh Yu.L. Vliyaniye pandemii COVID-19 na smertnost' naseleniya rossiyskikh regionov [COVID-19 pandemic effects on mortality rates in Russian regions]. *Trudy Karel'skogo nauchnogo tsentra RAN*. 2021; 7: 116–128. DOI: 10.17076/them1421 (in Russian).
16. Sabgayda T.P., Zubko A.V., Semenova V.G. Izmeneniye struktury prichin smerti vo vtoroy god pandemii COVID-19 v Moskve [Changes in the structure of death causes in the second year of the COVID-19 pandemic in Moscow]. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya*. 2021; 67 (4). DOI: 10.21045/2071-5021-2021-67-4-1 (in Russian).
17. Sasson I. Age and COVID-19 Mortality: A Comparison of Gompertz Doubling Time Across Countries and Causes of Death. *Demographic Research*. 2020; 44: 379–396. DOI: 10.4054/DemRes.2021.44.16.
18. Medford A., Trias-Llimós S. Population Age Structure Only Partially Explains the Large Number of COVID-19 Deaths at the Oldest Ages. *Demographic Research*. 2020; 43: 533–544. DOI: 10.4054/DemRes.2020.43.19.
19. Koronavirus: statistika [Coronavirus: statistics]. Available at: [https://yandex.ru/covid19/stat?utm\\_source=main\\_graph&utm\\_source=main\\_notif&geoId=225](https://yandex.ru/covid19/stat?utm_source=main_graph&utm_source=main_notif&geoId=225) (accessed: March 28, 2022) (in Russian).
20. Universitet Dzhonsa Khopkinsa [Johns Hopkins University]. Available at: [www.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6](http://www.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6) (accessed: March 28, 2022).
21. Mezhdunarodnye metodicheskie rekomendatsii VOZ ot 20 aprelya 2020 g [WHO International Guidelines, April 20, 2020]. Available at: [www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/publications-and-technical-guidance/epidemiology-and-surveillance/international-guidelines-for-certification-and-classification-coding-of-covid-19-as-cause-of-death,-20-april-2020](http://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/publications-and-technical-guidance/epidemiology-and-surveillance/international-guidelines-for-certification-and-classification-coding-of-covid-19-as-cause-of-death,-20-april-2020) (accessed: April 30, 2021) (in Russian).
22. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoy statistiki [Federal State Statistics Service]. Available at: [https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/2021\\_edn12.htm](https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/2021_edn12.htm) (accessed: March 30, 2022) (in Russian).
23. Operativnyy shtab: ofitsial'naya informatsiya o koronavirusе v Rossii [Operational headquarters: Official information on coronavirus in Russia]. Available at: <https://stopkoronavirus.rf/information/> (accessed: December 31, 2021) (in Russian).

24. Kashepov A.V. Kovidnyy mul'tiplikator smernosti ili novyy metodicheskiy podkhod k analizu izbytochnoy smernosti naseleniya v 2020–2021 gg [Covid mortality multiplier and a new methodological approach to the analysis of excess mortality in 2020–2021]. *Sotsial'no-trudovye issledovaniya*. 2021; 44 (3): 54–64. DOI: 10.34022/2658-3712-2021-44-3-54-64 (in Russian).
25. Kashepov A.V. Izbytochnaya smernost' naseleniya v 2020–2021 gg. [Excess mortality of the population in 2020–2021]. *Vestnik Altayskoy akademii ekonomiki i prava*. 2021; 5: 200–207 (in Russian).

*Received September 29, 2022; accepted December 4, 2022.*

#### Information about the author

**Kuznetsova Razina Saitnasimovna**, Candidate of Sciences (Biology), Researcher, Institute of Ecology of the Volga River Basin, Russian Academy of Science – Branch of Samara Federal Research Scientific Center, Russian Academy of Sciences. 445003, Russia, Samara region, Tolyatti, Komzin St., 10; e-mail: razina-2202@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7870-4230>.

#### For citation

Kuznetsova R.S. Analiz izbytochnoy smernosti v period pandemii COVID-19 na primere Samarskoy oblasti [Excess mortality in Samara region during COVID-19 pandemic]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2023; 1: 91–103. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-1-91-103 (in Russian).

# БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

УДК 612.062

DOI 10.34014/2227-1848-2023-1-104-113

## ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ИНДИКАТОРЫ СТРЕСС-РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА В ДИНАМИКЕ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

Э.А. Бурых<sup>1</sup>, О.И. Паршукова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова  
Российской академии наук, г. Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> ФГБУН ФИЦ «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук»,  
г. Сыктывкар, Россия

*Цель.* Исследовать динамику симпатoadреналового и adrenokortikal'nogo компонентov стресс-реакции и их взаимосвязей с некоторыми физиологическими и биохимическими параметрами, характеризующими энергетический обмен организма человека при острой нормобарической гипоксии.

*Материалы и методы.* Гипоксическое воздействие у испытуемых-добровольцев (n=14) моделировалось путем подачи кислородно-азотной смеси с 9 % содержанием кислорода для дыхания через маску в течение 40 мин. В фоне, на 5, 10, 20 и 40-й мин гипоксии производился забор крови из локтевой вены для последующего анализа. Определялся ряд физиологических показателей: частота пульса, артериальное давление, потребление кислорода, реографический индекс мозгового кровотока, а также содержание в крови на момент забора адреналина, норадреналина, кортизола, лактата и глюкозы. Оценивался прирост показателей в контрольных точках по отношению к фону, а также корреляция прироста различных показателей между собой.

*Результаты.* При гипоксии в сравнении с фоном обнаружен достоверный прирост содержания в крови адреналина с максимумом на 20-й мин, норадреналина с максимумом на 10-й мин и лактата с максимумом на 40-й мин. Установлен достоверный прирост потребления кислорода и реографического индекса мозгового кровотока с максимумом на 40-й мин гипоксии. По мере увеличения длительности гипоксии увеличивалась степень сопряженности в динамике показателей симпатoadреналового ответа, мозгового кровотока и энергетического обмена (лактат, глюкоза).

*Выводы.* Полученные факты свидетельствуют о гетерохронности включения симпатoadреналового и adrenokortikal'nogo компонентov стресс-реакции в динамике ответа организма человека на воздействие острой нормобарической гипоксии. По мере развития гипоксии усиливается роль адренергической составляющей симпатoadреналового компонента стресс-реакции в мобилизации энергии гликолитических процессов.

**Ключевые слова:** гипоксия, человек, стресс, симпатoadреналовый компонент, adrenokortikal'nyy компонент, адреналин, норадреналин, глюкоза, лактат, мозговой кровоток, потребление кислорода.

**Введение.** Повышение функциональной активности симпатической нервной системы при гипоксии было обнаружено уже в ранних работах, посвященных систематическому изучению влияния кислородного дефицита на организм животных и человека [1], и впоследствии подтверждено во многих исследованиях [2–4].

В работах Г. Селье [5] было показано, что на многие экстремальные воздействия организм отвечает неспецифической реакцией – general adaptation syndrome. В этом синдроме автором была выделена реакция тревоги (alarm reaction), в которой наиболее ярко проявляется состояние напряжения организма – стресс (stress). Впоследствии термин «стресс»

стал синонимом общего адаптационного синдрома (general adaptation syndrome) и сегодня употребляется в отношении широкого круга воздействий. Однако необходимо заметить, что в исследованиях Г. Селье воздействия, приводившие к развитию общего адаптационного синдрома, такие как кровопотеря, травма, ожог, инфекции, носили достаточно продолжительный характер и требовали структурно-функциональной перестройки организма – адаптации. В то же время реакция тревоги, в которой наиболее отчетливо проявляется напряжение организма, зачастую позволяет избежать воздействий, требующих адаптации организма к стрессогенному фактору.

В настоящее время появляется все больше данных, свидетельствующих об известной автономности и асинхронности в развитии симпатoadреналового и адренкортикального компонентов стресс-реакции [6, 7]. При исследовании крыс с активной и пассивной стратегией поведения в условиях неизбежного стресса было обнаружено, что уровень кортикостерона (адренкортикальный компонент стресс-реакции) по окончании стрессорного воздействия достоверно увеличивается только у крыс с пассивной стратегией поведения [6]. В то же время было показано, что особенно резкое возрастание уровня адреналина в крови при стрессе (симпатoadреналовый компонент) наблюдается у животных с активной стратегией поведения [8]. Подобные индивидуальные различия позволили некоторым авторам связать активную стратегию поведения при стрессе с ответом симпатoadреналового компонента стресс-реакции, а пассивную (реактивную) стратегию поведения с адренкортикальным компонентом [9]. И хотя в дальнейшем эта точка зрения подверглась критическому осмыслению в свете новых данных [10], это не снизило актуальности проблемы индивидуальной вариабельности стресс-реактивности с точки зрения ее нейроэндокринного обеспечения [11].

Динамический аспект стресс-реакции организма на острую гипоксию также остается относительно малоисследованным. Вместе с тем очевидно, что в динамике острой гипоксии могут происходить выраженные изменения, связанные с изменением компенсаторных

возможностей в отношении гипоксии и влияющие на выбор поведенческой стратегии организма – активной или пассивной. Одним из показателей активации организма под влиянием симпатoadреналовых механизмов является усиление гликолитических процессов [12].

**Цель исследования.** Изучение динамики симпатoadреналового и адренкортикального компонентов стресс-реакции у человека при острой нормобарической гипоксии, а также их взаимосвязей с некоторыми физиологическими и биохимическими параметрами, характеризующими энергетический обмен организма человека в динамике гипоксического воздействия.

**Материалы и методы.** В исследовании принимали участие 14 практически здоровых мужчин в возрасте от 20 до 40 лет, давших письменное согласие. На проведение исследования было получено разрешение комиссии по биоэтике Института физиологии ФИЦ «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук» (г. Сыктывкар, Россия). Гипоксическое воздействие моделировалось путем вдыхания испытуемыми кислородно-азотной смеси со сниженным (9 %) содержанием кислорода в течение 40 мин. В фоне (15 мин) и в течение воздействия проводилась непрерывная регистрация физиологических показателей и периодически (на 5, 10, 20 и 40-й мин гипоксии) осуществлялся забор крови из локтевой вены для последующего анализа биохимических показателей и гормонов. Содержание в плазме крови адреналина, норадреналина, кортизола, глюкозы и лактата оценивалось с помощью иммуноферментативного анализа (Chronolab, Швейцария). Забор крови и ее анализ проводились в отделе экологической и социальной физиологии человека Института физиологии ФИЦ «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук» (г. Сыктывкар).

Потребление кислорода организмом оценивалось при помощи датчика потока AWM720P1 (Honeywell, США) и датчика концентрации кислорода KE-25 (Figaro, Япония). Регистрация реоэнцефалограммы (РЭГ) осуществлялась на энцефалографе с расширенными функциями «Энцефалан – 131-03» («Медиком», Россия). При анализе РЭГ для каждого кардиоцикла

программа оценивала амплитуду реограммы (АРГ), характеризующую пульсовое наполнение зоны мозга, а также амплитудно-частотный показатель (АЧП), являющийся отношением АРГ к длительности кардиоцикла.

В фоне, а также в каждой точке забора крови при гипоксии оценивались средние значения показателей по группе испытуемых. При оценке статистической значимости различий средних значений использовался непараметрический критерий Вилкоксона. При оценке статистической значимости коэффициентов корреляции использовались критические значения выборочного коэффициента корреляции. Статистическая обработка проводилась при помощи пакета программ Statistica 6.0.

**Результаты.** Одним из наиболее характерных признаков стресс-реакции как неспецифического компонента ответа организма на любые экстремальные воздействия является нейроэндокринная реакция, приводящая к увеличению содержания в крови гормонов: адреналина, норадреналина, кортизола и ряда других [11].

В течение всего периода гипоксического воздействия (на 5, 10, 20 и 40-й мин) содержание адреналина в крови выше, чем в фоне (табл. 1). Однако различия между фоном и гипоксией достигают уровня статистической значимости начиная с 20-й мин гипоксии:  $45 \pm 22$  пг/мл – в фоне,  $74 \pm 35$  пг/мл – на 20-й мин и  $66 \pm 33$  пг/мл – на 40-й мин. Пик прироста адреналина наблюдается на 20-й мин гипоксии.

Таблица 1  
Table 1

**Динамика ряда физиологических и биохимических показателей при гипоксическом воздействии**

**Dynamics of physiological and biochemical parameters under hypoxic exposure**

| Показатель<br>Parameter                                                                         | Фон<br>Baseline | Период гипоксии, мин<br>Hypoxic exposure |                   |                   |                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                                                                                                 |                 | 5-я<br>Minute 5                          | 10-я<br>Minute 10 | 20-я<br>Minute 20 | 40-я<br>Minute 40 |
| ЧСС, уд.×мин <sup>-1</sup><br>HR, b×min <sup>-1</sup>                                           | 64±11           | 82±13*                                   | 84±12*            | 79±13*            | 81±18*            |
| АДср, мм рт. ст.<br>PP <sub>m</sub> , mm hg.                                                    | 96±12           | 96±13                                    | 89±13             | 93±15             | 93±10             |
| ИндПК, мл×мин <sup>-1</sup> ×кг <sup>-1</sup><br>OxyCon, ml×min <sup>-1</sup> ×kg <sup>-1</sup> | 4,0±0,6         | 3,0±0,7                                  | 3,6±0,8           | 3,8±0,5           | 4,4±0,7*          |
| АЧП РЭГ МК, Ом×с <sup>-1</sup><br>RI CBF, Ом×sec <sup>-1</sup>                                  | 0,11±0,04       | 0,12±0,05                                | 0,14±0,07*        | 0,15±0,05*        | 0,16±0,09*        |
| Адр, пг/мл<br>Epi, pg/ml                                                                        | 45±22           | 53±18                                    | 63±35*            | 74±35*            | 66±33*            |
| НрАдр, пг/мл<br>NorEpi, pg/ml                                                                   | 508±183         | 635±162                                  | 705±192*          | 664±223           | 616±113           |
| Корт, пг/мл<br>Cort, pg/ml                                                                      | 316±57          | 305±68                                   | 309±61            | 328±59            | 344±28            |
| Глю, ммоль/л<br>Glu, mmol/l                                                                     | 5,08±0,67       | 5,07±0,79                                | 5,05±0,81         | 5,07±0,71         | 5,67±0,88         |
| Лак, ммоль/л<br>Lac, mmol/l                                                                     | 1,45±0,28       | 1,48±0,38                                | 1,53±0,37*        | 1,63±0,26*        | 1,80±0,47*        |

**Примечание.** АДср – среднее пульсовое артериальное давление, ИндПК – индекс потребления кислорода, АЧП РЭГ МК – реографический показатель мозгового кровотока, Адр – адреналин, НрАдр – норадреналин, Корт – кортизол, Глю – глюкоза, Лак – лактат. \* – достоверные различия ( $p < 0,05$ ) при гипоксии по сравнению с фоном.

**Note.** HR – heart rate, PP<sub>m</sub> – medium pulse pressure, OxyCon – oxygen consumption index, RI CBF – rheographic index of cerebral blood flow, Epi – epinephrine, NorEpi – norepinephrine, Cort – cortisol, Glu – glucose, Lac – lactate. \* –  $p < 0.05$  hypoxia vs baseline.

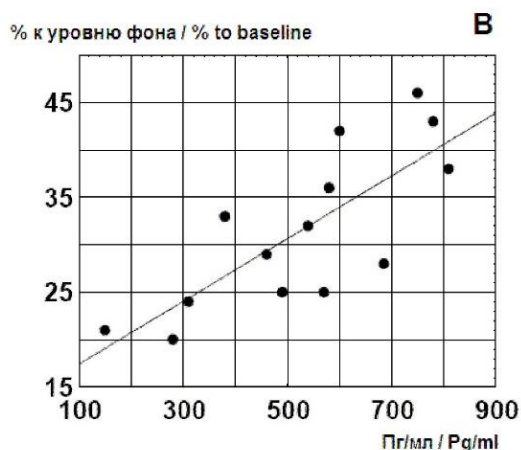
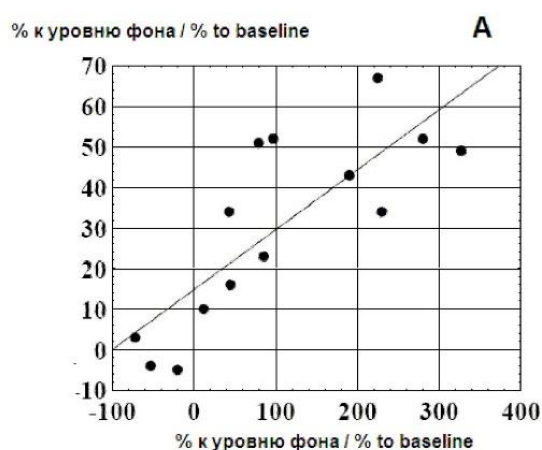
Уровень норадреналина при гипоксии также увеличивается. Его наибольшее значение наблюдается на 10-й мин гипоксии –  $705 \pm 192$  пг/мл, что достоверно ( $p < 0,05$ ) больше, чем в фоне ( $508 \pm 183$  пг/мл). В дальнейшем содержание норадреналина в крови несколько снижается. Его содержание в крови на 20-й ( $664 \pm 223$  пг/мл) и 40-й мин ( $618 \pm 113$  пг/мл) выше, чем в фоне, однако эти различия недостоверны.

Содержание кортизола в крови в течение воздействия остается практически неизменным и лишь на 40-й мин незначительно увеличивается ( $p > 0,05$ ).

Гормоны надпочечников играют важную роль в изменении показателей кислородного обеспечения и энергетического обмена при

стрессорных воздействиях. Учитывая это, был проведен анализ взаимосвязи изменений содержания в плазме гормонов стресс-реакции, глюкозы и лактата, потребления кислорода организмом и мозгового кровотока на разных этапах гипоксического воздействия, а также анализ зависимости изменения данных показателей от их исходного уровня.

На рис. 1 приведены примеры подобной оценки взаимосвязи. Рис. 1А демонстрирует положительную корреляцию между изменениями содержания адреналина и лактата на 40-й мин гипоксии по сравнению с уровнем фона. Рис. 1В показывает положительную корреляцию между исходным содержанием норадреналина и приростом мозгового кровотока на 10-й мин гипоксии [11].



**Рис. 1А.** Корреляция между изменениями содержания адреналина и лактата в венозной крови на 40-й мин гипоксии.

По оси абсцисс – прирост адреналина на 40-й мин гипоксии к уровню фона. По оси ординат – прирост лактата к уровню фона. Уровень фона взят за 100 %. Испытуемые обозначены кружочками

**Fig. 1A.** Correlation between venous epinephrine and lactate, hypoxia, Minute 40.

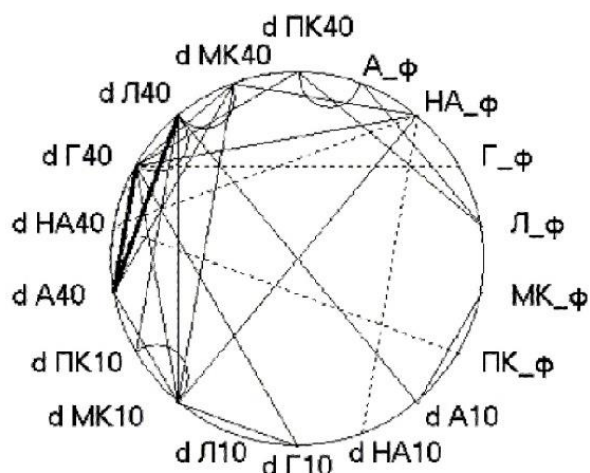
X-axis: venous epinephrine shift, hypoxia, Minute 40, compared to baseline. Y-axis: venous lactate shift, hypoxia, Minute 40, compared to baseline. Baseline level is taken for 100 %. Subjects are marked by circles

**Рис. 1В.** Корреляция между изменениями индекса мозгового кровотока на 40-й мин гипоксии и фоновым уровнем норадреналина в венозной крови. По оси абсцисс – фоновый уровень норадреналина в венозной крови. По оси ординат – прирост индекса мозгового кровотока к уровню фона. Уровень фона взят за 100 %. Испытуемые обозначены кружочками

**Fig. 1B.** Correlation between venous baseline norepinephrine and cerebral blood flow index, hypoxia, Minute 40.

X-axis: venous norepinephrine, baseline. Y-axis: increase in cerebral blood index. Baseline level is taken for 100 %. Subjects are marked by circles

На рис. 2 отражены достоверные корреляции между вышеуказанными показателями в фоне, на 10-й и 40-й мин гипоксического воздействия. Следует отметить, что для ряда показателей отмечается корреляция между исходными значениями и изменениями тех же или других показателей на 10-й и 40-й мин гипоксии по сравнению с фоном. Так, между



уровнем норадреналина в фоне и его изменениями на 10-й и 40-й мин гипоксии наблюдается отрицательная корреляция, а между уровнем норадреналина в фоне и изменениями мозгового кровотока на 10-й мин гипоксии и изменениями глюкозы на 40-й мин гипоксии – положительная [11].

**Рис. 2.** Корреляции различных показателей в динамике гипоксического воздействия.

Сплошные линии – положительные корреляции: тонкая –  $p < 0,05$ , толстая –  $p < 0,01$ . Прерывистые линии – отрицательные корреляции:  $p < 0,05$ . А – адреналин, НА – норадреналин, Л – лактат, Г – глюкоза, МК – индекс мозгового кровотока, ПК – потребление кислорода, \_ф – фоновый уровень, d10, d40 – прирост к уровню фона на 10-й и 40-й мин гипоксии

**Fig. 2.** Correlation between different parameters under hypoxic exposure.

Full lines – positive correlation:  $p < 0.05$  – fine line,  $p < 0.01$  – heavy line. A – epinephrine, NA – norepinephrine, L – lactate, G – glucose, MK – cerebral blood flow index, PK – oxygen consumption. d10, d40 – shifts to baseline, hypoxia, Minutes 10 and 40

Для ряда показателей обнаруживается корреляция между их изменениями на 10-й мин гипоксии и изменениями этих же или других показателей на 40-й мин. Так, изменения мозгового кровотока на 10-й мин обнаруживают положительную корреляцию с изменениями мозгового кровотока, адреналина, лактата и глюкозы на 40-й мин гипоксии.

Также обращает на себя внимание, что на 40-й мин гипоксии отмечается положительная корреляция между изменениями всех следующих показателей: адреналина, лактата, глюкозы и мозгового кровотока. Кроме того, на 40-й мин увеличивается уровень значимости корреляции между изменениями адреналина, с одной стороны, и глюкозы и лактата – с другой.

**Обсуждение.** В настоящем исследовании было подтверждено, что в течение 40 мин воздействия нормобарической гипоксии, соответствующей 9 % содержанию кислорода, у большинства испытуемых уровень адреналина и норадреналина в крови повышен по сравнению с предгипоксическим фоном. Также

было установлено, что уровень кортизола – другого гормона стресс-реакции – в течение воздействия достоверно не повышается. Динамика норадренергического и адренергического компонентов при данном уровне гипоксии также несколько отличается. Пик содержания в крови норадреналина при гипоксии отмечается раньше, чем пик содержания адреналина. Были выявлены и различия в характере взаимодействия указанных компонентов стресс-реакции с физиологическими и биохимическими показателями, характеризующими энергообмен всего организма и головного мозга в частности. Обнаружена более тесная вовлеченность адренергического компонента в указанное взаимодействие, особенно на более поздних этапах гипоксического воздействия.

Следует отметить, что симпатoadrenalный компонент реакции на гипоксию не является обязательным и, вероятно, зависит от силы гипоксического воздействия. Так, в исследовании [13] при гипоксическом воздействии, соответствующем дыханию воздухом с

12 % содержанием кислорода, не было обнаружено достоверного увеличения содержания адреналина и норадреналина в крови по сравнению с нормоксическими условиями.

При анализе проблемы симпатoadреналовой реакции организма на экстремальные воздействия можно выделить два ее важных аспекта: значение этой реакции для краткосрочной адаптации к воздействию и ее значение для обеспечения готовности организма к избеганию воздействия.

Одним из ключевых механизмов симпатoadреналовой реакции при экстремальных воздействиях является перераспределение имеющихся ресурсов организма в пользу жизненно важных органов, в первую очередь – головного мозга [2, 14]. Такой механизм реализуется через повышение артериального давления в системе сосудов головного мозга за счет вазоконстрикторных реакций в висцеральных органах [2].

Вполне вероятно, что данный механизм проявляется в положительной корреляции между исходным уровнем норадреналина в плазме и приростом мозгового кровотока в первые 10 мин гипоксии (рис. 1B). Можно предположить, что реализация данного механизма происходит не только во время самого гипоксического воздействия, но и в периоде его ожидания. При этом более высокий уровень симпатoadреналовой реакции в периоде ожидания воздействия предопределяет и более высокую реактивность вазоконстрикторных механизмов, обеспечивающих более высокий рост мозгового кровотока в ответ на гипоксию.

На более поздних этапах гипоксического воздействия значительно возрастает уровень положительной корреляции между изменениями содержания в плазме крови адреналина и изменениями мозгового кровотока. Вероятно, в данном случае усиливается рассмотренный выше механизм перераспределения кровотока в пользу мозга. Однако нельзя исключать и другой механизм, связанный с усилением готовности организма к избеганию гипоксии и требующий мобилизации дополнительной энергии, повышения скорости потребления кислорода головным мозгом и соответствующего увеличения мозгового кровотока [15].

Известно, что при определенном уровне гипоксического воздействия у крыс возникает состояние паники или реакции, похожие на панические (panic like reactions) и направленные на избегание гипоксии [16]. Эти реакции многими авторами связываются с норадренергическими структурами головного мозга. С другой стороны, известно, что гормоны симпатoadреналового звена стресс-реакции вызывают значительное повышение скорости потребления кислорода головным мозгом [15]. Увеличение потребления глюкозы мозгом предполагается даже в большей степени, поскольку помимо роста потребления глюкозы, необходимого для увеличения скорости потребления кислорода, катехоламины усиливают еще и гликолиз таким образом, что кислород-глюкозный индекс (OGI – oxygen glucose index) вместо максимально возможной теоретической величины в 6,0 колеблется между 5,0 и 2,8 [12]. Усиление корреляции между содержанием в крови глюкозы и адреналина на 40-й мин (рис. 2) может свидетельствовать как об адренергической стимуляции гликолиза, так и об усилении окислительных процессов в головном мозге – органе, на который приходится значительная доля потребления глюкозы.

Увеличение продукции лактата при гипоксии во многих исследованиях рассматривается как следствие усиления анаэробного гликолиза, т.е. как механизм, который компенсирует недостаток продукции энергии в реакциях окисления [17]. Однако уже в ранних биохимических исследованиях по гипоксии был обнаружен феномен увеличения продукции лактата в головном мозге на фоне неизменного и даже несколько повышенного по сравнению с нормой потребления кислорода головным мозгом [18]. Авторы, подтвердившие этот феномен [19], рассматривают лактат с точки зрения сигнальной молекулы, участвующей в вазодилатации, или с точки зрения биохимического взаимодействия между нейроглией и нейронами [20]. Другие авторы указывают на то, что лактат не является продуктом, от которого мозг должен избавиться, а, напротив, может быть субстратом для дальнейших реакций окислительного фосфорилирова-

ния. В связи с этим они даже предлагают отменить определения «аэробный» или «анаэробный» в отношении термина «гликолиз» [21].

**Заключение.** Результаты настоящего исследования свидетельствуют о различиях в динамике симпатoadреналового и адренкортикального компонентов стресс-реакции организма на острое гипоксическое воздействие. Также в развитии при гипоксии норадренергической и адренергической составляющих симпатoadреналового компонента стресс-реакции обнаружена гетерохронность. Выявлена более

тесная вовлеченность адренергической составляющей во взаимодействие с системами энергетического обеспечения всего организма и головного мозга в частности, особенно на поздних стадиях гипоксического воздействия. Одно из возможных объяснений полученных результатов может строиться на основе предположения об усилении мобилизационного компонента стресс-реакции по мере постепенного уменьшения компенсаторных возможностей организма в ходе увеличения длительности гипоксического воздействия.

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

#### Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Бурых Э.А.

Участие в исследовании, обработка материала: Бурых Э.А., Паршукова О.И.

Статистическая обработка данных: Бурых Э.А., Паршукова О.И.

Анализ и интерпретация данных: Бурых Э.А., Паршукова О.И.

Написание и редактирование текста: Бурых Э.А., Паршукова О.И.

#### Литература

1. Cannon W.B. Bodily changes in pain, hunger, fear and rage. New York: D. Appleton & Co; 1929. 230.
2. Гельгорн Э. Регуляторные функции автономной нервной системы. Москва: Иностранная литература; 1948. 236.
3. Lopes-Barneo J. Oxygen sensing and stem cell activation in the hypoxic carotid body. *Cell Tissue Res.* 2018; 372 (2): 417–425.
4. Nurse C.A., Salman S., Scott A.L. Hypoxia-regulated catecholamine secretion in chromaffin cells. *Cell Tissue Res.* 2018; 372 (2): 433–441.
5. Selye H. Stress. Montreal: Acta Inc.; 1950. 578.
6. Жуков Д.А. Психогенетика стресса. Поведенческие и эндокринные корреляты генетических детерминант стресс-реактивности при неконтролируемой ситуации. Санкт-Петербург: СПбЦНТИ; 1997. 184.
7. Gunnar M.R., Howland M.A. Calibration and recalibration of stress response systems across development: Implications for mental and physical health. *Adv Child Dev Behav.* 2022; 63: 35–69.
8. Van Raaij M.T., Pit D.S., Balm P.H., Steffens A.B., van den Thillart G.E. Behavioral strategy and the physiological stress response in rainbow trout exposed to severe hypoxia. *Horm. Behav.* 1996; 30 (1): 85–92.
9. MacKenzie S., Ribas L., Pilarczyk M., Capdevila D.M., Kadri S., Huntingford F.A. Screening for coping style increases the power of gene expression studies. *PLoS One.* 2009; 4 (4): e5314.
10. Höglund E., Moltesen M., Castanheira M.F., Thörnqvist P., Silva P., Øverli Ø., Maltins C., Winberg S. Contrasting neurochemical and behavioral profiles reflects stress coping styles but not stress responsiveness in farmed head-gilted seabream (*Sparus aurata*). *Physiol Behav.* 2020; 214: 112759.
11. Wong R.Y., French J., Russ J.B. Differences in stress reactivity between zebrafish with alternative stress coping styles. *R Soc Open Sci.* 2019; 6 (5): 181797.
12. Dienel G., Rothman D. Glycogenolysis in cerebral cortex during sensory stimulation, acute hypoglycemia and exercise: impact on astrocyte energetics, aerobic glycolysis and astrocyte-neuron interactions. *Adv Neurobiol.* 2019; 23: 209–267.
13. Williams T.B., Corbett J., McMorris T., Young J.S., Dicks M., Ando S., Thelwell R.C., Tipton M.J., Costello J.T. Cognitive performance is associated with cerebral oxygenation and peripheral oxygen saturation, but not plasma catecholamines, during graded normobaric hypoxia. *Exp Physiol.* 2019; 104 (9): 1384–1397.

14. Lantto J., Erkinaro T., Haapsamo M., Huhta H., Alanne L., Kokki M., Ohtonen P., Bhide A., Acharya G., Räsänen J. Peripheral chemoreflex activation and cardiac function during hypoxemia in near-term fetal sheep without placental compromise. *J Appl Physiol* (1985). 2021; 131 (5): 1486–1495.
15. Berntman L., Dahlgren N., Siesjö B.K. Influence of intravenously administered catecholamines on cerebral oxygen consumption and blood flow in the rat. *Acta Physiol. Scand.* 1978; 104 (1): 101–108.
16. Fernandes G., Frias A., Spiacci Jr.A., Pinheiro L., Tanus-Santos J.-E., Zangrossi H. Nitric oxide in the dorsal periaqueductal gray mediates the panic-like escape evoked by exposure to hypoxia. *Prog Neuropsychopharm Biol Psychiatry*. 2019; 92: 321–327.
17. Hochachka P.W. Defense strategies against hypoxia and hypothermia. *Science*. 1986; 17 (231 (4735)): 23–41.
18. Cohen P.J., Alexander P.G., Smith T.C. Effects of hypoxia and normocarbemia on cerebral blood flow and metabolism in conscious man. *J. Appl. Physiol.* 1967; 23 (2): 184–195.
19. Vestergaard M.B., Ghanizada H., Lindberg U., Arngrim N., Paulson O.B., Gjedde A., Ashina M., Larsson H.B. Human cerebral perfusion, oxygen consumption and lactate production in response to hypoxic exposure. *Cerebral Cortex*. 2022; 32 (6): 1295–1306.
20. Bonvento G., Bolaños J.P. Astrocyte-neuron metabolic activity cooperation shapes brain activity. *Cell Metab.* 2021; 33 (8): 1546–1564.
21. Schurr A., Passarella S. Aerobic glycolysis: a deOxymoron of (neuro) biology. *Metabolites*. 2022; 12 (1): 72–83.

*Поступила в редакцию 25.11.2022; принята 01.02.2023.*

#### Авторский коллектив

**Бурых Эдуард Анатольевич** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории сравнительных эколого-физиологических исследований, ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук. 194223, Россия, г. Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44; e-mail: edwb66@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0407-8000>.

**Паршукова Ольга Ивановна** – кандидат биологических наук, научный сотрудник отдела экологической и медицинской физиологии Института физиологии, ФГБУН ФИЦ «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук». 167982, Россия, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 50; e-mail: olga-parshukova@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1862-6936>.

#### Образец цитирования

Бурых Э.А., Паршукова О.И. Физиологические и биохимические индикаторы стресс-реакции организма человека в динамике нормобарической гипоксии. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2023; 1: 104–113. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-1-104-113.

## PHYSIOLOGICAL AND BIOCHEMICAL PARAMETERS OF NORMOBARIC HYPOXIA STRESS IN HUMANS

E.A. Burykh<sup>1</sup>, O.I. Parshukova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry,  
Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Institute of Physiology, Komi Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,  
Syktывkar, Russia

*The aim of the study is to examine the dynamics of the sympathoadrenal and adrenocortical components of acute normobaric hypoxia stress and their correlation with some physiological and biochemical parameters characterizing the energy metabolism in humans.*

*Materials and methods. Fourteen trial subjects were exposed to 40-minute hypoxia while breathing nitrogen-oxygen mixture containing 9 % of oxygen. At 5<sup>th</sup>, 10<sup>th</sup>, 20<sup>th</sup>, and 40<sup>th</sup> minutes of hypoxia, blood was taken from the cubital vein for further analysis. The authors determined a number of physiological parameters, such as pulse rate; blood pressure; oxygen consumption; rheographic index of cerebral blood flow.*

We also evaluated epinephrine, norepinephrine, cortisol, lactate and glucose blood levels at the time of sampling. The authors estimated the increase in parameters at control points compared to baseline, as well as the correlation of the increase in various indicators.

**Results.** A significant increase in blood epinephrine (max. min 20), norepinephrine (max. min 10) and lactate (max. min 40) was found in trial subjects under hypoxia compared to baseline parameters. A significant increase in oxygen consumption and rheographic index of cerebral blood flow was established under hypoxia (max. min 40). The longer the trial subject was exposed to hypoxia, the more the degree of conjugation in the dynamics of sympathoadrenal response, cerebral blood flow, and energy metabolism (lactate, glucose) was.

**Conclusion.** The obtained facts prove the heterochrony of sympathoadrenal and adrenocortical stress components in the dynamics of the human body response to acute normobaric hypoxia. With hypoxia development, the impact of the adrenergic component on mobilizing the energy of glycolytic processes increases.

**Key words:** hypoxia, human, stress, sympathoadrenal component, adrenocortical component, epinephrine, norepinephrine, glucose, lactate, cerebral blood flow, oxygen consumption.

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

### Author contributions

Research concept and design: Burykh E.A.

Participation in the study, data processing: Burykh E.A., Parshukova O.I.

Statistical data processing: Burykh E.A., Parshukova O.I.

Data analysis and interpretation: Burykh E.A., Parshukova O.I.

Text writing and editing: Burykh E.A., Parshukova O.I.

### References

1. Cannon W.B. *Bodily changes in pain, hunger, fear and rage*. New York: D. Appleton & Co; 1929. 230.
2. Gell'gorn E. *Regulyatornye funktsii avtonomnoy nervnoy sistemy* [Regulatory functions of the autonomic nervous system]. Moscow: Inostrannaya literatura; 1948. 236 (in Russian).
3. Lopes-Barneo J. Oxygen sensing and stem cell activation in the hypoxic carotid body. *Cell Tissue Res*. 2018; 372 (2): 417–425.
4. Nurse C.A., Salman S., Scott A.L. Hypoxia-regulated catecholamine secretion in chromaffin cells. *Cell Tissue Res*. 2018; 372 (2): 433–441.
5. Selye H. *Stress*. Montreal: Acta Inc.; 1950. 578.
6. Zhukov D.A. *Psikhogenetika stressa. Povedencheskie i endokrinnye korrelyaty geneticheskikh determinant stress-reaktivnosti pri nekontroliruemoy situatsii* [Stress psychogenetics. Behavioral and endocrine correlates of genetic determinants of stress in unmanageable situations]. St. Petersburg: SPbTsNTI; 1997. 184 (in Russian).
7. Gunnar M.R., Howland M.A. Calibration and recalibration of stress response systems across development: Implications for mental and physical health. *Adv Child Dev Behav*. 2022; 63: 35–69.
8. Van Raaij M.T., Pit D.S., Balm P.H., Steffens A.B., van den Thillart G.E. Behavioral strategy and the physiological stress response in rainbow trout exposed to severe hypoxia. *Horm. Behav*. 1996; 30 (1): 85–92.
9. MacKenzie S., Ribas L., Pilarczyk M., Capdevila D.M., Kadri S., Huntingford F.A. Screening for coping style increases the power of gene expression studies. *PLoS One*. 2009; 4 (4): e5314.
10. Höglund E., Moltesen M., Castanheira M.F., Thörnqvist P., Silva P., Øverli Ø., Maltins C., Winberg S. Contrasting neurochemical and behavioral profiles reflects stress coping styles but not stress responsiveness in farmed head-gilted seabream (*Sparus aurata*). *Physiol Behav*. 2020; 214: 112759.
11. Wong R.Y., French J., Russ J.B. Differences in stress reactivity between zebrafish with alternative stress coping styles. *R Soc Open Sci*. 2019; 6 (5): 181797.
12. Dienel G., Rothman D. Glycogenolysis in cerebral cortex during sensory stimulation, acute hypoglycemia and exercise: impact on astrocyte energetics, aerobic glycolysis and astrocyte-neuron interactions. *Adv Neurobiol*. 2019; 23: 209–267.
13. Williams T.B., Corbett J., McMorris T., Young J.S., Dicks M., Ando S., Thelwell R.C., Tipton M.J., Costello J.T. Cognitive performance is associated with cerebral oxygenation and peripheral oxygen saturation, but not plasma catecholamines, during graded normobaric hypoxia. *Exp Physiol*. 2019; 104 (9): 1384–1397.

14. Lantto J., Erkinaro T., Haapsamo M., Huhta H., Alanne L., Kokki M., Ohtonen P., Bhidé A., Acharya G., Räsänen J. Peripheral chemoreflex activation and cardiac function during hypoxemia in near-term fetal sheep without placental compromise. *J Appl Physiol* (1985). 2021; 131 (5): 1486–1495.
15. Berntman L., Dahlgren N., Siesjö B.K. Influence of intravenously administered catecholamines on cerebral oxygen consumption and blood flow in the rat. *Acta Physiol. Scand.* 1978; 104 (1): 101–108.
16. Fernandes G., Frias A., Spiacci Jr.A., Pinheiro L., Tanus-Santos J.-E., Zangrossi H. Nitric oxide in the dorsal periaqueductal gray mediates the panic-like escape evoked by exposure to hypoxia. *Prog Neuropsychopharm Biol Psychiatry*. 2019; 92: 321–327.
17. Hochachka P.W. Defense strategies against hypoxia and hypothermia. *Science*. 1986; 17 (231 (4735)): 23–41.
18. Cohen P.J., Alexander P.G., Smith T.C. Effects of hypoxia and normocarbica on cerebral blood flow and metabolism in conscious man. *J. Appl. Physiol.* 1967; 23 (2): 184–195.
19. Vestergaard M.B., Ghanizada H., Lindberg U., Arngrim N., Paulson O.B., Gjedde A., Ashina M., Larsson H.B. Human cerebral perfusion, oxygen consumption and lactate production in response to hypoxic exposure. *Cerebral Cortex*. 2022; 32 (6): 1295–1306.
20. Bonvento G., Bolaños J.P. Astrocyte-neuron metabolic activity cooperation shapes brain activity. *Cell Metab*. 2021; 33 (8): 1546–1564.
21. Schurr A., Passarella S. Aerobic glycolysis: a deOxymoron of (neuro) biology. *Metabolites*. 2022; 12 (1): 72–83.

*Received November 25, 2022; accepted February 01, 2023.*

#### Information about the authors

**Burykh Eduard Anatol'evich**, Candidate of Sciences (Medicine), Senior Researcher, Laboratory for Comparative Ecological and Physiological Research, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences. 194223, Russia, St. Petersburg, Torez Ave., 44; e-mail: edwb66@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0407-8000>.

**Parshukova Olga Ivanovna**, Candidate of Sciences (Biology), Researcher, Department of Ecological and Medical Physiology, Institute of Physiology, Komi Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. 167982, Russia, Syktyvkar, Pervomayskaya St., 50; e-mail: [olga-parshukova@mail.ru](mailto:olga-parshukova@mail.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1862-6936>.

#### For citation

Burykh E.A., Parshukova O.I. Fiziologicheskie i biokhimicheskie indikatory stress-reaktsii organizma cheloveka v dinamike normobaricheskoy gipoksii [Physiological and biochemical parameters of normobaric hypoxia stress in humans]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2023; 1: 104–113. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-1-104-113 (in Russian).

УДК 611.24-911.7

DOI 10.34014/2227-1848-2023-1-114-124

## РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ КОМПОНЕНТОВ АЭРОГЕМАТИЧЕСКОГО БАРЬЕРА ЛЕГКИХ В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОГОРЬЯ

В.В. Матвиенко<sup>1</sup>, И.А. Абдумаликова<sup>2</sup>, Ю.Х.-М. Шидаков<sup>2</sup>, А.В. Маргарян<sup>1</sup>,  
О.В. Захарчук<sup>1</sup>, О.Ф. Истомина<sup>1</sup>, В.А. Шидин<sup>1</sup>, Т.М. Тулекеев<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
г. Тюмень, Россия;

<sup>2</sup> ГОУ ВПО Кыргызско-Российский Славянский университет  
им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, г. Бишкек, Республика Кыргызстан;

<sup>3</sup> Учреждение «Салымбеков Университет», г. Бишкек, Республика Кыргызстан

*Цель.* Изучить структурные и ультраструктурные изменения на уровне аэрогематического барьера (АГБ) у крыс в разные сроки адаптации к высокогорной гипоксии.

*Материалы и методы.* Эксперименты проведены на 60 половозрелых беспородных лабораторных крысах-самцах массой 140–160 г в условиях высокогорья (3200 м над ур. м.). Использованы гистологический метод окраски гематоксилин-эозином по Майеру, трансмиссионная и растровая электронная микроскопия на 7, 15 и 30-е сут пребывания животных в горах. Статистическая обработка материала проведена с помощью прикладных программ Statistica 6.0 (США) и StatTech v. 2.8.4 (Россия) с использованием критерия достоверности Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

*Результаты.* В ранние сроки адаптации к условиям высокогорья отмечены дистрофические изменения эпителиального слоя капилляров легких, гипертрофия и гиперплазия гистиоцитов, фибробластов и липофибробластов. Выявлены пролиферация альвеолоцитов II типа, утолщение межальвеолярных перегородок (МАП) и цитоплазматических отростков эндотелиоцитов, разрушение альвеолоцитов II типа по апокриновому способу с выходом сурфактанта в просвет альвеол, появление мультивезикулярных пластинчатых телец в цитоплазме альвеолоцитов II типа, явления интерстициального отека с поступлением трансудата в просвет альвеол. В более поздние сроки активность сурфактантной системы снижается за счет уменьшения выброса осmioфильных пластинчатых телец в просвет альвеол. Основные компоненты АГБ приближаются к контрольным данным, при этом толщина МАП превышает таковые. В стенке альвеол увеличивается количество фибробластов, что приводит к расширению и увеличению количества пор Кона, обеспечивая коллатеральное дыхание.

*Выводы.* Изучение компонентов АГБ у экспериментальных животных в разные сроки высокогорной адаптации выявило дистрофические процессы АГБ в МАП, компенсируемые за счет альвеолоцитов I типа и пролиферации альвеолоцитов II типа, подтверждающие адаптивные механизмы ультраструктурной перестройки всех звеньев эпителиального и эндотелиального компонентов легочных альвеол.

**Ключевые слова:** высокогорная гипоксия, сурфактант, аэрогематический барьер, межальвеолярная перегородка, базальная мембрана.

**Введение.** Ключевым фактором, оказывающим влияние на организм в течение всего периода пребывания человека и животных в высокогорье, является гипоксия, действующая на организм в комплексе с другими составляющими высокогорной среды обитания [1–3]. В процессе адаптации к условиям высокогорья на фоне гипоксии важную роль играет респираторный отдел легких [4, 5]. Вследствие это-

го вполне обоснован интерес к морфологическому и морфометрическому изучению органов дыхания на горных высотах, особенно роли аэрогематического барьера (АГБ) легких и неразрывному единству дыхания, кровообращения и нейрогуморального регулирования обеспечения организма кислородом [6, 7].

Результаты исследования АГБ в условиях экспериментальных моделей гипоксии далеки

от оригинальных данных, полученных в высокогорье. Экспериментальные данные порой несопоставимы с методами исследования, что не дает возможности составить единое представление о механизмах реакции АГБ на отдельные виды гипоксии [8–10]. При этом особого внимания заслуживает исследование характера этих реакций и структурных изменений АГБ в зависимости от длительности гипоксического воздействия [11, 12].

**Цель исследования.** Изучить структурные и ультраструктурные изменения в легких на уровне аэрогематического барьера у крыс в разные сроки адаптации к высокогорью.

**Материалы и методы.** Эксперименты проведены на половозрелых беспородных лабораторных крысах-самцах массой 140–160 г. Первая группа животных (20 крыс) – контрольная, вторая (60 крыс) – опытная. Вторая группа животных была транспортирована на высокогорную базу пер. Туя-Ашу (3200 м над ур. м.). Животные содержались в клетках по 20 крыс в условиях вивария при температуре 21–22 °С. Содержание животных и эвтаназия были реализованы в соответствии с принципами биоэтики, изложенными в Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (Хельсинки, 1985). Эксперименты на животных проведены в соответствии с принципами, изложенными в Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей (Страсбург, 1986), и Приказе Минздрава России № 199 от 01.04.2016 «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики».

На 7, 15 и 30-е сут адаптации к условиям высокогорья под общим внутрибрюшинным наркозом Thiopentalum-natrium животных выводили из эксперимента, извлекали кусочки легких и фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина на фосфатном буфере (рН 7,2). Далее проводили по спиртам возрастающей концентрации (50, 70, 80, 90, 96, 100 %), заливали в парафин и приготавливали срезы толщиной 7–8 мкм на микротоме «Биолам». Срезы окрашивали по общепринятой методике гематоксилин-эозином по Майеру и по Ван-Гизону и заключали в канадский баль-

зам под покровным стеклом. Для проведения обзорной световой микроскопии и морфометрического исследования производили микрофотосъемку случайных полей зрения гистологических препаратов цифровой камерой OLYMPUS XC30 на базе микроскопа OLYMPUS CX41 (Япония) при увеличении окуляра SWH  $\times 10$  и объектива UPLanFL  $\times 40$  (не менее 10 полей зрения в каждом гистологическом срезе). Для морфометрического анализа данных использовали компьютерные программы анализа изображений Image Score Color и OLYMPUS Cell Sens (Япония). Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (США).

Для электронно-микроскопического изучения структуры клетки кусочки легочной ткани  $1 \times 1$  мм фиксировали в 2,5 % растворе глутарового альдегида, дофиксировали в 1 % растворе четырехоксида осмия, контрастировали в 1 % растворе уранилацетата и цитрата свинца по Рейнольдсу, заливали в эпоновые смеси из аралдитов 964 и 812. Электронно-микроскопические исследования биопрепаратов легочной ткани проводили в Тюменском научном центре Сибирского отделения Российской академии наук. Ультратонкие срезы толщиной 250 нм готовили на ультрамикротоме LEICA EM UC7 (США). Микрофотосъемку производили на трансмиссионном электронном микроскопе JEM-1011 (Япония). Для сканирующей электронной микроскопии готовили сколы легочной ткани в жидком азоте и напыляли коллоидным золотом в вакуумной установке HI CUDE (ФРГ). Объекты изучали под растровым микроскопом HITACHI (Япония). Статистическую обработку осуществляли с помощью пакета MS Excel 2007 и пакета прикладных программ Statistica 6.0 с использованием критерия достоверности Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** В табл. 1 отражены сведения о количественных изменениях толщины цитоплазматических отростков (ЦО) альвеолоцитов 1-го типа (А I типа), эндотелиоцитов, базальных мембран (БМ), суммарной толщины АГБ и межальвеолярных перегородок (МАП).

Таблица 1  
Table 1

**Морфометрия основных компонентов АГБ  
в процессе адаптации к условиям высокогорья, мкм, М±m**

**Morphometry of basic AHB components during high-altitude adaptation, mkm, M±m**

| Параметр<br>Parameter                                                         | Контроль<br>Control | Сроки эксперимента, сут<br>Experiment duration, days |              |              |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------------------|--------------|--------------|
|                                                                               |                     | 7-е                                                  | 15-е         | 30-е         |
| Толщина ЦО А I типа<br>Thickness of A cytoplasmic processes, Type I           | 0,16±0,04           | 0,17±0,006                                           | 0,26±0,007** | 0,18±0,003*  |
| Толщина ЦО эндотелиоцита<br>Thickness of endotheliocyte cytoplasmic processes | 0,19±0,007          | 0,24±0,01*                                           | 0,08±0,003** | 0,07±0,002** |
| Базальные мембраны<br>Basal membranes                                         | 0,07±0,003          | 0,06±0,003                                           | 0,10±0,004** | 0,06±0,004** |
| Суммарная толщина АГБ<br>Total AHB thickness                                  | 0,42±0,05           | 0,47±0,019                                           | 0,44±0,014   | 0,31±0,009** |
| Толщина МАП<br>IAS thickness                                                  | 3,74±0,06           | 4,30±0,07*                                           | 4,28±0,03*   | 4,76±0,09**  |

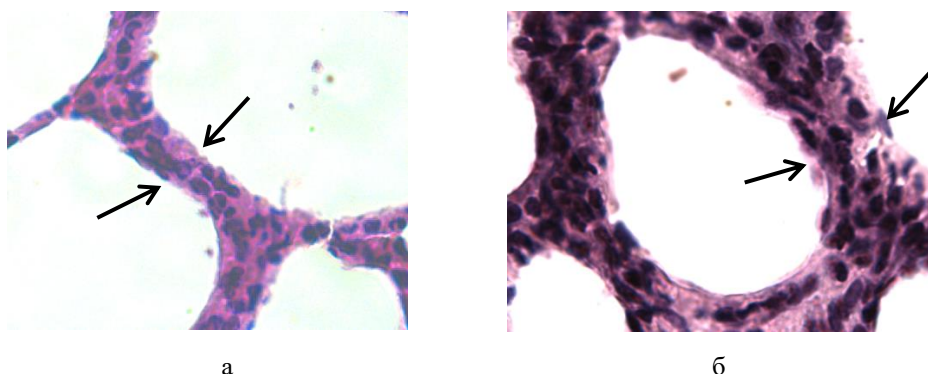
**Примечание.** Различия достоверны ( $p<0,05$ ) по сравнению с: \* – контролем, \* – предыдущим сроком.

**Note.** AHB – aero-hematic barrier, IAS – interalveolar septum; \* – the differences are significant compared to the control ( $p<0.05$ ); \* – the differences are significant compared to the previous term ( $p<0.05$ ).

Из табл. 1 видно, что толщина ЦО А I типа, эндотелиоцитов, БМ и АГБ достигает максимальных значений в аварийной стадии (7-е сут) адаптации животных в высокогорье. В стабильной фазе адаптации (30-е сут) показатели снижаются по сравнению не только с аварийной фазой, но и с данными контроля. Толщина МАП нарастает независимо от фазы адаптации животных в высокогорье. Следовательно, изменения компонентов АГБ и МАП в

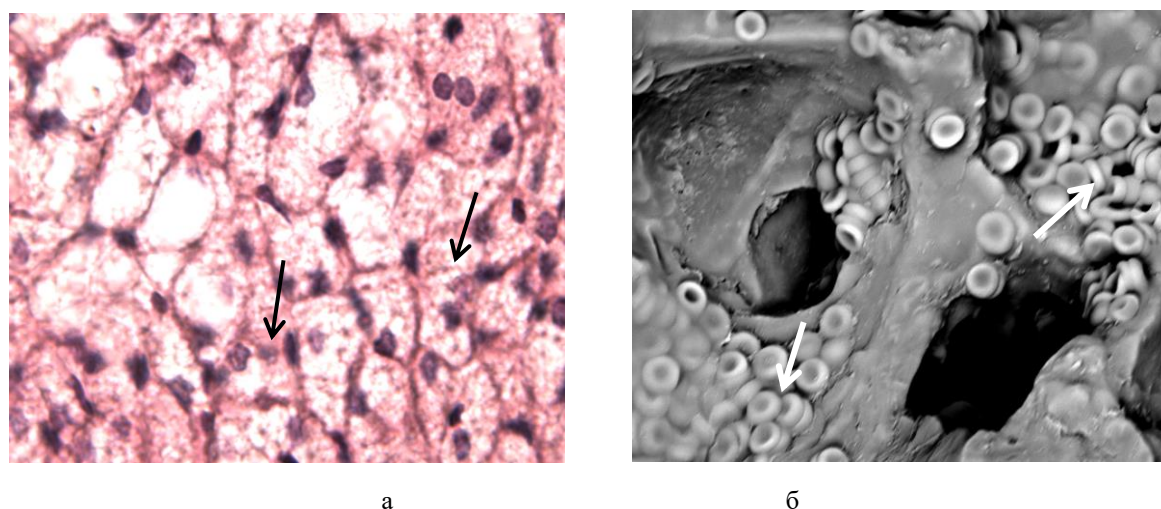
процессе адаптации к высокогорью не совпадают по времени.

На 7-е сут адаптации за счет гипертрофии и гиперплазии пневмоцитов I–II типов происходит утолщение МАП. Одновременно в отдельных альвеолах отмечаются явления интерстициального отека стенок с поступлением транссудата в их просвет (рис. 1а, б) и образованием «кровяных рек» [13] (рис. 2а, б).



**Рис. 1.** Межальвеолярная перегородка (черные стрелки): а) контроль, б) на 7-е сут пребывания животных в высокогорье. Утолщение МАП. Окраска гематоксилин-эозином по Майеру. Об.  $\times 40$ , ок.  $\times 10$

**Fig. 1.** Interalveolar septum (black arrows). a – control, b – Day 7 of animals' life in the highlands. Thickening of the interalveolar septum. Mayer's hematoxylin and eosin staining protocol. Lens  $\times 40$ , ocular  $\times 10$

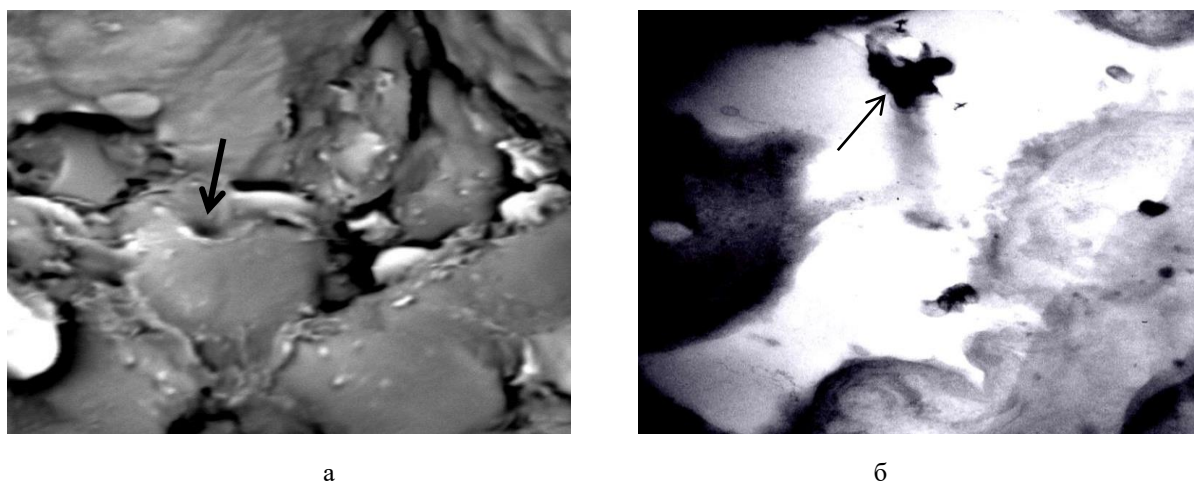


**Рис. 2.** а) Трансудат в просвете альвеолы (черные стрелки). Окраска гематоксилин-эозином по Майеру. Об.  $\times 40$ , ок.  $\times 10$ ; б) многорядное расположение эритроцитов в просвете сосуда (белые стрелки). Сканирующая электронная микроскопия на 7-е сут адаптации животных к условиям высокогорья. СЭМ  $\times 12\,000$

**Fig. 2.** a) Transudate in the alveoli lumen (black arrows). Mayer's hematoxylin and eosin staining protocol. Lens  $\times 40$ , ocular  $\times 10$ ; b) multi-row red blood cell arrangement in the vessel lumen (white arrows). Scanning electron microscopy, Day 7 of animals' adaptation to high-altitudes. SEM  $\times 12\,000$

В аварийной фазе адаптации (7-е сут) на электронограмме отражается разрушение альвеолоцитов II типа по апокриновому способу

с выходом осмиофильных пластинчатых телец (ОПТ) в просвет альвеол (рис. 3а, б).



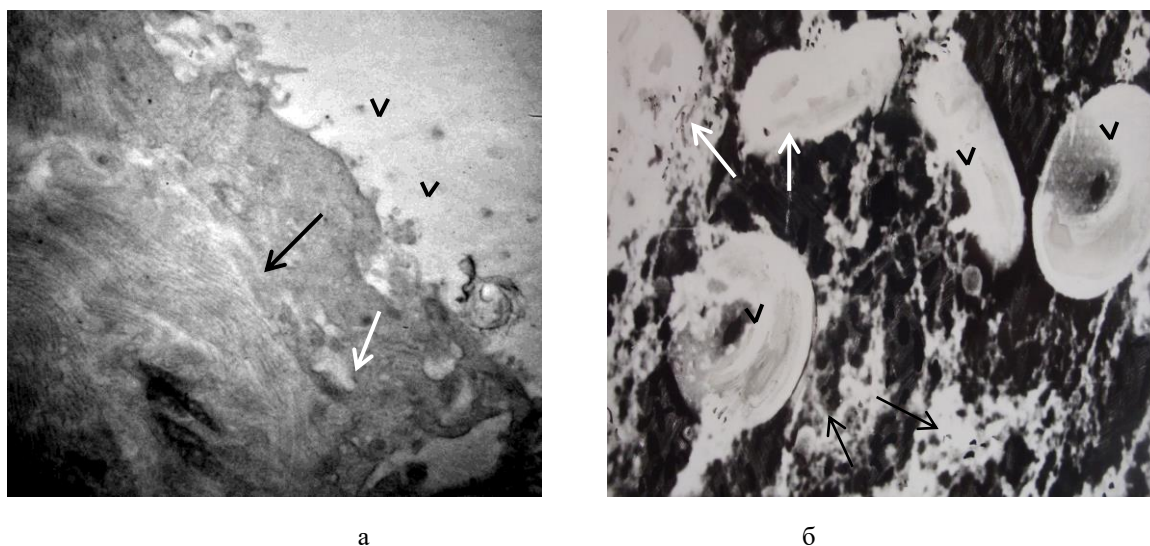
**Рис. 3.** а) Альвеолоцит II типа на 7-е сут адаптации к высокогорью. Разрушение клетки по апокриновому способу. СЭМ  $\times 12\,000$ ;

б) выход осмиофильных пластинчатых телец в просвет альвеолы (черные стрелки). ТЭМ  $\times 25\,000$

**Fig. 3.** a) Type II alveolocyte, Day 7 of adaptation to high-altitudes. Apocrine secretion. SEM  $\times 12\,000$ ; b) output of osmiophilic lamellar bodies into alveoli lumen (black arrows). TEM  $\times 25\,000$

В цитоплазме альвеолоцитов II типа снижается количество молодых осмиофильных пластинчатых и ламеллярных телец с фосфолипидами, что свидетельствует о нарушении

(дистрофии) легочного эпителия [14]. Цистерны гранулярной эндоплазматической сети расширяются, лишаются части рибосом.



**Рис. 4.** а) Альвеолоцит II типа на 7-е сут адаптации к высокогорью.

В цитоплазме – расширенная зернистая эндоплазматическая сеть (черная стрелка), мультвезикулярные тельца (белая стрелка), комплекс Гольджи, в просвете альвеолы – микроворсинки (v). ТЭМ  $\times 25\ 000$ ;

б) альвеола на 7-е сут адаптации. Видны нитевидные структуры сурфактанта (черная стрелка), макрофаги (белые стрелки) и эритроциты в просвете альвеол (v). СЭМ  $\times 20\ 000$

**Fig. 4.** a) Type 2 alveolocyte, Day 7 of adaptations to high-altitudes.

In the cytoplasm; expanded granular endoplasmic reticulum (black arrow), multivesicular corpuscles (white arrow), Golgi complex, in the alveoli lumen: microvilli (v). TEM  $\times 25\ 000$ ;

b) alveolus, Day 7 of adaptation. Surfactant threadlike structure (black arrow), macrophages (white arrows) and erythrocytes are visible in the alveoli lumen (v). SEM  $\times 20\ 000$

Отдельные альвеолоциты II типа находятся в состоянии повышенной секреторной активности, другие теряют сурфактант за счет выхода ОПТ, встречаются одиночные эритроциты и макрофаги в просвете альвеол (рис. 4а, б).

В более поздние сроки пребывания животных в высокогорье в стенке МАП отмечается взбухание альвеолоцитов II типа с многочисленными «отверстиями» – порами Кона (рис. 5а). Апикальная поверхность пневмоцитов I типа содержит многочисленные цитоплазматические отростки различной длины. В просвете альвеол – разрушенные остатки сурфактанта (рис. 5б).

В контексте проводимого исследования можно выделить факторы взаимодействия: вдыхаемый воздух – легкие – сердце и бронхиальное дерево – кровеносные сосуды – аэрогематический барьер. Развивается прекапиллярная легочная гипертензия, отражающаяся на функции АГБ, заключающейся в обеспечении нутриентами клеточной популяции МАП [15, 16].

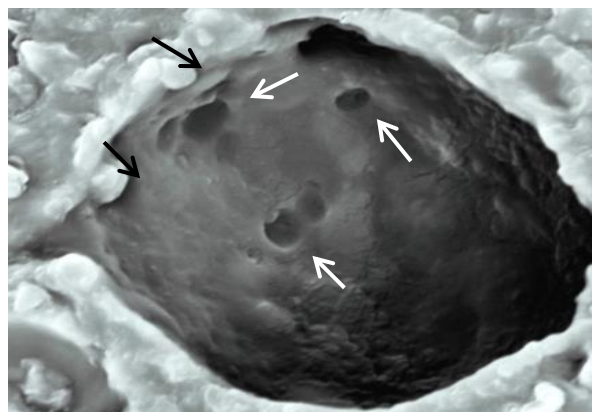
Таким образом, в аварийной фазе (7-е сут) адаптации к высокогорью цитоплазматиче-

ские отростки эндотелиоцитов имеют тенденцию к утолщению, их нутритивная и газообменная функции нарушаются. В стабильной фазе адаптации формируются приспособительные структуры в виде артериол замыкающего типа, артериоло-венулярных анастомозов, регулирующих артериальное давление, наблюдаются дилатация микрососудов в МАП, истончение ЦО эндотелиоцитов по сравнению с контролем (табл. 1).

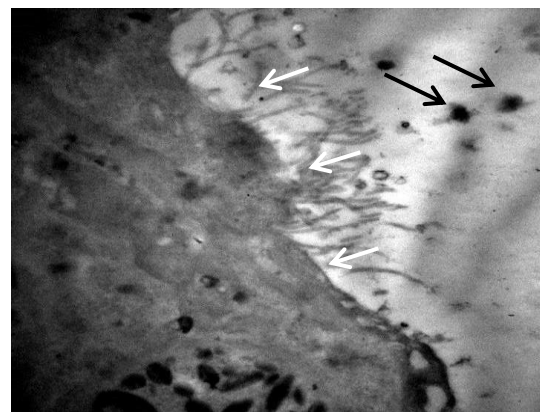
Мелкие ветви и артериолы легочной артерии в аварийной фазе адаптации к высокогорью повышают сопротивление току крови, при этом наполнение альвеол воздухом с низким парциальным давлением кислорода снижается. Так как строма с залегающими в ней терминальными бронхиолами представлена главным образом ретикулярными и частично коллагеновыми волокнами, менее влияющими на респираторный отдел легких, МАП и ЦО А I типа утолщаются. В этой ситуации нарастает гиперфункция и пролиферация альвеолоцитов II типа, продуцирующих поверхностно-активные вещества. Структурным суб-

стратом гиперфункции альвеолоцитов II типа выступает снижение числа молодых ОПТ, расширение зернистой эндоплазматической сети, что отражает компенсаторно-приспособительные реакции в ответ на гипоксию. В от-

дельных альвеолах отмечаются зернистая дистрофия эпителия, нарушающая мукоцилиарный транспорт, активация сурфактантной системы легких с последующим развитием респираторного дистресс-синдрома.



а



б

**Рис. 5.** а) Межальвеолярная перегородка на 15–30-е сут.

В стенке перегородки – выбухание альвеолоцитов II типа в просвет альвеолы (черные стрелки), многочисленные поры Кона (белые стрелки). СЭМ  $\times 20\,000$ ; б) альвеолоцит I типа на 15–30-е сут.

Цитоплазматические отростки различной длины с утолщением (белые стрелки).

В просвете альвеол – разрушенный сурфактант (черные стрелки). ТЭМ  $\times 30\,000$

**Fig. 5.** а) Inter-alveolar septum, Day 15–30.

In the septum wall: bulging of type II alveolocytes into the alveoli lumen (black arrows), numerous pores of Kohn (white arrows). SEM  $\times 20\,000$ ; б) type I alveolocyte, Day 15–30.

Cytoplasmic processes of various lengths and thickness (white arrows).

In the alveoli lumen: destroyed surfactant (black arrows) TEM  $\times 30\,000$

В последующие сроки адаптации к высокогорью толщина ЦО А I типа не отличается от толщины ЦО эндотелиоцитов, БМ и АГБ, при этом толщина МАП превышает контрольные данные. В стенке альвеол увеличивается количество фибробластов, что в условиях гипоксии приводит к расширению и увеличению количества пор Кона, обеспечивая коллатеральное дыхание [2].

Структурные основы адаптации и компенсации изменений функционирования легких в высокогорье охватывают богатый клеточный состав МАП. В альвеолоцитах I типа нарастает внутриклеточная регенерация, альвеолоциты II типа не только активно секретируют, но и пролиферируют совместно с эндотелиоцитами и альвеолярными макрофагами. В эти сроки активизируется сурфактантная система за счет клеточной популяции, продуцирующей поверхностно-активное вещество

альвеолоцитами II типа, клетками Клара и альвеолярными макрофагами [17, 18].

**Закключение.** В результате проведенных исследований установлено, что в ранние сроки адаптации животных к условиям высокогорья отмечается выраженное увеличение основных компонентов АГБ легких (толщины МАП, БМ, ЦО А I типа и эндотелиоцитов капилляров). В просвете альвеол наблюдаются явления транссудата, локальные разрушения альвеолоцитов II типа в апикальной части по апокриновому способу, вымывание мембран сурфактанта, скопление эритроцитов в стенке альвеол. Активность сурфактантной системы в этот период заключается в гиперплазии и увеличении объема ОПТ, появлении мультивезикулярных пластинчатых телец в цитоплазме альвеолоцитов II типа и альвеолярных макрофагов, участвующих в поглощении избыточного сурфактанта. В более поздние сроки пребывания жи-

вотных в высокогорье морфометрические показатели АГБ приближаются к конт-рольным величинам, кроме толщины МАП (табл. 1). Активность сурфактантной системы в эти сроки снижается за счет уменьшения выброса ОПТ структур сурфактанта. В стенке альвеол увеличивается количество фибробластов, что в условиях гипоксии приводит к расширению и увеличению количества пор Кона, обеспечивая коллатеральное дыхание [2].

Таким образом, изучение компонентов АГБ у экспериментальных животных (крыс) в разные сроки высокогорной адаптации выявило дистрофические процессы АГБ в МАП, компенсируемые за счет альвеолоцитов I типа, пролиферации альвеолоцитов II типа, что подтверждает адаптивные механизмы ультраструктурной перестройки всех звеньев эпителиального и эндотелиального компонентов легочных альвеол.

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

#### Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Матвиенко В.В., Захарчук О.В.

Сбор и обработка материала: Матвиенко В.В., Абдумаликова И.А., Шидин В.А.

Статистическая обработка данных: Захарчук О.В., Маргарян А.В., Истомина О.Ф., Тулекеев Т.М.

Анализ и интерпретация данных: Шидаков Ю.Х.-М., Матвиенко В.В. Написание и редактирование текста: Шидаков Ю.Х.-М., Матвиенко В.В.

#### Литература

1. Айдаралиев А.А., Арабаева А.И., Шатманова Э.К. Устойчивое развитие горных регионов Кыргызстана. Здравоохранение Кыргызстана. 2021; 1: 3–12.
2. Шидаков Ю.Х.-М., Балыкин М.В., Каркобатов Х.Д. Горная микроангиология. Бишкек; 2019. 172.
3. Матвиенко В.В., Тулекеев Т.М., Матвиенко О.В., Шведский М.С. Морфофункциональные изменения сосудистого русла легких в условиях высокогорья. Вестник физической культуры и спорта. Бишкек. 2019; 2: 99–102.
4. Иванов К.П. Современные медицинские проблемы микроциркуляции и гипоксического синдрома. Вестник РАМН. 2014; 1-2: 57–63.
5. Белов Г.В. Сурфактантная система легких в условиях горного климата. Медицина Кыргызстана. 2014; 5: 19–23.
6. Бриль Г.Е., Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В. Механизмы компенсации и адаптации к гипоксии. Научное обозрение. Медицинские науки. 2017; 2: 55–57.
7. Низамутдинова Р.Р. Влияние неблагоприятных факторов окружающей среды на сурфактантную систему легких и возможности ее спонтанного восстановления. Вестник новых медицинских технологий. 2008; 1: 133–136.
8. Lopez-Rodriguez E. Structure-function relationships in pulmonary surfactant membranes: from biophysics to therapy. Biochim. Biophys. Acta. 2014; 6 (6): 1568–1585.
9. Nematova R.I. The Introduction of the Laryngeal Mask Airway for Surfactant Administration in Neonates with Respiratory Distress in Azerbaijan. Eurasian Journal of Clinical Sciences. 2019; 1 (1): 63–67.
10. Шидаков Ю.Х.-М., Абдумаликова И.А., Матвиенко В.В. Ультраструктурные изменения микроциркуляторного русла и паренхимы легких при физических нагрузках в условиях высокогорья. Вестник КРСУ. 2016; 7: 191–193.
11. Шахбанов Р.К., Асадулаева М.Н., Алиева С.Н., Алимханова А.А. Развитие и функциональное значение системы легочного сурфактанта. Вестник Российского университета дружбы народов. Медицина. 2021; 4: 321–331.
12. Ghosh M.C. Insulin-like growth factor-I stimulates differentiation of ATII cells to ATI-like cells through activation of Wnt. Am J Physiol Lung Cell Mol. Physiol. 2013; 5 (5): 222–228.
13. Gazdhar A. Targeted gene transfer of hepatocyte growth factor to alveolar type II epithelial cells reduces lung fibrosis in rats. Hum Gene Ther. 2013; 24 (24): 105–116.
14. Полищук В.В. Функции и действие сурфактанта. Барнаул: Алтайский государственный университет; 2022: 665–666.

15. Матвиенко В.В., Шведский М.С., Вагина Д.А. Влияние гипоксии на сурфактантную систему легких. Медико-физиологические проблемы экологии человека. Ульяновск: УлГУ; 2021: 224–226.
16. Bouzas V., Haller T., Hobi N., Felder E., Pastoriza-Santos I., Pérez-Gil J. Nontoxic impact of PEG-coated gold nanospheres on functional pulmonary surfactant-secreting alveolar type II cells. Nanotoxicology. 2014: 813.
17. Crystal R.G., Randell S.Y., Engelhardt J.F. Airway epithelial cells current concepts and challenges. Proc. Amer. Thorac. Soc. 2008; 5 (5): 772–776.
18. Сапаров К.А., Нурмухан Г.С., Султанова А.Ж. Морфологические аспекты респираторного отдела легких при долговременной гипоксической гипоксии. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015; 12: 677–780

Поступила в редакцию 23.12.2022; принята 26.01.2023.

#### Авторский коллектив

**Матвиенко Виктор Васильевич** – кандидат биологических наук, доцент кафедры гистологии с эмбриологией, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; e-mail: Matvienko-51@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4540-2153>.

**Абдумаликова Инобат Абдусаттаровна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии, ГОУ ВПО Кыргызско-Российский Славянский университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина. 720040, Республика Кыргызстан, г. Бишкек, ул. Киевская, 44; e-mail: speleolog53@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0529-3300>.

**Шидаков Юсуф Хаджи-Махмудович** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории экспериментального моделирования патологических процессов, ГОУ ВПО Кыргызско-Российский Славянский университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина. 720040, Республика Кыргызстан, г. Бишкек, ул. Киевская, 44; e-mail: ychidakov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5882-844x>.

**Маргарян Артур Ванушович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; e-mail: vanic13@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3497-8157>.

**Захарчук Ольга Викторовна** – преподаватель кафедры гистологии с эмбриологией, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; e-mail: kirnmld@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1002-3535>.

**Истомина Ольга Фридриховна** – кандидат биологических наук, доцент кафедры гистологии с эмбриологией, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; e-mail: bulchenko\_o@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5923-309x>.

**Шидин Владимир Александрович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры гистологии с эмбриологией, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; e-mail: vshidin@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1396-5381>.

**Тулекеев Тохтогазы Иманалиевич** – доктор медицинских наук, профессор, проректор по учебной и научной работе, учреждение «Салымбеков Университет». 720032, Республика Кыргызстан, г. Бишкек, ул. Фучика, 3; e-mail: \_t\_tulekeev@salymbekovl.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8426-3454>.

#### Образец цитирования

Матвиенко В.В., Абдумаликова И.А., Шидаков Ю.Х.-М., Маргарян А.В., Захарчук О.В., Истомина О.Ф., Шидин В.А., Тулекеев Т.М. Ремоделирование компонентов азрогематического барьера легких в условиях высокогорья. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 1: 114–124. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-1-114-124.

## REMODELING OF THE AERO-HEMATIC LUNG BARRIER COMPONENTS UNDER HIGH ALTITUDES

V.V. Matvienko<sup>1</sup>, I.A. Abdumalikova<sup>2</sup>, Yu.Kh.-M. Shidakov<sup>2</sup>, A.V. Margaryan<sup>1</sup>,  
O.V. Zakharchuk<sup>1</sup>, O.F. Istomina<sup>1</sup>, V.A. Shidin<sup>1</sup>, T.M. Tulekeev<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Tyumen, Russia;

<sup>2</sup> Kyrgyz Russian Slavic University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin,  
Bishkek, Republic of Kyrgyzstan;

<sup>3</sup> Salymbekov University, Bishkek, Republic of Kyrgyzstan

*The aim of the study is to examine structural and ultrastructural aero-hematic barrier (AHB) changes in rats during adaptation to high-altitude hypoxia.*

*Materials and Methods.* The experiments were carried out on 60 sexually mature outbred laboratory male rats weighing 140–160 g at high altitude (3200 m above sea level). The authors followed Mayer's hematoxylin and eosin staining protocol, and used transmission and scanning electron microscopy on the 7<sup>th</sup>, 15<sup>th</sup> and 30<sup>th</sup> days of the animals' life in the mountains. Statistical data processing was carried out using Statistica 6.0 (USA) and StatTech v. 2.8.4 (Russia) and Student's t-test. Differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

*Results.* At early stages of high-altitude adaptation, dystrophic changes in the epithelial layer of lung capillaries, hypertrophy and hyperplasia of histiocytes, fibroblasts and lipofibroblasts were noted. The authors also revealed proliferation of type II alveolocytes, thickening of the interalveolar septa (IAS) and cytoplasmic processes of endotheliocytes, destruction of type II alveolocytes (apocrine method, with the release of surfactant into the alveoli lumen), multivesicular lamellar bodies in the cytoplasm of type II alveolocytes; interstitial edema with transudate in the alveoli lumen. In later periods, surfactant system activity decreases due to a reduced release of osmiophilic lamellated corpuscles (OLC) into the alveoli lumen. The main AHB components are next to control data, while the IAS thickness exceeds the norm. In the alveoli wall, the number of fibroblasts increases, causing an increase in the number of Kohn's pores and providing collateral breathing.

*Conclusion.* The study of AHB components in experimental animals at different periods of high-altitude adaptation revealed dystrophic processes of AHB in IAS, compensated by type I alveolocytes and proliferation of type II alveolocytes, confirming the adaptive mechanisms of ultrastructural alteration of all epithelial and endothelial components of the pulmonary alveoli.

**Key words:** high-altitude hypoxia, surfactant, air-blood barrier, interalveolar septum, basement membrane.

### Author contributions

Research concept and design: Matvienko V.V., Zakharchuk O.V.

Data collection and processing: Matvienko V.V., Abdumalikova I.A., Shidin V.A.

Statistical data processing: Zakharchuk O.V., Margaryan A.V., Istomina O.F., Tulekeev T.M.

Data analysis and interpretation: Shidakov Yu.Kh.-M., Matvienko V.V.

Text writing and editing: Shidakov Yu.Kh.-M., Matvienko V.V.

### References

1. Aydaraliev A.A., Arabaeva A.I., Shatmanova E.K. Ustoychivoe razvitiye gornykh regionov Kyrgyzstana [Sustainable development of mountainous regions of Kyrgyzstan]. *Zdravookhraneniye Kyrgyzstana*. 2021; 1: 3–12 (in Russian).
2. Shidakov Yu.Kh.-M., Balykin M.V., Karkobotov Kh.D. *Gornaya mikroangiologiya* [Mountain microangiology]. Bishkek; 2019. 172 (in Russian).
3. Matvienko V.V., Tulekeev T.M., Matvienko O.V., Shvedskiy M.S. Morfofunktsional'nye izmeneniya sosudistogo rusla legkikh v usloviyakh vysokogor'ya [Morphofunctional changes in the vascular lung bed at high altitudes]. *Vestnik fizicheskoy kul'tury i sporta*. Bishkek. 2019; 2: 99–102 (in Russian).
4. Ivanov K.P. Sovremennye meditsinskie problemy mikrotsirkulyatsii i gipoksicheskogo sindroma [Modern medical problems of microcirculation and hypoxic syndrome]. *Vestnik RAMN*. 2014; 1-2: 57–63 (in Russian).

5. Belov G.V. Surfactantnaya sistema legkikh v usloviyakh gornogo klimata [Surfactant lung system in mountain climate]. *Meditsina Kyrgyzstana*. 2014; 5: 19–23 (in Russian).
6. Brill' G.E., Chesnokova N.P., Ponukalina E.V. Mekhanizmy kompensatsii i adaptatsii k gipoksii [Mechanisms of compensation and adaptation to hypoxia]. *Nauchnoe obozrenie. Meditsinskie nauki*. 2017; 2: 55–57 (in Russian).
7. Nizamutdinova R.R. Vliyanie neblagopriyatnykh faktorov okruzhayushchey sredy na surfaktantnuyu sistemu legkikh i vozmozhnosti ee spontannogo vosstanovleniya [Influence of adverse environmental factors on the surfactant lung system and possibility of its spontaneous recovery]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2008; 1: 133–136 (in Russian).
8. Lopez-Rodriguez E. Structure-function relationships in pulmonary surfactant membranes: from biophysics to therapy. *Biochim. Biophys. Acta*. 2014; 6 (6): 1568–1585.
9. Nematova R.I. The Introduction of the Laryngeal Mask Airway for Surfactant Administration in Neonates with Respiratory Distress in Azerbaijan. *Eurasian Journal of Clinical Sciences*. 2019; 1 (1): 63–67.
10. Shidakov Yu.Kh.-M., Abdumalikova I.A., Matvienko V.V. Ul'trastrukturnye izmeneniya mikrotsirkulyatornogo rusla i parenkhimy legkikh pri fizicheskikh nagruzkakh v usloviyakh vysokogor'ya [Ultrastructural changes in the lung microvasculature and parenchyma on exertion at high altitudes]. *Vestnik KRSU*. 2016; 7: 191–193 (in Russian).
11. Shakhbanov R.K., Asadulaeva M.N., Alieva S.N., Alimkhanova A.A. Razvitie i funktsional'noe znachenie sistemy legochnogo surfaktanta [Development and functional significance of the pulmonary surfactant system]. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Meditsina*. 2021; 4: 321–331 (in Russian).
12. Ghosh M.C. Insulin-like growth factor-I stimulates differentiation of ATII cells to ATI-like cells through activation of Wnt. *Am J Physiol Lung Cell Mol. Physiol*. 2013; 5 (5): 222–228.
13. Gazdhar A. Targeted gene transfer of hepatocyte growth factor to alveolar type II epithelial cells reduces lung fibrosis in rats. *Hum Gene Ther*. 2013; 24 (24): 105–116.
14. Polishchuk V.V. *Funktsii i deystvie surfaktanta* [Surfactant: Functions and action]. Barnaul: Altayskiy gosudarstvennyy universitet; 2022: 665–666 (in Russian).
15. Matvienko V.V., Shvedskiy M.S., Vagina D.A. Vliyanie gipoksii na surfaktantnuyu sistemu legkikh. *Mediko-fiziologicheskie problemy ekologii cheloveka* [Effect of hypoxia on surfactant lung system. Medico-physiological problems of human ecology]. Ul'yanovsk: UIGU; 2021: 224–226 (in Russian).
16. Bouzas V., Haller T., Hobi N., Felder E., Pastoriza-Santos I., Pérez-Gil J. Nontoxic impact of PEG-coated gold nanospheres on functional pulmonary surfactant-secreting alveolar type II cells. *Nanotoxicology*. 2014: 813.
17. Crystal R.G., Randell S.Y., Engelhardt J.F. Airway epithelial cells current concepts and challenges. *Proc. Amer. Thorac. Soc*. 2008; 5 (5): 772–776.
18. Saparov K.A., Nurmukhan G.S., Sultanova A.Zh. Morfologicheskie aspekty respiratornogo otdela legkikh pri dolgovremennoy gipoksicheskoy gipoksii [Morphological aspects of the respiratory lung section in long-term hypoxic hypoxia]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2015; 12: 677–780 (in Russian).

Received December 23, 2022; accepted January 26, 2023.

#### Information about the authors

**Matvienko Viktor Vasil'evich**, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Histology with Embryology, Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya St., 54; e-mail: Matvienko-51@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4540-2153>.

**Abdumalikova Inobat Abdusattarovna**, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Pathological Physiology, Kyrgyz Russian Slavic University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin. 720040, Republic of Kyrgyzstan, Bishkek, Kievskaya St., 44; e-mail: [speleolog53@mail.ru](mailto:speleolog53@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0529-3300>.

**Shidakov Yusuf Khadzhi-Makhmudovich**, Candidate of Sciences (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Experimental Modeling of Pathological Processes, Kyrgyz Russian Slavic University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin. 720040, Republic of Kyrgyzstan, Bishkek, Kievskaya St., 44; e-mail: [ychidakov@mail.ru](mailto:ychidakov@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5882-844x>.

**Margaryan Artur Vanushovich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Topographic Anatomy and Operative Surgery, Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya St., 54; e-mail: vanic13@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3497-8157>.

**Zakharchuk Ol'ga Viktorovna**, Lecturer, Chair of Histology with Embryology, Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya St., 54; e-mail: kirmld@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1002-3535>.

**Istomina Ol'ga Fridrikhovna**, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Histology with Embryology, Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya St., 54; e-mail: bulchenko\_o@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5923-309x>.

**Shidin Vladimir Aleksandrovich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Histology with Embryology, Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya St., 54; e-mail: vshidin@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1396-5381>.

**Tulekeev Tokhtogazy Imanalievich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Vice-Rector for Academic and Scientific Affairs, Salymbekov University. 720032, Republic of Kyrgyzstan, Bishkek, Fuchik St., 3; e-mail: \_t\_tulekeev@salymbekovl.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8426-3454>.

#### For citation

Matvienko V.V., Abdumalikova I.A., Shidakov Yu.Kh.-M., Margaryan A.V., Zakharchuk O.V., Istomina O.F., Shidin V.A., Tulekeev T.M. Remodelirovanie komponentov aerogematicheskogo bar'era legkikh v usloviyakh vysokogor'ya [Remodeling of the aero-hematic lung barrier components under high altitudes]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2023; 1: 114–124. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-1-114-124 (in Russian).

УДК 616.9:616-092.6

DOI 10.34014/2227-1848-2023-1-125-136

## ПРИМЕНЕНИЕ ИНТЕРВАЛЬНОЙ ГИПОКСИТЕРАПИИ В РЕЖИМЕ ГИПОКСИ-ГИПЕРОКСИИ В РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

А.Б. Иванов, И.Х. Борукаева, З.Х. Абазова, И.А. Мисирова,  
Л.К. Бижоева, Д.Р. Лигидова

ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова»,  
г. Нальчик, Россия

*Цель исследования – раскрыть основные патогенетические механизмы эффективности нормобарической интервальной гипокситерапии в режиме гипоксии-гипероксии в реабилитации больных после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19.*

*Материалы и методы.* Гипоксическая смесь с различным содержанием кислорода генерировалась при помощи установки для гипокситерапии «Гипо-Окси» фирмы Oxyterra (Россия). Гипоксические периоды чередовались с гипероксическими (30 % O<sub>2</sub>). Больным для определения индивидуальной чувствительности к гипоксии проводился гипоксический тест, по результатам которого подбирались оптимальное содержание кислорода в гипоксической смеси, длительность гипоксических воздействий и количество процедур. Определялись показатели функциональной системы дыхания и кислородных режимов организма, перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы, показатели конденсата выдыхаемого воздуха, коагуляционной системы. Статистическая обработка проводилась в соответствии с правилами математической статистики с использованием программ Microsoft Excel и Statistica 6.0 for Windows. При проведении параметрического анализа использовался парный и непарный t-критерий Стьюдента. Все численные данные представлялись в виде среднего арифметического значения и стандартной ошибки среднего ( $M \pm m$ ). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

*Результаты.* Интервальная гипокситерапия в режиме гипоксии-гипероксии оказалась эффективным способом реабилитации больных после перенесенной коронавирусной инфекции средней степени тяжести. После гипокситерапии отмечалось уменьшение респираторной, циркуляторной, гемической и тканевой гипоксии, улучшение показателей прооксидантной и антиоксидантной систем. Гипокситерапия оказала нормализующее действие на систему гемостаза: увеличилось ( $p < 0,05$ ) содержание тромбоцитов в крови (было снижено до курса гипокситерапии), активированное частичное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение, содержание антитромбина III. Об уменьшении риска тромбообразования свидетельствовало снижение протромбинового индекса, содержания фибриногена и D-димера в сыворотке крови.

*Выводы.* Проведенные исследования доказали высокую эффективность использования интервальной гипокситерапии в режиме гипоксии-гипероксии в реабилитации больных после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19.

**Ключевые слова:** интервальная нормобарическая гипокситерапия, коронавирусная инфекция COVID-19, режим гипоксии-гипероксии, прооксидантная и антиоксидантная системы, коагуляционная система.

**Введение.** Коронавирусная инфекция COVID-19, стихийно ворвавшись в нашу жизнь, приобрела масштабы пандемии. Не имея ясных представлений о патогенетических механизмах развития этой инфекции, врачи столкнулись с проблемой терапии больных [1–3]. Постоянно меняющиеся рекомендации по лечению больных с коронавирусной

инфекцией свидетельствовали о том, что лечение носило эмпирический характер и рекомендации обновлялись по мере получения новых сведений о патогенезе болезни [4–6, 7]. Однако после лечения коронавирусной инфекции COVID-19 у больных сохранялись различные нарушения функции органов и систем, требующие врачебного вмешательства

для дальнейшего восстановления [8–10, 11–13]. Все это привело к необходимости поиска эффективных немедикаментозных методов реабилитации больных после перенесенной коронавирусной инфекции.

Многие годы нормобарическая интервальная гипокситерапия (ИГТ) применялась для лечения и реабилитации больных с различными хроническими заболеваниями [14–16], так как при действии гипоксии активизируются адаптационные механизмы, приводящие к улучшению состояния больных. Это стало основанием для применения гипокситерапии в целях восстановления организма после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19, так как правильно проведенная гипокситерапия запускает саногенетические механизмы, направленные на адаптацию к гипоксии и приводящие к повышению устойчивости организма [17, 18].

В последние годы были созданы аппараты для гипокситерапии, позволяющие чередовать гипоксические интервалы с гипероксическими, – появился новый режим гипокситерапии. В связи с этим возникла необходимость выявления эффективности гипокситерапии в реабилитации больных после перенесенной коронавирусной инфекции в режиме гипоксии-гипероксии (ИГГТ), при котором гипоксическое воздействие чередуется с периодами вдыхания гипероксической смеси с 30 % O<sub>2</sub>. Важно отметить, что в гипероксическом интервале, несмотря на ингаляционный способ введения кислорода, концентрация O<sub>2</sub> невысокая и не вызывает повреждающего действия на бронхолегочную систему.

**Цель исследования.** Выявить патогенетические механизмы эффективности нормобарической интервальной гипокситерапии в режиме гипоксии-гипероксии в реабилитации больных после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19.

**Материалы и методы.** На базе ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова» было обследовано 155 больных после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19. Признаков пневмонии при КТ-исследовании выявлено не было. Основную группу составили лица муж-

ского пола 45–59 лет (n=95), перенесшие коронавирусную инфекцию средней степени тяжести и прошедшие нормобарическую интервальную гипокситерапию в режиме гипоксии-гипероксии, при котором 5-минутные интервалы гипокситерапии чередовались с 5-минутными интервалами гипероксии с 30 % O<sub>2</sub>. Контрольная группа была представлена 60 пациентами, которые прошли стандартную реабилитацию после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 без интервальной гипокситерапии.

Показатели кислородного обеспечения организма рассчитывались по методике А.З. Колчинской. Встроенный в гипоксикатор пульсоксиметр определял насыщение артериальной крови кислородом (S<sub>a</sub>O<sub>2</sub>) и частоту сердечных сокращений (ЧСС). Для сбора конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ) использовался аппарат ECoScreen фирмы Jaeger (Германия); для определения активности лактатдегидрогеназы, концентрации общих липидов и белков в конденсате – аппарат UNICO 280X фирмы Spectro Quest (США). Показатель pH КВВ определялся на аппарате pH-011МП (pH-0,14) (Россия). Определение поверхностного натяжения конденсата проводилось по методу Х.Б. Хаконова [19].

Для оценки перекисного окисления липидов определялся уровень малонового диальдегида в сыворотке крови по методике В.Б. Гаврилова. Определение активности глутатионпероксидазы в эритроцитах крови проводилось спектрофотометрическим методом с применением реактива Элмана (5,5'-дитиобис-2-нитробензойная кислота – ДТНБК). Определение активности супероксиддисмутазы (СОД) в сыворотке крови осуществлялось методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест-систем (BCM Diagnostics, США). Исследование D-димера проводилось методом иммунотурбидиметрии (ACL TOP 750, Instrumentation Laboratory, США). Определение протромбинового (тромбопластинового) времени осуществлялось по времени рекальцификации плазмы с добавлением тканевого тромбопластина. МНО рассчитывалось по формуле  $INR (МНО) = PO^{ISI}$ , где ПО = протромбиновое время пациента /

нормальное среднее протромбиновое время, ISI – международный индекс чувствительности. Принцип метода определения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) состоит в определении времени свертывания декальцинированной плазмы после добавления к ней каолин-кефалин-кальциевой смеси. Для оценки содержания фибриногена в крови использовались метод детекции бокового светорассеяния и определение процента по конечной точке. Определение антитромбина III проводилось колориметрическим методом на анализаторе автоматическом CS-5100 Sysmex (Япония). Определение СРБ крови и в конденсате выдыхаемого воздуха осуществлялось методом иммунотурбидиметрии на биохимическом анализаторе Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Швейцария). Содержание цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) в крови и в конденсате выдыхаемого воздуха устанавливалось посредством электрохемилюминесцентного иммуноанализа на автоматическом анализаторе Cobas e 601 фирмы Roche (Швейцария).

Гипоксическая смесь с различным содержанием кислорода генерировалась при помощи установки для гипокситерапии «Гипо-Окси» (Oxyterra, Россия). Больным для определения индивидуальной чувствительности к гипоксии проводился гипоксический тест, по результатам которого подбиралось оптимальное содержание кислорода в гипоксической смеси, длительность гипоксических воздействий и количество процедур. Все исследования проводились только после получения личного согласия больных и в соответствии с этическими принципами (протокол этической экспертизы биоэтического комитета Управления Роспотребнадзора по Кабардино-Балкарской Республике № 14/18 от 12.11.2021).

Статистическая обработка результатов

проводилась в соответствии с правилами математической статистики с использованием программ Microsoft Excel и Statistica 6.0 for Windows. При проведении параметрического анализа использовался парный и непарный t-критерий Стьюдента. Все численные данные представлялись в виде среднего арифметического значения и стандартной ошибки среднего ( $M \pm m$ ). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$  [20].

**Результаты и обсуждение.** Интервальная гипокситерапия способствовала улучшению кислородного обеспечения организма: отмечалось достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение дыхательного объема на фоне снижения частоты дыхания, в результате чего повысилась экономичность дыхания. Улучшение кровообращения проявлялось в увеличении ударного объема сердца и снижении ЧСС в результате повышения сократительной способности миокарда при адаптации к гипоксии. Эти изменения привели к улучшению вентиляционно-перфузионных отношений и повышению сатурации артериальной крови.

В результате адаптации к гипоксии после интервальной гипокситерапии содержание гемоглобина в крови возросло на  $6,74 \pm 0,14$  %. У части больных прирост содержания гемоглобина в крови после 15 сеансов гипокситерапии доходил до  $16,82 \pm 0,31$  г/л. Повышение содержания гемоглобина, кислородной емкости крови и насыщения артериальной крови кислородом привело к возрастанию содержания кислорода в артериальной крови у больных в среднем на  $11,86 \pm 0,12$  %. Эти изменения обусловили повышение скорости и интенсивности потребления кислорода и уменьшение вторичной тканевой гипоксии после перенесенной инфекции COVID-19. В контрольной группе статистически значимых изменений выявлено не было (табл. 1).

Таблица 1

Table 1

**Показатели кислородного обеспечения организма  
у пациентов с перенесенной коронавирусной инфекцией COVID-19**

**Oxygen level in post-COVID-19 patients**

| Показатель<br>Parameter                            | Экспериментальная группа<br>Experimental group (n=95) |                          | Контрольная группа<br>Control group (n=60) |                                            |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
|                                                    | До ИГГТ<br>Before IHNT                                | После ИГГТ<br>After IHNT | До реабилитации<br>Before rehabilitation   | После реабилитации<br>After rehabilitation |
| МОД, мл/мин<br>RMV, ml/min                         | 5342,8±101,83                                         | 5963,6±154,61**          | 5421,5±84,33                               | 5501,3±97,31                               |
| ЧД, в 1 мин<br>BR, in 1 min                        | 21,83±1,07                                            | 17,34±1,02*              | 20,54±1,04                                 | 18,53±0,42                                 |
| АВ, мл/мин<br>AV, ml/min                           | 4252,72±102,74                                        | 4652,72±114,42*          | 4372,55±92,86                              | 4392,71±123,7                              |
| МОК, мл/мин<br>CO, ml/min                          | 5146,41±37,63                                         | 5295,36±43,81*           | 5167,36±34,46                              | 5185,42±39,5                               |
| ЧСС, в 1 мин<br>HR, /1 min                         | 80,63±1,77                                            | 74,73±1,45*              | 81,51±1,21                                 | 77,32±2,53                                 |
| УО, мл<br>SV, ml                                   | 62,74±2,42                                            | 71,90±2,65*              | 63,25±1,02                                 | 64,11±1,08                                 |
| Нв, г/л<br>BHb, g/l                                | 138,73±1,31                                           | 142,74±1,48*             | 132,77±1,83                                | 134,46±1,87                                |
| КЕК, мл/л<br>BOC, ml/l                             | 185,67±1,82                                           | 191,20±2,07*             | 180,56±2,25                                | 184,04±2,35                                |
| S <sub>a</sub> O <sub>2</sub> , %                  | 97,07±1,02                                            | 98,64±1,85               | 96,12±1,06                                 | 98,04±0,51                                 |
| C <sub>a</sub> O <sub>2</sub> , мл/л<br>ABOC, ml/l | 167,06±2,21                                           | 173,52±2,33*             | 166,13±2,33                                | 169,37±2,64                                |
| ПО <sub>2</sub> , мл/мин<br>OUR, ml/min            | 230,16±2,33                                           | 240,46±2,64**            | 228,26±3,26                                | 231,57±3,74                                |

**Примечание.** Различия достоверны по сравнению с данными до гипокситерапии и лечения: \*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$ .

МОД – минутный объем дыхания, ЧД – частота дыхания, АВ – альвеолярная вентиляция, МОК – минутный объем крови, ЧСС – частота сердечных сокращений, УО – ударный объем сердца, Нв – содержание гемоглобина в крови, КЕК – кислородная емкость крови, S<sub>a</sub>O<sub>2</sub> – насыщение артериальной крови кислородом, C<sub>a</sub>O<sub>2</sub> – содержание кислорода в артериальной крови, ПО<sub>2</sub> – скорость потребления кислорода.

**Note.** \* – the differences are significant compared to the data before hypoxic therapy ( $p \leq 0.05$ ), \*\* – the differences are significant compared to the data before hypoxic therapy ( $p \leq 0.01$ ).

ИНТ – interval hypoxic hyperoxic treatment, RMV – respiratory minute volume, BR – breathing rate, AV – alveolar ventilation, CO – cardiac output, HR – heart rate, SV – stroke volume, BHb – blood hemoglobin content, BOC – blood oxygen capacity, S<sub>a</sub>O<sub>2</sub> – arterial oxygen saturation, ABOC – arterial blood oxygen content, OUR – oxygen uptake rate.

Увеличение скорости потребления кислорода и возрастание артериовенозной разницы по кислороду привели к улучшению клеточных механизмов утилизации кислорода и уменьшению вторичной тканевой гипоксии.

Гипокситерапия значительно повысила активность антиоксидантной системы на фоне снижения окислительного стресса. Концентрация малонового диальдегида достоверно ( $p < 0,05$ ) уменьшилась на  $14,72 \pm 1,08$  мкмоль/л,

что свидетельствовало о снижении интенсивности свободнорадикального повреждения клеточных структур. Достоверное ( $p<0,05$ ) возрастание активности глутатионпероксидазы на  $17,22\pm0,13$  мкмоль/г Hb/мин и супе-

роксиддисмутазы на  $1,01\pm0,01$  ед. акт./г Hb доказывало повышение активности ферментов антиоксидантной системы. Изменения в контрольной группе были недостоверными (табл. 2).

Таблица 2

Table 2

**Состояние прооксидантной и антиоксидантной систем  
у пациентов с перенесенной коронавирусной инфекцией COVID-19**

**Pro-oxidant and antioxidant systems in post-COVID-19 patients**

| Показатель<br>Parameter                                                                         | Экспериментальная группа<br>Experimental group (n=95) |                          | Контрольная группа<br>Control group (n=60) |                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
|                                                                                                 | До ИГТТ<br>Before IHNT                                | После ИГТТ<br>After IHNT | До реабилитации<br>Before rehabilitation   | После реабилитации<br>After rehabilitation |
| Малоновый диальдегид,<br>мкмоль/л<br>Malondialdehyde, $\mu\text{mol/l}$                         | $105,35\pm4,04$                                       | $90,63\pm2,57^{**}$      | $108,43\pm3,63$                            | $105,32\pm3,48$                            |
| Глутатионпероксидаза,<br>мкмоль/г Hb/мин<br>Glutathione peroxidase,<br>$\mu\text{mol/g Hb/min}$ | $52,42\pm3,62$                                        | $69,64\pm3,86^{**}$      | $54,42\pm3,32$                             | $55,35\pm3,67$                             |
| Супероксиддисмутаза,<br>ед. акт./г Hb<br>Superoxide dismutase,<br>unit/g Hb                     | $2,74\pm0,22$                                         | $3,75\pm0,26^{**}$       | $2,72\pm0,15$                              | $2,78\pm0,13$                              |

**Примечание.** Различия достоверны по сравнению с данными до гипокситерапии и лечения: \*  $p\leq0,05$ ; \*\*  $p\leq0,01$ .

**Note.** \* – the differences are significant compared to the data before hypoxic therapy ( $p\leq0.05$ ), \*\* – the differences are significant compared to the data before hypoxic therapy ( $p\leq0.01$ ).

Таким образом, в результате адаптации к гипоксии отмечалось повышение активности антиоксидантной системы и угнетение прооксидантной системы, что привело к улучшению клинического состояния больных и уменьшению проявлений постковидного синдрома.

После интервальной гипокситерапии достоверно ( $p<0,05$ ) увеличился объем конденсата – до  $2,17\pm0,01$  мл за 10 мин. Достоверное ( $p<0,05$ ) уменьшение поверхностного натяжения конденсата после гипокситерапии до  $59,63\pm1,57$  дин/см привело к снижению вязкости бронхоальвеолярного секрета, что улуч-

шило дренажную функцию бронхиального дерева у больных после перенесенной инфекции.

Об уменьшении анаэробных процессов в результате улучшения кислородного обеспечения организма свидетельствовало достоверное ( $p<0,05$ ) снижение активности лактатдегидрогеназы в конденсате до  $7,02\pm0,02$ . Выявленные изменения сказались на стабилизации клеточных мембран, в результате чего достоверно снизилось содержание общих белков и липидов в КВВ. Об уменьшении воспалительных процессов в легочной ткани говорило снижение СРБ в конденсате (табл. 3).

Таблица 3

Table 3

**Показатели конденсата выдыхаемого воздуха  
у пациентов с перенесенной коронавирусной инфекцией COVID-19**

**Exhaled air condensate in post-COVID-19 patients**

| Показатель<br>Parameter                                       | Экспериментальная группа<br>Experimental group (n=95) |                          | Контрольная группа<br>Control group (n=60) |                                            |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
|                                                               | До ИГГТ<br>Before IHNT                                | После ИГГТ<br>After IHNT | До реабилитации<br>Before rehabilitation   | После реабилитации<br>After rehabilitation |
| Объем за 10 мин, мл<br>10-minute volume, ml                   | 1,77±0,11                                             | 2,17±0,15*               | 1,67±0,10                                  | 1,69±0,11                                  |
| Поверхностное натяжение,<br>дин/см<br>Surface tension, dyn/cm | 68,32±2,58                                            | 59,63±2,27*              | 69,54±2,21                                 | 68,21±1,83                                 |
| Активность ЛДГ, ккат/л<br>LDH activity, kcat/l                | 0,39±0,03                                             | 0,30±0,02*               | 0,40±0,02                                  | 0,39±0,02                                  |
| pH                                                            | 6,44±0,15                                             | 7,02±0,17*               | 6,42±0,13                                  | 6,43±0,11                                  |
| Общий белок, г/л<br>Total protein, g/l                        | 4,15±0,44                                             | 2,73±0,35*               | 4,05±0,29                                  | 4,01±0,25                                  |
| Общие липиды, г/л<br>Total lipids, g/l                        | 3,64±0,41                                             | 2,43±0,26*               | 3,25±0,15                                  | 3,23±0,11                                  |
| СРБ, мг/л<br>C-reactive protein, mg/l                         | 9,35±0,99                                             | 6,01±0,84*               | 9,21±0,53                                  | 9,12±0,41                                  |

**Примечание.** Различия достоверны по сравнению с данными до гипокситерапии и лечения: \*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$ .

**Note.** \* – the differences are significant compared to the data before hypoxic therapy and treatment ( $p \leq 0.05$ ), \*\* – the differences are significant compared to the data before hypoxic therapy and treatment ( $p \leq 0.01$ ).

После проведения гипокситерапии в конденсате выдыхаемого воздуха статистически значимо ( $p < 0,05$ ) снизилось содержание провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) и повысилось содержание про-

тивовоспалительных интерлейкинов (IL-4 и IL-10), что привело к нормализации иммунного ответа больных, который оставался повышенным даже в период реконвалесценции (табл. 4).

Таблица 4

Table 4

**Содержание цитокинов в конденсате выдыхаемого воздуха  
у пациентов с перенесенной коронавирусной инфекцией COVID-19, pg/ml**

**Cytokines in exhaled air condensate in post-COVID-19 patients**

| Показатель<br>Parameter | Экспериментальная группа<br>Experimental group (n=95) |                          | Контрольная группа<br>Control group (n=60) |                                            |
|-------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
|                         | До ИГГТ<br>Before IHNT                                | После ИГГТ<br>After IHNT | До реабилитации<br>Before rehabilitation   | После реабилитации<br>After rehabilitation |
| IL-1 $\beta$            | 4,7±0,42                                              | 3,45±0,31*               | 4,9±0,24                                   | 4,82±0,18                                  |
| IL-2                    | 5,51±0,45                                             | 4,03±0,32*               | 5,73±0,25                                  | 5,54±0,24                                  |

| Показатель<br>Parameter | Экспериментальная группа<br>Experimental group (n=95) |                          | Контрольная группа<br>Control group (n=60) |                                            |
|-------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
|                         | До ИГГТ<br>Before IHNT                                | После ИГГТ<br>After IHNT | До реабилитации<br>Before rehabilitation   | После реабилитации<br>After rehabilitation |
| IL-4                    | 2,55±0,43                                             | 4,12±0,36*               | 3,62±0,27                                  | 3,84±0,22                                  |
| IL-6                    | 9,11±0,61                                             | 7,04±0,56*               | 9,13±0,52                                  | 9,03±0,35                                  |
| IL-8                    | 6,25±0,33                                             | 5,27±0,25*               | 6,34±0,19                                  | 6,52±0,56                                  |
| IL-10                   | 4,18±0,15                                             | 6,52±0,27*               | 4,37±0,13                                  | 4,44±0,18                                  |
| TNF- $\alpha$           | 8,65±0,81                                             | 6,24±0,54*               | 8,71±0,39                                  | 8,52±0,56                                  |

**Примечание.** \* – различия достоверны по сравнению с данными до гипокситерапии и лечения при  $p \leq 0,05$ .

**Note.** \* – the differences are significant compared to the data before hypoxic therapy and treatment ( $p \leq 0.05$ ).

Гипокситерапия привела к улучшению морфофункционального состояния бронхолегочной системы, в результате чего нормализовались механизмы влагообразования в бронхах, улучшились механизмы утилизации кислорода на уровне тканей. Это способствовало снижению вторичной тканевой гипоксии, что нашло отражение в уменьшении активности лактатдегидрогеназы и увеличении pH конденсата.

У больных после перенесенной коронавирусной инфекции сохранялись изменения системы гемостаза, свидетельствующие о повы-

шенном риске тромбообразования. Гипокситерапия оказала нормализующее действие на систему гемостаза: достоверно ( $p < 0,05$ ) увеличилось содержание тромбоцитов в крови (было снижено до курса гипокситерапии), активированное частичное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение, содержание антитромбина III. Об уменьшении риска тромбообразования свидетельствовало снижение протромбинового индекса, содержания фибриногена и D-димера в сыворотке крови (табл. 5).

Таблица 5

Table 5

### Показатели коагулограммы у пациентов с перенесенной коронавирусной инфекцией COVID-19

#### Coagulation parameters in post-COVID-19 patients

| Показатель<br>Parameter                                                 | Экспериментальная группа<br>Experimental group (n=95) |                          | Контрольная группа<br>Control group (n=60) |                                            |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
|                                                                         | До ИГГТ<br>Before IHNT                                | После ИГГТ<br>After IHNT | До реабилитации<br>Before rehabilitation   | После реабилитации<br>After rehabilitation |
| Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$<br>Platelets, $\times 10^9/\text{l}$ | 171,85±10,33                                          | 215,53±13,57*            | 175,41±5,03                                | 181,32±7,11                                |
| АЧТВ, с<br>APPT, s                                                      | 20,44±1,37                                            | 25,74±1,84*              | 20,34±1,86                                 | 21,15±1,06                                 |
| Протромбиновый<br>индекс по Квику, %<br>Quick's value, %                | 138,85±5,14                                           | 125,66±4,06*             | 141,35±3,32                                | 139,61±2,72                                |

| Показатель<br>Parameter                   | Экспериментальная группа<br>Experimental group (n=95) |                         | Контрольная группа<br>Control group (n=60) |                                            |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
|                                           | До ИГТТ<br>Before ИНТ                                 | После ИГТТ<br>After ИНТ | До реабилитации<br>Before rehabilitation   | После реабилитации<br>After rehabilitation |
| МНО<br>INR                                | 0,64±0,04                                             | 0,81±0,06*              | 0,65±0,02                                  | 0,68±0,05                                  |
| Фибриноген, г/л<br>Fibrinogen, g/l        | 15,27±1,81                                            | 9,86±1,09*              | 16,12±1,06                                 | 15,98±0,82                                 |
| Тромбиновое время, с<br>Thrombin time, s  | 12,06±0,88                                            | 15,72±1,24*             | 11,42±0,12                                 | 13,62±0,11                                 |
| D-димер, мг/л<br>D-dimer, mg/L            | 2,08±0,17                                             | 1,55±0,13*              | 2,14±0,11                                  | 2,02±0,07                                  |
| Антитромбин III, %<br>Antithrombin III, % | 73,4±3,64                                             | 86,8±4,33*              | 65,41±3,14                                 | 68,18±5,15                                 |

**Примечание.** \* – различия достоверны по сравнению с данными до гипокситерапии и лечения при  $p \leq 0,05$ .

**Note.** \* – the differences are significant compared to the data before hypoxic therapy and treatment ( $p \leq 0.05$ ). APPT – activated partial thromboplastin time, INR – international normalized ratio.

Статистически значимое ( $p < 0,05$ ) снижение основного белка «ответа острой фазы» – СРБ, активности лактатдегидрогеназы, интерлейкинов в крови и в конденсате выдыхаемого воздуха и увеличение pH конденсата свидетельствовало о стихании воспалительного процесса в легочной ткани. После интервальной гипокситерапии отмечалось достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение содержания провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) и повышение противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10) в крови, что также подтверждало повышение противовоспалительной защиты и ослабление воспалительного процесса.

**Заключение.** Проведенные исследования доказали высокую эффективность использования интервальной гипокситерапии в восстановительном лечении больных после перене-

сенной коронавирусной инфекции средней степени тяжести. Активация компенсаторных механизмов адаптации к гипоксии привела к уменьшению гипоксических проявлений. В результате улучшения вентиляционных и диффузионных показателей уменьшилась респираторная гипоксия; нормализация систолического и минутного объемов сердца привела к снижению гемодинамической гипоксии, а повышение скорости и интенсивности потребления кислорода способствовало уменьшению вторичной тканевой гипоксии. Вышеперечисленные изменения привели к нормализации морфофункционального состояния бронхолегочной системы, в результате чего улучшилось клиническое состояние больных после перенесенной коронавирусной инфекции средней степени тяжести.

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

#### Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Иванов А.Б., Борукаева И.Х.

Участие в исследовании, обработка материала: Борукаева И.Х., Абазова З.Х., Мисирова И.А., Бижоева Л.К., Лигидова Д.Р.

Статистическая обработка данных: Абазова З.Х., Мисирова И.А., Бижоева Л.К., Лигидова Д.Р.

Анализ и интерпретация данных: Иванов А.Б., Борукаева И.Х., Абазова З.Х.

Написание и редактирование текста: Иванов А.Б., Борукаева И.Х.

**Литература**

1. Беремукова М.А. COVID-19: этиология, патогенез, лечение. Вопросы науки и образования. 2020; 36: 23–25.
2. Петрищев Н.Н., Халено О.В., Вавиленкова Ю.А., Власов Т.Д. COVID-19 и сосудистые нарушения (обзор литературы). Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020; 19 (3): 90–98.
3. Баклаушев В.П., Кулемзин С.В., Горчаков А.А., Лесняк В.Н., Юсубалиева Г.М., Сотникова А.Г. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение. Клиническая практика. 2020; 11 (1): 7–20.
4. Borukaeva I.Kh., Abazova Z.Kh., Temirzhanova F.Kh., Yusupova M.M. COVID-19: observations on standard treatment algorithms. Medical Immunology (Russia). 2021; 23 (4): 909–914. DOI: 10.15789/1563-0625-COO-2265.
5. Ньёматзода О., Гаилов А.Д., Калмыков Е.Л., Баратов А.К. COVID-19-ассоциированный артериальный тромбоз. Вестник Авиценны. 2021; 1: 85–94.
6. Старишинова А.А., Кушнарева Е.Е., Малков А.М. Новая коронавирусная инфекция: особенности клинического течения, возможности диагностики, лечения и профилактики инфекции у взрослых и детей. Вопросы современной педиатрии. 2020; 19: 123–131. DOI: 10.15690/vsp.v19i2.2105.
7. Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Рябикова Е.В. Нарушение гемостаза при коронавирусной инфекции. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2021; 2 (2): 6–15. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-6-15.
8. Sriwijitalai W., Wiwanitkit V. Hearing loss and COVID-19: a note. Am J Otolaryngol. 2020; 41: 102473.
9. Абдурахимов А.Х., Хегай Л.Н., Юсупова Ш.К. COVID-19 и его осложнения. Re-health journal. 2021; 4: 61–65.
10. Cheng Y.Y., Chen C.M., Huang W.C. Rehabilitation programs for patients with CoronaVirus Disease 2019: consensus statements of Taiwan Academy of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. J Formos Med Assoc. 2020; 1: 1452.
11. Михайлова А.Д., Власова И.В., Симонян А.С. Оценка эффективности реабилитационных мероприятий у пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2 (COVID-19)). Медицина труда и промышленная экология. 2020; 11: 830–833. DOI: 10.31089/1026-9428-2020-60-11-830-833.
12. O'Sullivan J.M., Gonagle D.M., Ward S.E. Endothelial cells orchestrate COVID-19 coagulopathy. Lancet Haematol. 2020; 7 (8): e553–e555.
13. Huertas A., Montani D., Savale L. Endothelial cell dysfunction: a major player in SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? Eur Respir J. 2020; 56 (1): 2001634.
14. Борукаева И.Х., Абазова З.Х., Шхагумов К.Ю., Темиржанова Ф.Х., Ашагре С.М., Рагимбайова М.Р. Патофизиологические механизмы эффективности интервальной гипокситерапии и энтеральной оксигенотерапии в лечении больных гипертонической болезнью. Российский кардиологический журнал. 2021; 26 (S6): 17.
15. Борукаева И.Х., Абазова З.Х., Иванов А.Б., Шхагумов К.Ю. Интервальная гипокситерапия и энтеральная оксигенотерапия в реабилитации пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2019; 2: 27–32.
16. Родионов Е.О. Использование интервальной гипокситерапии при медицинской реабилитации пациентов с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19). Современная организация лекарственного обеспечения. 2021; 1: 77–80.
17. Jain I., Zazzeron L., Mootha V. Hypoxia as a therapy for mitochondrial disease. Science. 2016; 352 (6281): 54–61.
18. Тришкин Д.В., Крюков Е.В., Фролов Д.В. Физическая реабилитация пациентов с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19) в стационаре. Военно-медицинский журнал. 2020; 9: 13–19.
19. Директор Л.Б., Зайченко В.М., Майков И.Л. Усовершенствованный метод лежащей капли для определения поверхностного натяжения жидкостей. Теплофизика высоких температур. 2010; 48 (2): 193–197.
20. Золотов И.А. Методологические основы статистического исследования в области здравоохранения. Медицинская статистика и оргметодработа в учреждениях здравоохранения. 2013; 2: 14–17.

Поступила в редакцию 24.11.2022; принята 16.12.2022.

**Авторский коллектив**

**Иванов Анатолий Беталович** – доктор биологических наук, профессор кафедры нормальной и патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова». 360000, Россия, г. Нальчик, ул. Чернышевского, 173; e-mail: abivanov@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1995-167X>.

**Борукаева Ирина Хасанбиевна** – доктор медицинских наук, и.о. заведующего кафедрой нормальной и патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова». 360000, Россия, г. Нальчик, ул. Чернышевского, 173; e-mail: irborukaeva@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1180-228X>.

**Абазова Залина Хасановна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной и патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова». 360000, Россия, г. Нальчик, ул. Чернышевского, 173; e-mail: zalina.abazova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2827-5068>.

**Мисирова Индира Алиевна** – аспирантка кафедры нормальной и патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова». 360000, Россия, г. Нальчик, ул. Чернышевского, 173; e-mail: misirovaindira@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9351-315X>.

**Бижоева Лиана Казбековна** – студентка медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова». 360000, Россия, г. Нальчик, ул. Чернышевского, 173; e-mail: liana\_bizhоеva@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1858-2374>.

**Лигидова Диана Рамазановна** – студентка Института стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова». 360000, Россия, г. Нальчик, ул. Чернышевского, 173; e-mail: zalina.abazova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8916-3206>.

**Образец цитирования**

Иванов А.Б., Борукаева И.Х., Абазова З.Х., Мисирова И.А., Бижоева Л.К., Лигидова Д.Р. Применение интервальной гипокситерапии в режиме гипоксии-гипероксии в реабилитации больных после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 1: 125–136. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-1-125-136.

## INTERVAL HYPOXIC HYPEROXIC TREATMENT IN THE REHABILITATION OF POST-COVID-19 PATIENTS

A.B. Ivanov, I.Kh. Borukaeva, Z.Kh. Abazova, I.A. Misirova, L.K. Bizhоеva, D.R. Ligidova

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

*The aim of the study is to reveal the main pathogenetic mechanisms of the effectiveness of interval hypoxic hyperoxic treatment in the rehabilitation of post-COVID-19 patients.*

*Materials and Methods. Hypo-Oxy, hypoxic therapy device produced by Oxyterra (Russia) was used to generate a hypoxic mixture with different oxygen content. Hypoxic periods followed the hyperoxic ones (30 % O<sub>2</sub>). To determine individual sensitivity to hypoxia, patients underwent a hypoxic test, the results of which were used to select the optimal oxygen content in the hypoxic mixture, the duration of hypoxic effects and the number of sessions. The authors determined the parameters of the functional respiratory system, oxygen regimen, lipid peroxidation, antioxidant system, exhaled air condensate and coagulation system. Statistical processing was carried out in accordance with the rules of mathematical statistics using Microsoft Excel and Statistica 6.0 for Windows. When conducting parametric analysis, paired and unpaired Student's t-tests were used. All numerical data were presented as the arithmetic mean and standard error of the mean (M±m). Differences were considered statistically significant at p<0.05.*

*Results. Interval hypoxic hyperoxic treatment has proven to be an effective way to rehabilitate post-COVID-19 patients (medium severity). After hypoxic therapy, there was a decrease in respiratory, circulatory, hemic and tissue hypoxia, and an improvement in the parameters of the prooxidant and antioxidant systems. Hypoxic therapy had a normalizing effect on the hemostasis system: platelet count in the blood increased (p<0.05) (it was low before hypoxic therapy). Activated partial thromboplastin time, international normalized ratio, and antithrombin III content also increased. Prothrombin index, fibrinogen and D-dimer content in the blood serum showed a decreased risk of thrombosis.*

*Conclusion. The conducted studies have proven the high efficiency of interval hypoxic hyperoxic treatment in the rehabilitation of post-COVID-19 patients.*

**Key words:** *interval normobaric hypoxic therapy, COVID-19, hypoxic hyperoxic treatment, prooxidant and antioxidant systems, coagulation system.*

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

### Author contributions

Research concept and design: Ivanov A.B., Borukaeva I.Kh.

Participation in the research study, data processing: Borukaeva I.Kh., Abazova Z.Kh., Misirova I.A., Bizhoeva L.K., Ligidova D.R.

Statistical data processing: Abazova Z.Kh., Misirova I.A., Bizhoeva L.K., Ligidova D.R.

Data analysis and interpretation: Ivanov A.B., Borukaeva I.Kh., Abazova Z.Kh.

Text writing and editing: Ivanov A.B., Borukaeva I.Kh.

### References

1. Beremukova M.A. COVID-19: etiologiya, patogenez, lechenie [COVID-19: Etiology, pathogenesis, treatment]. *Voprosy nauki i obrazovaniya*. 2020; 36: 23–25 (in Russian).
2. Petrishchev N.N., Khalepo O.V., Vavlenkova Yu.A., Vlasov T.D. COVID-19 i sosudistye narusheniya (obzor literatury) [COVID-19 and vascular disorders (literature review)]. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2020; 19 (3): 90–98 (in Russian).
3. Baklaushev V.P., Kulemzin S.V., Gorchakov A.A., Lesnyak V.N., Yusubalieva G.M., Sotnikova A.G. COVID-19. Etiologiya, patogenez, diagnostika i lechenie [COVID-19. Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment]. *Klinicheskaya praktika*. 2020; 11 (1): 7–20 (in Russian).
4. Borukaeva I.Kh., Abazova Z.Kh., Temirzhanova F.Kh., Yusupova M.M. COVID-19: observations on standard treatment algorithms. *Medical Immunology (Russia)*. 2021; 23 (4): 909–914. DOI: 10.15789/1563-0625-COO-2265.
5. Ne'matzoda O., Gaibov A.D., Kalmykov E.L., Baratov A.K. COVID-19-assotsirovanny arterial'nyy tromboz [COVID-19-associated arterial thrombosis]. *Vestnik Avitsenny*. 2021; 1: 85–94 (in Russian).
6. Starshinova A.A., Kushnareva E.E., Malkov A.M. Novaya koronavirusnaya infektsiya: osobennosti klinicheskogo techeniya, vozmozhnosti diagnostiki, lecheniya i profilaktiki infektsii u vzroslykh i detey [New coronavirus infection: Features of clinical course, capabilities of diagnostics, treatment and prevention in adults and children]. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2020; 19: 123–131. DOI: 10.15690/vsp.v19i2.2105 (in Russian).
7. Shatokhin Yu.V., Snezhko I.V., Ryabikina E.V. Narushenie gemostaza pri koronavirusnoy infektsii [Violation of hemostasis in coronavirus infection]. *Yuzhno-Rossiyskiy zhurnal terapevticheskoy praktiki*. 2021; 2 (2): 6–15. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-6-15 (in Russian).
8. Sriwijitalai W., Wiwanitkit V. Hearing loss and COVID-19: a note. *Am J Otolaryngol*. 2020; 41: 102473.
9. Abdurakhimov A.Kh., Kheday L.N., Yusupova Sh.K. COVID-19 i ego oslozhneniya [COVID-19 and its complications]. *Re-health journal*. 2021; 4: 61–65 (in Russian).
10. Cheng Y.Y., Chen C.M., Huang W.C. Rehabilitation programs for patients with CoronaVirus Disease 2019: consensus statements of Taiwan Academy of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *J Formos Med Assoc*. 2020; 1: 1452.
11. Mikhaylova A.D., Vlasova I.V., Simonyan A.S. Otsenka effektivnosti reabilitatsionnykh meropriyatiy u patsientov posle perenesennoy novoy koronavirusnoy infektsii (SARS-COV-2 (COVID-19)) [Evaluation of the effectiveness of rehabilitation measures in post-COVID-19 patients (SARS-COV-2 (COVID-19))]. *Medsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2020; 11: 830–833. DOI: 10.31089/1026-9428-2020-60-11-830-833 (in Russian).
12. O'Sullivan J.M., Gonagle D.M., Ward S.E. Endothelial cells orchestrate COVID-19 coagulopathy. *Lancet Haematol*. 2020; 7 (8): e553–e555.
13. Huertas A., Montani D., Savale L. Endothelial cell dysfunction: a major player in SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? *Eur Respir J*. 2020; 56 (1): 2001634.
14. Borukaeva I.Kh., Abazova Z.Kh., Shkhagumov K.Yu., Temirzhanova F.Kh., Ashagre S.M., Ragimbayova M.R. Patofiziologicheskie mekhanizmy effektivnosti interval'noy gipoksiterapii i enteral'noy oksigenatsii [Pathophysiological mechanisms of effectiveness of interval hypoxotherapy and enteral oxygenation]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2023; 1: 123–135.

- genoterapii v lechenii bol'nykh gipertonicheskoy bolezniyu [Pathophysiological effectiveness mechanisms of interval hypoxic therapy and enteral oxygen therapy in the treatment of patients with hypertension]. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2021; 26 (S6): 17 (in Russian).
15. Borukaeva I.Kh., Abazova Z.Kh., Ivanov A.B., Shkhagumov K.Yu. Interval'naya gipoksiterapiya i enteral'naya oksigenoterapiya v reabilitatsii patsientov s khronicheskoy obstruktivnoy bolezniyu legkikh [Interval hypoxic therapy and enteral oxygen therapy in the rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury*. 2019; 2: 27–32 (in Russian).
  16. Rodionov E.O. Ispol'zovanie interval'noy gipoksiterapii pri meditsinskoy reabilitatsii patsientov s novoy koronavirusnoy infektsiei SARS-COV-2 (COVID-19) [The use of interval hypoxic therapy in medical rehabilitation of patients with novel coronavirus infection SARS-COV-2 (COVID-19)]. *Sovremennaya organizatsiya lekarstvennogo obespecheniya*. 2021; 1: 77–80 (in Russian).
  17. Jain I., Zazzeron L., Mootha V. Hypoxia as a therapy for mitochondrial disease. *Science*. 2016; 352 (6281): 54–61.
  18. Trishkin D.V., Kryukov E.V., Frolov D.V. Fizicheskaya reabilitatsiya patsientov s novoy koronavirusnoy infektsiei SARS-CoV-2 (COVID-19) v statsionare [Physical rehabilitation of patients with novel coronavirus infection SARS-CoV-2 (COVID-19) in hospital]. *Voenno-meditsinskiy zhurnal*. 2020; 9: 13–19 (in Russian).
  19. Direktor L.B., Zaychenko V.M., Maykov I.L. Uovershenstvovannyi metod lezhashchey kapli dlya opredeleniya poverkhnostnogo natyazheniya zhidkostey [An improved sessile drop method for determining the surface tension of liquids]. *Teplofizika vysokikh temperatur*. 2010; 48 (2): 193–197 (in Russian).
  20. Zolotov I.A. Metodologicheskie osnovy statisticheskogo issledovaniya v oblasti zdravookhraneniya [Methodological foundations of statistical research in the field of health care]. *Meditsinskaya statistika i orgmetodrabota v uchrezhdeniyakh zdravookhraneniya*. 2013; 2: 14–17 (in Russian).

Received November 24, 2022; accepted December 16, 2022.

#### Information about the authors

**Ivanov Anatoliy Betalovich**, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Chair of Normal and Pathological Physiology, Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov. 360000, Russia, Nalchik, Chernyshevsky St., 173; e-mail: abivanov@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1995-167X>.

**Borukaeva Irina Khasanbievna**, Doctor of Sciences (Medicine), Head of the Chair of Normal and Pathological Physiology, Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov. 360000, Russia, Nalchik, Chernyshevsky St., 173; e-mail: irborukaeva@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1180-228X>.

**Abazova Zalina Khasanovna**, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Normal and Pathological Physiology, Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov. 360000, Russia, Nalchik, Chernyshevsky St., 173; e-mail: zalina.abazova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2827-5068>.

**Misirova Indira Alievna**, Postgraduate Student, Chair of Normal and Pathological Physiology, Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov. 360000, Russia, Nalchik, Chernyshevsky St., 173; e-mail: misirovaindira@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9351-315X>.

**Bizhoeva Liana Kazbekovna**, Student, Medical Department, Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov. 360000, Russia, Nalchik, Chernyshevsky St., 173; e-mail: liana\_bizhoeva@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1858-2374>.

**Ligidova Diana Ramazanovna**, Student, Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery, Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov. 360000, Russia, Nalchik, Chernyshevsky St., 173; e-mail: zalina.abazova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8916-3206>.

#### For citation

Ivanov A.B., Borukaeva I.Kh., Abazova Z.Kh., Misirova I.A., Bizhoeva L.K., Ligidova D.R. Primenenie interval'noy gipoksiterapii v rezhime gipoksi-giperoksii v reabilitatsii bol'nykh posle perenesennoy koronavirusnoy infektsii COVID-19 [Interval hypoxic hyperoxic treatment in the rehabilitation of post-COVID-19 patients]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2023; 1: 125–136. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-1-125-136 (in Russian).

УДК 616.831.31-005.4-092.913:618.33  
DOI 10.34014/2227-1848-2023-1-137-144

## ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ НЕЙРОНОВ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС С ЧАСТИЧНОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ

Е.И. Бонь, Н.Е. Максимович, С.М. Зиматкин, О.Б. Островская,  
В.Ю. Смирнов, М.А. Носович, К.А. Храповицкая

УО «Гродненский государственный медицинский университет»,  
г. Гродно, Республика Беларусь

*Ультраструктурные характеристики органелл нейронов являются значимыми показателями степени повреждения головного мозга при ишемическом воздействии, что обуславливает потребность в исследовании изменений ультраструктуры нейронов головного мозга.*

*Цель. Изучить характер нарушений нейронов головного мозга при его частичной ишемии на ультраструктурном уровне на экспериментальной модели.*

*Материалы и методы. В группу исследования вошли 12 самцов крыс массой  $260 \pm 20$  г, контрольную группу составили 6 ложно оперированных крыс аналогичного пола и веса. Частичную ишемию головного мозга (ЧИГМ) моделировали путем перевязки общей сонной артерии справа. Взятие материала осуществляли через 1 ч после операции.*

*Результаты. При исследовании установлено, что размеры и форма митохондрий нейронов теменной коры и гиппокампа крыс с ЧИГМ не имели отличий по сравнению с контрольной группой ( $p > 0,05$ ), за исключением меньшего количества крист на единицу площади в митохондриях нейронов теменной коры (на 18 %,  $p < 0,05$ ).*

*Размеры и форма комплекса Гольджи и лизосом в группах также не отличались. Однако в цитоплазме нейронов теменной коры и гиппокампа крыс с ЧИГМ отмечалось увеличение количества свободных рибосом – на 58 % и 54 % соответственно ( $p < 0,05$ ).*

*Коэффициент отношения связанных и свободных рибосом у крыс контрольной группы уменьшился от 3,4 до 0,8 в теменной коре ( $p < 0,05$ ) и от 2,33 до 0,7 в гиппокампе ( $p < 0,05$ ).*

*Выводы. В целом ультраструктура нейронов при ЧИГМ аналогична таковой в контрольной группе, что может быть обусловлено компенсацией кровотока по виллизиевому кругу. Увеличение количества свободных рибосом является признаком нарушения биосинтеза белка в нейронах, а уменьшение количества крист митохондрий нейронов в теменной коре указывает на возникновение энергодифицита.*

**Ключевые слова:** нейроны, теменная кора, гиппокамп, ишемия.

**Введение.** При ишемии головного мозга (ИГМ) развивается цепь патогенетических нарушений в его структурах, к которым относится энергодифицит, что приводит к формированию клеточной патологии из-за изменений гомеостаза, активности ферментов, целостности мембран и работы энергетических насосов. В условиях ИГМ нарушаются преимущественно механизмы синаптической передачи, что способствует нарушению ауторегуляции местного кровотока, развитию спазма сосудов, усилению агрегации тромбоцитов и развитию внутрисосудистого стаза, усугубляя гипоксию и усиливая энергодифицит. Помимо этого, наблюдаются изменения в работе ферментов, в т.ч. натрий-калиевой АТФазы, что в

свою очередь приводит к дисбалансу ионов и отеку головного мозга [1–4].

Ультраструктурные характеристики органелл нейронов являются значимыми показателями степени повреждения головного мозга при ишемическом воздействии, что обуславливает потребность в исследовании изменений ультраструктуры нейронов головного мозга.

Согласно имеющимся данным, при ИГМ в цитоплазме нейронов наблюдается набухание митохондрий и разрушение их крист, расширение цистерн эндоплазматической сети и комплекса Гольджи, увеличение количества свободных рибосом, образующих обширные скопления в цитоплазме. Увеличивается общее количество лизосом, а также их размеры.

Однако отсутствуют данные о степени выраженности данных нарушений в зависимости от вида ишемического повреждения и степени его тяжести [5–12].

В наших предыдущих гистологических исследованиях в модели частичной ишемии установлено увеличение количества гиперхромных нейронов. Обнаружен неврологический дефицит при использовании теста «открытое поле» [3].

В связи с этим представляет интерес электронно-микроскопическое исследование нейронов при частичной ишемии для изучения ультраструктурных основ выявленных изменений.

**Цель исследования.** Изучить характер нарушений нейронов головного мозга на ультраструктурном уровне при частичной ишемии головного мозга на экспериментальной модели.

**Материалы и методы.** Эксперименты выполнены на 12 самцах беспородных белых крыс массой  $260 \pm 20$  г с соблюдением требований Директивы Европейского парламента и Совета Европейского союза о защите животных, использующихся для научных целей (№ 2010/63/EU от 22.09.2010).

В исследованиях использовалась модель частичной ишемии головного мозга (ЧИГМ). Моделирование ЧИГМ осуществлялось путем перевязки общей сонной артерии справа в условиях внутривенного тиопенталового наркоза (40–50 мг/кг). Взятие материала проводилось через 1 ч после операции [3].

Контрольную группу составили 6 ложно оперированных крыс аналогичного пола и веса.

Электронно-микроскопические исследования выполнялись в теменной коре и гиппокампе головного мозга крыс.

Сразу после декапитации и быстрого извлечения головного мозга лезвием вырезались участки теменной коры и гиппокампа и помещались в 1 % осмиевый фиксатор на буфере Миллони (рН=7,4) на 2 ч при 4 °С. Далее срезы промывались в смеси буфера Миллони (20 мл) и сахарозы (900 мг), обезживались в спиртах возрастающей концентрации, смеси спирта и ацетона, чистом ацетоне; проводились через смесь смол (аралдит М + аралдит Н + дибутилфталат + ДМР-30) и ацетона и

заклю­ча­лись в смесь смол.

Полутонкие срезы (толщиной около 350 нм) изготавливались на ультрамикротоме MT-7000 (RMC, США), окрашивались метиленовым синим, из них вырезались лезвием необходимые для изучения участки внутреннего пирамидного слоя теменной коры и пирамидного слоя поля СА1 гиппокампа. Полученные препараты изучались под электронным микроскопом JEM-1011 (JEOL, Япония), фотографировались цифровой камерой Olympus MegaView III (Olympus Soft Imaging Solutions, Германия).

Морфометрия ультраструктур проводилась с помощью программы для обработки изображения Image Warp (Bit Flow, США), для чего обводились курсором на мониторе компьютера митохондрии, комплекс Гольджи, гранулярная эндоплазматическая сеть, рибосомы и лизосомы. Измерялось количество на единицу площади, размеры и форма органелл, количество связанных с эндоплазматической сетью субъединиц рибосом.

Для предотвращения систематической ошибки измерений образцы головного мозга животных контрольной и опытной групп изучались в одинаковых условиях.

В результате исследований были получены количественные непрерывные данные. Так как в эксперименте использовались малые выборки, которые имели ненормальное распределение, анализ проводился методами непараметрической статистики с помощью лицензионной компьютерной программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft. Inc., США). Данные представлены в виде Me (LQ; UQ), где Me – медиана, LQ – значение нижнего квартиля; UQ – значение верхнего квартиля. Различия между группами считались достоверными при  $p < 0,05$  (тест Крускала – Уоллиса с поправкой Бонферрони).

**Результаты и обсуждение.** При электронно-микроскопическом исследовании установлено, что размеры и форма митохондрий нейронов теменной коры и гиппокампа у крыс опытной и контрольной групп не различаются ( $p > 0,05$ ), за исключением количества крист на единицу площади в митохондриях нейронов теменной коры, которое у крыс опытной группы меньше на 18 % ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Таблица 1

Table 1

**Показатели ультрамикроскопической морфометрии органелл нейронов теменной коры и гиппокампа крыс с частичной церебральной ишемией**

**Parameters of ultramicroscopic morphometry of neuron organelles in parietal cortex and hippocampus of rats with partial cerebral ischemia**

| Показатель<br>Parameter    |                                                                                                    | Теменная кора<br>Parietal cortex |                   | Гиппокамп<br>Hippocampus |                   |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------|--------------------------|-------------------|
|                            |                                                                                                    | Контроль<br>Control              | ЧИГМ<br>PCI       | Контроль<br>Control      | ЧИГМ<br>PCI       |
| Митохондрии / Mitochondria | Количество на единицу площади<br>Quantity per unit area                                            | 1,8 (1,7; 2,2)                   | 1,9 (1,6; 2,3)    | 2,1 (1,7; 2,2)           | 2,2 (1,6; 2,4)    |
|                            | Площадь, мкм <sup>2</sup><br>Area, μm <sup>2</sup>                                                 | 0,26 (0,17; 0,37)                | 0,27 (0,18; 0,33) | 0,21 (0,17; 0,26)        | 0,22 (0,18; 0,25) |
|                            | Форм-фактор, ед.<br>Form factor, unit                                                              | 0,63 (0,61; 0,72)                | 0,69 (0,60; 0,75) | 0,71 (0,60; 0,75)*       | 0,76 (0,66; 0,78) |
|                            | Фактор элонгации, ед.<br>Elongation factor, units                                                  | 3,8 (3,5; 4,1)                   | 3,7 (3,5; 4,1)    | 2,1 (1,9; 2,5)           | 2,0 (1,9; 2,2)    |
|                            | Количество крист на единицу площади митохондрии<br>Number of cristae per unit area of mitochondria | 76 (71; 82)                      | 62 (58; 67)*      | 62 (59; 72)              | 68 (60; 78)       |
|                            | Длина крист, мкм<br>Cristae length, μm                                                             | 12 (10; 15)                      | 10 (9; 12)        | 13 (12; 18)              | 13 (10; 15)       |
| Рибосомы / Ribosome        | Количество на единицу площади, из них:<br>Number of ribosomes per unit area, including             | 20,9 (19,3; 22,7)                | 22,3 (19,1; 24,2) | 20,0 (18,1; 22,8)        | 21,6 (18,8; 23,9) |
|                            | свободных<br>free ribosomes, μm <sup>2</sup>                                                       | 4,7 (4,1; 5,8)                   | 12,5 (11,2; 13,0) | 6,0 (4,8; 7,3)           | 12,8 (11,4; 13,4) |
|                            | связанных<br>fixed ribosomes, μm <sup>2</sup>                                                      | 16,2 (15,2; 16,9)                | 9,8 (7,9; 11,2)   | 14,0 (13,3; 15,5)        | 8,8 (7,4; 10,5)   |
|                            | Коэффициент отношения связанных и свободных рибосом<br>Ratio of fixed and free ribosomes           | 3,4                              | 0,8*              | 2,3                      | 0,7*              |
| Лизосомы / Lysosomes       | Количество на единицу площади<br>Number per unit area                                              | 0,4 (0,3; 0,5)                   | 0,4 (0,3; 0,6)    | 0,5 (0,4; 0,6)           | 0,5 (0,4; 0,6)    |
|                            | Площадь, мкм <sup>2</sup><br>Area, μm <sup>2</sup>                                                 | 0,02 (0,01; 0,03)                | 0,02 (0,01; 0,03) | 0,03 (0,02; 0,04)        | 0,02 (0,01; 0,02) |

**Примечание.** \* – статистически значимые различия по сравнению с контролем (p<0,05).

**Note.** \* – the differences are statistically significant compared to control (p<0.05).

Размеры и форма комплекса Гольджи и лизосом в опытной и контрольной группах также не различались. Однако в цитоплазме нейронов теменной коры и гиппокампа крыс с ЧИГМ отмечалось увеличение количества субъединиц рибосом – на 58 % и 54 % соответственно ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о распаде цистерн гранулярной эндоплазматической сети при ЧИГМ.

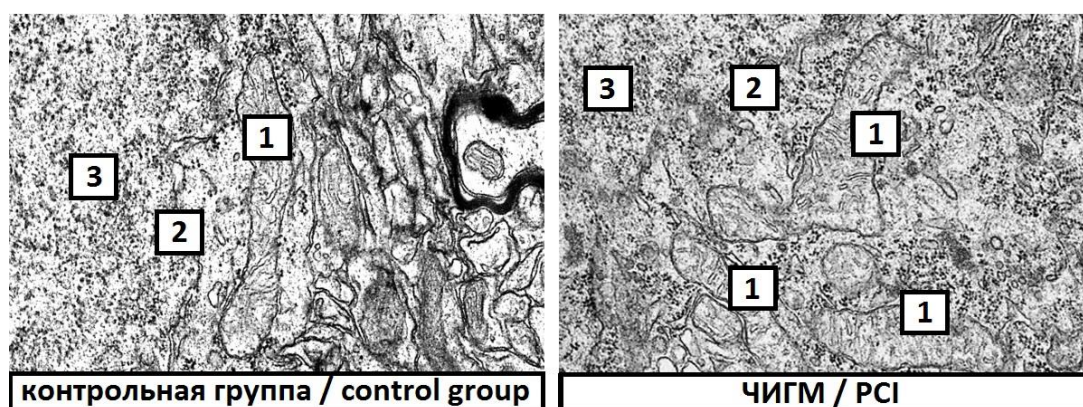
Коэффициент отношения связанных и свободных рибосом у крыс контрольной группы уменьшился от 3,4 до 0,8 в теменной коре ( $p < 0,05$ ) и от 2,33 до 0,7 в гиппокампе ( $p < 0,05$ ).

Согласно данным литературы, при ишемии головного мозга происходит ряд типовых нарушений ультраструктуры нейронов, которые проявляются набуханием митохондрий и

деструкцией цистерн эндоплазматической сети и комплекса Гольджи [1, 2, 7]. При ЧИГМ подобные нарушения заключаются в преобладании свободных рибосом и деструкции крист в теменной коре (как более чувствительной к недостатку кислорода).

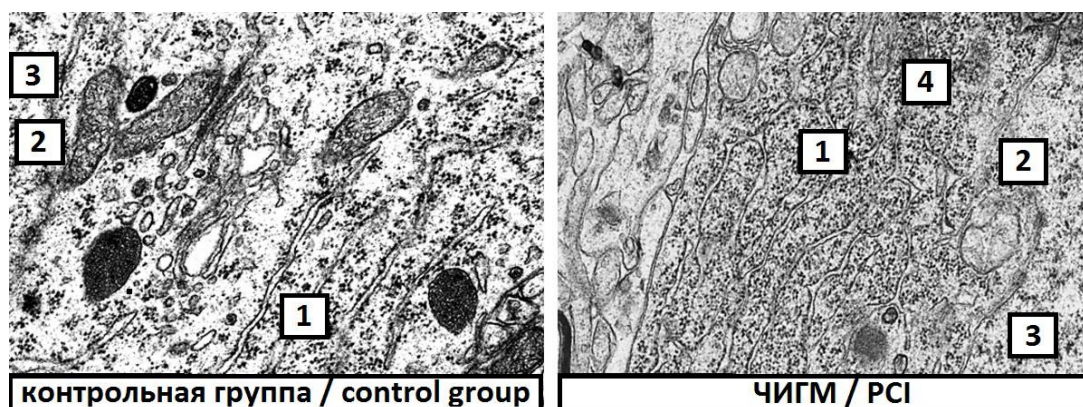
Размеры и форма митохондрий у крыс с ЧИГМ и крыс контрольной группы не различались, за исключением количества крист на единицу площади митохондрий нейронов теменной коры, которое у крыс опытной группы было меньше (рис. 1).

Однако в цитоплазме нейронов теменной коры и гиппокампа крыс с ЧИГМ отмечалось большее количество свободных рибосом (рис. 2).



**Рис. 1.** Митохондрии нейронов теменной коры мозга крыс: 1 – митохондрии, 2 – ядерная оболочка, 3 – ядро. Электронограмма,  $\times 50\ 000$

**Fig. 1.** Mitochondria of rat parietal cortex neurons. 1 – mitochondria, 2 – nuclear envelope, 3 – nucleus. Electronogram,  $\times 50\ 000$

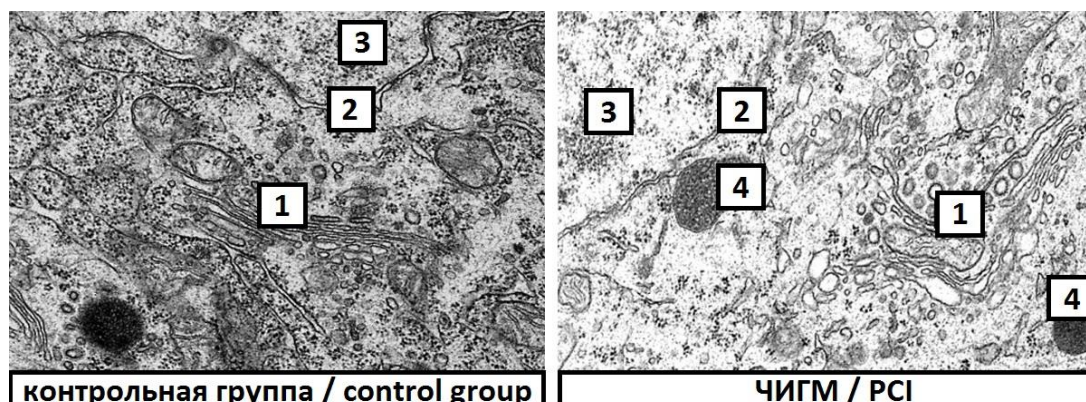


**Рис. 2.** Гранулярная эндоплазматическая сеть нейронов теменной коры мозга крыс: 1 – гранулярная эндоплазматическая сеть, 2 – ядерная оболочка, 3 – ядро, 4 – свободные рибосомы. Электронограмма,  $\times 50\ 000$

**Fig. 2.** Granular endoplasmic reticulum of neurons in the parietal cortex of rat brain. 1 – granular endoplasmic reticulum, 2 – nuclear envelope, 3 – nucleus, 4 – free ribosomes. Electronogram,  $\times 50\ 000$

Среднее количество и размеры лизосом, а также комплексов Гольджи в опытной группе

не отличались от таковых в группе контроля (рис. 3).



**Рис. 3.** Комплекс Гольджи нейронов теменной коры мозга крыс: 1 – комплекс Гольджи, 2 – ядерная оболочка, 3 – ядро, 4 – лизосомы. Электронограмма,  $\times 50\,000$

**Fig. 3.** Golgi complex of neurons in the parietal cortex of rat brain. 1 – Golgi complex, 2 – nuclear envelope, 3 – nucleus, 4 – lysosomes. Electronogram,  $\times 50\,000$

**Заключение.** Таким образом, ультраструктура нейронов при частичной ишемии головного мозга в целом аналогична таковой в контрольной группе, что может быть обусловлено компенсацией кровотока по виллизиевому кругу. Однако имеющее место уменьшение количества крист на единицу площади

митохондрий нейронов в теменной коре указывает на возникновение энергодефицита в данной области головного мозга как более чувствительной к недостатку кислорода, что может быть основой для прежде выявленных гистологических и неврологических изменений.

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

#### Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Максимович Н.Е., Бонь Е.И.

Участие в исследовании, обработка материала: Максимович Н.Е., Бонь Е.И., Зиматкин С.М., Островская О.Б.

Статистическая обработка данных: Смирнов В.Ю.

Анализ и интерпретация данных: Максимович Н.Е., Бонь Е.И., Зиматкин С.М., Островская О.Б.

Написание и редактирование текста: Максимович Н.Е., Бонь Е.И., Храповицкая К.А., Носович М.А.

#### Литература

1. Snider B.J., Gottron F.J., Choi D.W. Apoptosis and necrosis in cerebrovascular disease. *Ann N Y Acad Sci.* 1999; 893: 243–253.
2. Chopp M., Li Y. Apoptosis in focal cerebral ischemia. *J. Acta Neurochir Suppl (Wien).* 1996; 66: 21–26.
3. Максимович Н.Е., Бонь Е.И., Зиматкин С.М. Головной мозг крысы и его реакция на ишемию: монография. Гродно: ГрГМУ; 2020. 240.
4. Бонь Е.И., Зиматкин С.М. Темные нейроны мозга. *Морфология.* 2017; 6: 81–86.
5. Syed Suhail Andrabi, Suhel Parvez, Heena Tabassum. Ischemic stroke and mitochondria: mechanisms and targets. *Protoplasma.* 2020; 257: 335–343.
6. Mimi Wu, Xiaoping Gu, Zhengliang Ma. Mitochondrial quality control in cerebral ischemia-reperfusion injury. *Mol Neurobiol.* 2021; 58 (10): 5253–5271.

7. *Dirnagl U., Iadecola C., Moskowitz M.A.* Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci.* 1999; 22: 391–397.
8. *Семченко В.В.* Постаноксическая энцефалопатия. Омск; 1999. 448.
9. *Colbourne F., Sutherland G.R., Auer R.N.* Electron microscopic evidence against apoptosis as the mechanism of neuronal death in global ischemia. *J. Neurosci.* 1999; 19: 4200–4210.
10. *Бутин А.А.* Закономерности изменений сосудисто-капиллярной сети коры большого мозга в ответ на острую церебральную ишемию. *Омский научный вестник.* 2004; 26: 46–57.
11. *Nina J. Solenski, Charles G. diPierro, Patricia A. Trimmer, Aij-Li Kwan, Gregory A. Helms.* Ultrastructural changes of neuronal mitochondria after transient and permanent cerebral ischemia. *Stroke.* 2002; 33: 816–824.
12. *Zhi H., Niya N., Qiongxiu Zh., Seyed Esmaeil Kh.* Mitochondria as a therapeutic target for ischemic stroke. *Free Radic Biol Med.* 2020; 146: 45–58.

*Поступила в редакцию 02.11.2022; принята 21.12.2022.*

#### Авторский коллектив

**Бонь Елизавета Игоревна** – кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры патологической физиологии им. Д.А. Маслакова, УО «Гродненский государственный медицинский университет». 230009, Республика Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, 80; e-mail: [asphodela@list.ru](mailto:asphodela@list.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7189-0838>.

**Максимович Наталия Евгеньевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии им. Д.А. Маслакова, УО «Гродненский государственный медицинский университет». 230009, Республика Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, 80; e-mail: [mne@grsmu.by](mailto:mne@grsmu.by), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3181-9513>.

**Зиматкин Сергей Михайлович** – доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, УО «Гродненский государственный медицинский университет». 230009, Республика Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, 80; e-mail: [zimatkin@grsmu.by](mailto:zimatkin@grsmu.by), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5728-2588>.

**Островская Оксана Борисовна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии им. С.И. Гельберга, УО «Гродненский государственный медицинский университет». 230009, Республика Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, 80; e-mail: [astrowskaja@gmail.com](mailto:astrowskaja@gmail.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7189-0838>.

**Смирнов Виталий Юрьевич** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории, УО «Гродненский государственный медицинский университет». 230009, Республика Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, 80; e-mail: [vit\\_sm@mail.ru](mailto:vit_sm@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7189-0838>.

**Носович Мирослав Алексеевич** – студент, УО «Гродненский государственный медицинский университет». 230009, Республика Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, 80; e-mail: [miroslavnosovich@mail.ru](mailto:miroslavnosovich@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0090-7254>.

**Храповицкая Ксения Александровна** – студентка, УО «Гродненский государственный медицинский университет». 230009, Республика Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, 80; e-mail: [kсения1999pq@gmail.com](mailto:kсения1999pq@gmail.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7580-7915>.

#### Образец цитирования

*Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Зиматкин С.М., Островская О.Б., Смирнов В.Ю., Носович М.А., Храповицкая К.А.* Характеристика изменений ультраструктуры нейронов коры головного мозга крыс с частичной церебральной ишемией. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2023; 1: 137–144. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-1-137-144.

## CHANGES IN THE CEREBRAL CORTEX NEURON ULTRASTRUCTURE IN RATS WITH PARTIAL CEREBRAL ISCHEMIA

E.I. Bon', N.E. Maksimovich, S.M. Zimatkin, O.B. Ostrovskaya,  
V.Yu. Smirnov, M.A. Nosovich, K.A. Khrapovitskaya

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

*The ultrastructural characteristics of neuronal organelles are significant indicators of brain damage under ischemic exposure, which necessitates the study of changes in the ultrastructure of brain neurons.*

*The aim of the study was to examine the disorders of brain neurons under its partial ischemia at the ultrastructural level using an experimental model.*

*Materials and Methods.* The experimental group included 12 male rats weighing  $260 \pm 20$  g, the control group consisted of 6 falsely operated male rats of the same weight. Partial cerebral ischemia (PCI) was modeled by right common carotid artery ligation. The material was taken 1 hour after the operation.

*Results.* The study showed that the size and shape of the mitochondria of neurons of the parietal cortex and the hippocampus in PCI rats did not differ from those of the control group ( $p > 0.05$ ), except for a smaller number of cristae per unit area in the mitochondria of parietal cortex neurons (by 18 %,  $p < 0.05$ ).

*The size and shape of the Golgi complex and lysosomes did not differ in the groups either. However, there was an increase in the number of free ribosomes in the cytoplasm of neurons in the parietal cortex and hippocampus of PCI rats, by 58 % and 54 %, respectively ( $p < 0.05$ ).*

*The ratio of fixed and free ribosomes in control rats decreased from 3.4 to 0.8 in the parietal cortex ( $p < 0.05$ ) and from 2.33 to 0.7 in the hippocampus ( $p < 0.05$ ).*

*Conclusions.* In general, the neuron ultrastructure in PCI rats was similar to that in the control group, which might be due to blood flow compensation in the circle of Willis. An increase in the number of free ribosomes is a sign of deranged protein biosynthesis in neurons. A decrease in the number of mitochondrial cristae in neurons in the parietal cortex indicates energy deficiency.

**Key words:** neurons, parietal cortex, hippocampus, ischemia.

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

### Author contributions

Research concept and design: Maksimovich N.E., Bon' E.I.

Participation in the research study, data processing: Maksimovich N.E., Bon' E.I., Zimatkin S.M., Ostrovskaya O.B.

Statistical data processing: Smirnov V.Yu.

Data analysis and interpretation: Maksimovich N.E., Bon' E.I., Zimatkin S.M., Ostrovskaya O.B.

Text writing and editing: Maksimovich N.E., Bon' E.I., Khrapovitskaya K.A., Nosovich M.A.

### References

1. Snider B.J., Gottron F.J., Choi D.W. Apoptosis and necrosis in cerebrovascular disease. *Ann N Y Acad Sci.* 1999; 893: 243–253.
2. Chopp M., Li Y. Apoptosis in focal cerebral ischemia. *J. Acta Neurochir Suppl (Wien).* 1996; 66: 21–26.
3. Maksimovich N.E., Bon' E.I., Zimatkin S.M. *Golovnoy mozg krysy i ego reaktsiya na ishemiyu: monografiya* [Rat brain and its response to ischemia: Monograph]. Grodno: GrGMU; 2020. 240 (in Russian).
4. Bon' E.I., Zimatkin S.M. Temnye neyrony mozga [Dark brain neurons]. *Morfologiya.* 2017; 6: 81–86 (in Russian).
5. Syed Suhail Andrabi, Suhel Parvez, Heena Tabassum. Ischemic stroke and mitochondria: mechanisms and targets. *Protoplasm.* 2020; 257: 335–343.
6. Mimi Wu, Xiaoping Gu, Zhengliang Ma. Mitochondrial quality control in cerebral ischemia-reperfusion injury. *Mol Neurobiol.* 2021; 58 (10): 5253–5271.
7. Dirnagl U., Iadecola C., Moskowitz M.A. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci.* 1999; 22: 391–397.
8. Semchenko V.V. *Postanoksicheskaya entsefalopatiya* [Post-anoxic encephalopathy]. Omsk; 1999. 448 (in Russian).

9. Colbourne F., Sutherland G.R., Auer R.N. Electron microscopic evidence against apoptosis as the mechanism of neuronal death in global ischemia. *J. Neurosci.* 1999; 19: 4200–4210.
10. Butin A.A. Zakonomernosti izmeneniy sosudisto-kapillyarnoy seti kory bol'shogo mozga v otvet na ostruyu tserebral'nuyu ishemiyu [Patterns of changes in the vascular-capillary network of the cerebral cortex in response to acute cerebral ischemia]. *Omskiy nauchnyy vestnik.* 2004; 26: 46–57 (in Russian).
11. Nina J. Solenski, Charles G. diPierro, Patricia A. Trimmer, Aij-Li Kwan, Gregory A. Helms. Ultrastructural changes of neuronal mitochondria after transient and permanent cerebral ischemia. *Stroke.* 2002; 33: 816–824.
12. Zhi H., Niya N., Qiongxiu Zh., Seyed Esmaeil Kh. Mitochondria as a therapeutic target for ischemic stroke. *Free Radic Biol Med.* 2020; 146: 45–58.

*Received November 02, 2022; accepted December 21, 2022.*

### Information about the authors

**Bon' Elizaveta Igorevna**, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Pathological Physiology named after A.I. Maslakov, Grodno State Medical University. 230009, Republic of Belarus, Grodno, Gorky St., 80; e-mail: asphodela@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7189-0838>.

**Maksimovich Nataliya Evgen'evna**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Pathological Physiology named after A.I. Maslakov, Grodno State Medical University. 230009, Republic of Belarus, Grodno, Gorky St., 80; e-mail: mne@grsmu.by, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3181-9513>.

**Zimatkin Sergey Mikhaylovich**, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Head of the Chair of Histology, Cytology and Embryology, Grodno State Medical University. 230009, Republic of Belarus, Grodno, Gorky St., 80; e-mail: zimatkin@grsmu.by, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5728-2588>.

**Ostrovskaya Oksana Borisovna**, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Microbiology, Virology and Immunology named after S.I. Gelberg, Grodno State Medical University. 230009, Republic of Belarus, Grodno, Gorky St., 80; e-mail: astrowskaja@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7189-0838>.

**Smirnov Vitaliy Yur'evich**, Candidate of Sciences (Biology), Senior Researcher, Research Laboratory, Grodno State Medical University. 230009, Republic of Belarus, Grodno, Gorky St., 80; e-mail: vit\_sm@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7189-0838>.

**Nosovich Miroslav Alekseevich**, Student, Grodno State Medical University. 230009, Republic of Belarus, Grodno, Gorky St., 80; e-mail: miroslavnosovich@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0090-7254>.

**Khrapovitskaya Kseniya Aleksandrovna**, Student, Grodno State Medical University. 230009, Republic of Belarus, Grodno, Gorky st., 80; e-mail: ksenia1999pq@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7580-7915>.

### For citation

Bon' E.I., Maksimovich N.E., Zimatkin S.M., Ostrovskaya O.B., Smirnov V.Yu., Nosovich M.A., Khrapovitskaya K.A. Kharakteristika izmeneniy ul'trastruktury neyronov kory golovnogogo mozga kry's s chastichnoy tserebral'noy ishemiey [Changes in the cerebral cortex neuron ultrastructure in rats with partial cerebral ischemia]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal.* 2023; 1: 137–144. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-1-137-144 (in Russian).

УДК 576.36

DOI 10.34014/2227-1848-2023-1-145-154

## РОЛЬ НАТРИЕВЫХ КАНАЛОВ В МЕХАНИЗМЕ РАЗВИТИЯ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В МОДЕЛИ ИШЕМИИ/РЕПЕРФУЗИИ

Е.В. Юрова, Е.С. Погодина, Е.В. Расторгуева, Е.А. Белобородов,  
Д.Е. Сугак, А.Н. Фомин, Ю.В. Саенко

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

*Ишемическое и реперфузионное повреждение является критическим состоянием, при котором необходимо контролировать гибель клеток и сохранять функцию тканей. Восстановление потока питательных веществ и кислорода вызывает вторичное повреждение ишемизированных клеток и называется реперфузионным повреждением. Поскольку при развитии реперфузионного повреждения происходит, с одной стороны, колебание концентрации ионов внутри клеток, в частности ионов натрия, за счет изменения проводимости потенциалзависимых ионных каналов, а с другой – активация антиоксидантной системы как ответная реакция на оксидативный стресс, в которой ключевая роль отводится активным формам кислорода и оксиду азота II, особый интерес представляет влияние ингибиторов ионных каналов на механизмы развития оксидативного стресса, а также на апоптоз и некроз при реперфузии.*

*Цель исследования. Изучение роли натриевых каналов в развитии оксидативного стресса при развитии ишемического и реперфузионного повреждения и при действии ингибитора натриевых каналов.*

*Материалы и методы. Изучалось влияние синтезированного пептидного токсина – ингибитора потенциалзависимых натриевых каналов при моделировании условий ишемии/реперфузии в культуре СНО-К1 на уровень апоптоза, некроза и оксидативного стресса (концентрация активных форм кислорода, оксида азота и глутатиона) с использованием флуоресцентных красителей и планшетного ридера-флуориметра.*

*Результаты. Получены данные, указывающие на снижение уровня апоптоза и некроза, а также на поддержание концентрации оксида азота на контрольном уровне при добавлении токсина в наномолярной концентрации. При этом концентрации активных форм кислорода и глутатиона не менялись. Таким образом, токсин-ингибитор проявил себя как защитный агент за счет предотвращения снижения концентрации оксида азота, что благоприятно сказалось на выживании клеточной культуры при реперфузии после ишемии.*

**Ключевые слова:** натрий, ишемия, реперфузия, токсин, ионные каналы, апоптоз.

**Введение.** Ишемическое и реперфузионное повреждение является критическим состоянием, при котором необходимо контролировать гибель клеток и сохранять функцию тканей. Ишемия определяется как гипоперфузия тканей. Некоторые состояния, такие как сепсис, острый коронарный синдром, а также трансплантация органов и травмы конечностей могут вызывать гипоперфузию тканей. Исследования показывают, что реперфузия приводит к последующему повреждению ишемизированной ткани, которое называется реперфузионным повреждением [1].

Ишемия может быть замаскирована под вполне терпимое явление, однако она работает как триггер для производства молекул,

необходимых для индукции реперфузионного повреждения. При недостатке как кислорода, так и питательных веществ происходит отказ натрий-калиевых (насосы Na/K-АТФазы) и кальциевых насосов (насосы Ca-АТФазы) на клеточной поверхности. Выход из строя насосов Na/K-АТФазы вызывает задержку натрия в клетках и калия вне клеток. Более высокий уровень натрия в клетках снижает активность натрий-водородных обменных насосов (Na/H-насосы). Кальциевые насосы в эндоплазматическом ретикулуме также перестают функционировать, что ограничивает обратный захват кальция. Накопление ионов водорода, натрия и кальция в клетках вызывает гиперосмолярность, что приводит к поступлению воды в ци-

топлазму и набуханию клеток. Удержание водорода снижает клеточный pH, что приводит к нарушению активности ферментов и скоплению ядерного хроматина [2, 3]. При реперфузии активность обменных Na/H-насосов ускоряется за счет вымывания внеклеточных ионов  $H^+$ , которые накапливались во время ишемии, что увеличивает протонный градиент через плазмолемму и дополнительно увеличивает цитозольный  $Ca^{2+}$ . В попытке справиться с огромными изменениями уровней цитозольного  $Ca^{2+}$  увеличивается транспорт через митохондриальный унипортер  $Ca^{2+}$ . Используя отрицательный митохондриальный потенциал, этот транспортер перемещает положительно заряженные ионы  $Ca^{2+}$  в митохондриальный матрикс [4, 5]. С одной стороны, происходит снижение цитозольного  $Ca^{2+}$ , с другой – повышение митохондриального  $Ca^{2+}$ , что вызывает открытие митохондриальной поры переходного типа, выделение цитохрома и запуск программ гибели клеток [6]. Механизмы реперфузионного повреждения включают оба типа гибели клеток – некротическую и апоптозную [3]. Периоды ишемии связаны с увеличением скорости некроза, тогда как реперфузия, как это ни парадоксально, приводит к усилению апоптоза. При реперфузии обеспечиваются необходимые условия для выживания жизнеспособных клеток, однако восстанавливается энергия, необходимая для завершения апоптоза [7, 8].

Приток кислорода, возникающий на стадии реперфузии, подпитывает избыточное производство активных форм кислорода (АФК), создавая парадокс, заключающийся в том, что эти высокореактивные частицы могут модифицировать белки, липиды, нуклеиновые кислоты, приводя к гибели клеток. В дополнение к этому в настоящее время признано, что окислительно-восстановительные молекулы, полученные из оксида азота II (NO), также вносят свой вклад в ишемическое и реперфузионное повреждение посредством окислительных и нитрозативных реакций практически с каждой биомолекулой, обнаруженной в клетках [9, 10]. Однако как NO, так и АФК в зависимости от их концентрации могут либо непосредственно участвовать в повреждении, либо обеспечивать защиту [11].

Таким образом, поскольку при развитии реперфузионного повреждения, с одной стороны, происходит изменение концентрации ионов внутри клеток, одна из стратегий снижения массовой гибели клеток связана с регуляцией концентрации ионов. Однако в большинстве исследований ведущая роль отводится ионам кальция как вторичным мессенджерам [12]. Поскольку ионы натрия также принимают активное участие в развитии механизмов гибели [13], в рамках нашего исследования акцент был сделан на ионы натрия и потенциалзависимые ионные каналы как основной путь проникновения ионов в клетку и изучалось влияние пептидного ингибитора натриевых каналов при реперфузии. В качестве ингибитора использовался токсин из семейства кноттинов, которые характеризуются наличием ингибиторного цистинового узла, придающего стабильность молекуле [14, 15]. Подобные токсины способны избирательно связываться с ионными каналами и ингибировать их действие.

С другой стороны, при развитии реперфузионного повреждения после ишемии ключевая роль отводится АФК и NO, а также активации антиоксидантной системы как ответной реакции на оксидативный стресс.

**Цель исследования.** Изучение роли натриевых каналов в развитии оксидативного стресса как при развитии ишемического и реперфузионного повреждения, так и при действии ингибитора натриевых каналов.

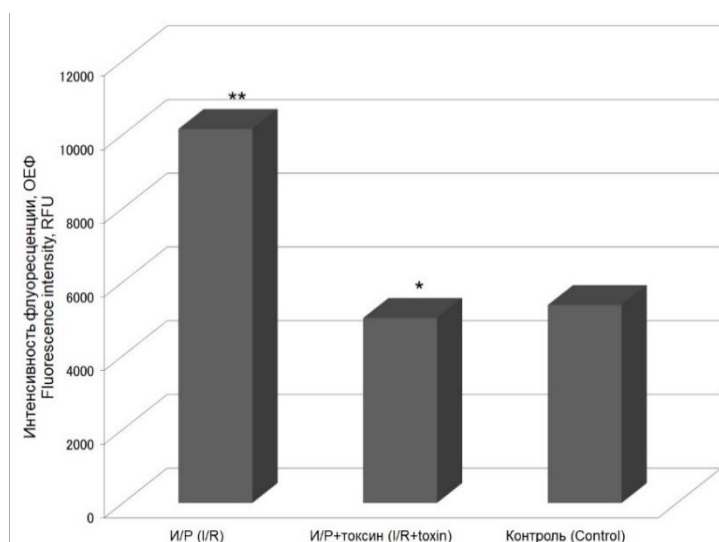
**Материалы и методы.** В работе было изучено влияние пептидного токсина – ингибитора натриевых потенциалзависимых каналов  $\mu$ -agatoxin-Aa1a (UniProt: P11057). Токсин был синтезирован с использованием автоматического пептидного синтезатора ResPep SL (Intavis, Германия) по стандартному протоколу. Анализ токсина проводился методом обращенно-фазовой хроматографии с использованием хроматографической системы Shimadzu LC-20AD XR и колонки Dr. Maisch Luna C18(2) по стандартному протоколу градиентного элюирования от 95 % А, 5 % В до 0 % А, 100 % В в течение 40 мин, где элюент А – деионизированная вода, элюент В – ацетонитрил. Детектирование осуществлялось на длине волны 215 нм. Масс-спектрометрический

анализ проводился с использованием программно-аппаратного комплекса MALDI-TOF MS FLEX series (Bruker Daltonics, Германия). Очистка производилась с помощью *высокоэффективной жидкостной хроматографии* с использованием системы хроматографии NGC Quest™ 10 (Bio-Rad, США) на колонке Econo-Column 1x30cm (Bio-Rad, США).

Исследование было проведено на культуре CHO-K1 эпителиального происхождения. Культура содержалась при 37 °C и 5 % CO<sub>2</sub> в среде DMEM/F12 («ПанЭко», Россия) с 10 % фетальной бычьей сывороткой (Biosera, Франция) и гентамицином, пассажи делались каждые 3–4 дня. Для воспроизведений ишемического и реперфузионного повреждения культура на экспоненциальной стадии роста помещалась на 3 ч в условия ишемии (среда DMEM с пониженным содержанием глюкозы (1 г/л), сыворотки (1 %) и кислорода (1 %)), затем на 3 ч в условия реперфузии (DMEM с содержанием глюкозы 3,15 г/л, сыворотки 10 % и кислорода 18,6 %) с токсином в концентрации

50 нМ и без него. По завершении реперфузии фиксировался уровень апоптоза, некроза, концентрация АФК, NO и глутатиона. Измерение проводилось с использованием планшетного ридера-флуориметра CLARIO star Plus (BMG LABTECH, Германия) и флуоресцентных красителей: Yo-PRO 1 PI (1 мкМ) для апоптоза и некроза, DCFH DA (1 мкМ) для АФК, DAF FM (1 мкМ) для NO, MCB (1 мкМ) для глутатиона. Первичная обработка данных проводилась с использованием ПО Mars (BMG LABTECH, Германия). Данные были пересчитаны на 100 000 клеток. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием критерия Манна – Уитни.

**Результаты.** В результате исследования было выявлено, что уровень апоптоза при моделировании условий ишемии/реперфузии повышается относительно контрольных условий. Однако при наличии в среде для реперфузии токсина в концентрации 50 нМ апоптоз остается на уровне нормальных условий (рис. 1).



**Рис. 1.** Изменение уровня апоптоза в культуре CHO-K1 при действии токсина в концентрации 50 нМ в условиях ишемии/реперфузии (И/Р) (ОЕФ – относительные единицы флуоресценции;

\* –  $p < 0,05$  при сравнении с экспериментальной группой (И/Р);

\*\* –  $p < 0,05$  при сравнении с контролем. Далее обозначения те же)

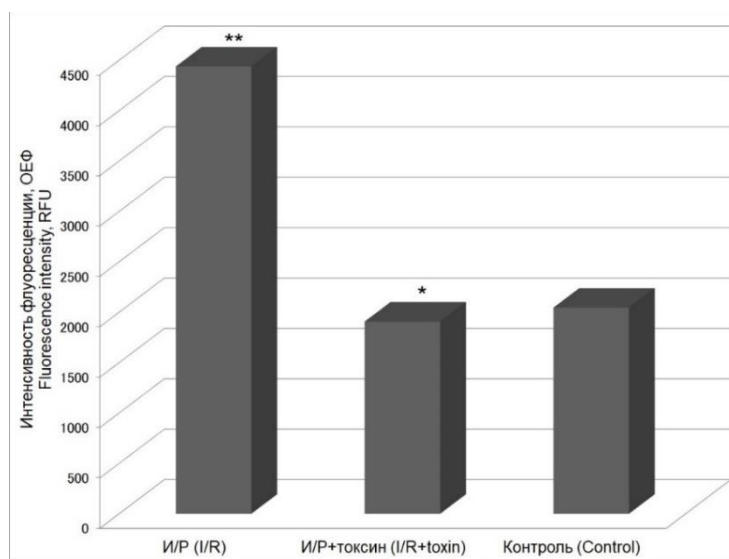
**Fig. 1.** Change in the apoptosis level in CHO-K1 culture under ischemia/reperfusion (I/R), toxin concentration 50 nM (RFU – relative fluorescent unit;

\* –  $p < 0.05$  the differences are significant when compared to the experimental group (I/R);

\*\* –  $p < 0.05$  the differences are significant when compared to the control group)

Далее было обнаружено, что аналогично апоптозу уровень некроза в условиях ишемии/реперфузии возрастает. Добавление ток-

сина в концентрации 50 нМ также поддерживает уровень некроза на уровне контрольных условий (рис. 2).



**Рис. 2.** Изменение уровня некроза в культуре CHO-K1 при действии токсина в концентрации 50 нМ в условиях ишемии/реперфузии

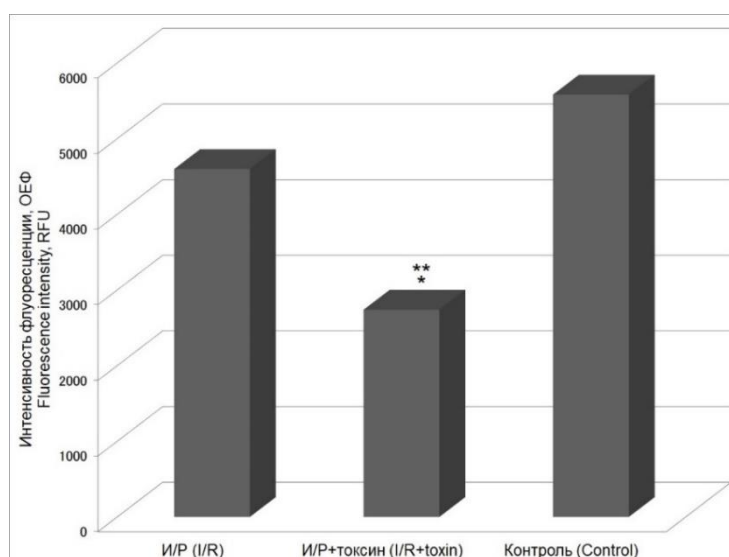
**Fig. 2.** Change in the necrosis level in CHO-K1 culture under ischemia/reperfusion (I/R), toxin concentration 50 nM (RFU – relative fluorescent unit;

\* –  $p < 0.05$  the differences are significant when compared to the experimental group (I/R);

\*\* –  $p < 0.05$  the differences are significant when compared to the control group)

На рис. 3, где представлено изменение концентрации активных форм кислорода при моделировании условий ишемии/реперфузии в присутствии токсина и без него, видно, что токсин дополнительно снижает внутриклеточ-

ную концентрацию АФК относительно контрольных условий, несмотря на то что при реперфузии концентрация АФК в наших экспериментах не повышается.



**Рис. 3.** Изменение концентрации активных форм кислорода в культуре CHO-K1 при действии токсина в концентрации 50 нМ в условиях ишемии/реперфузии

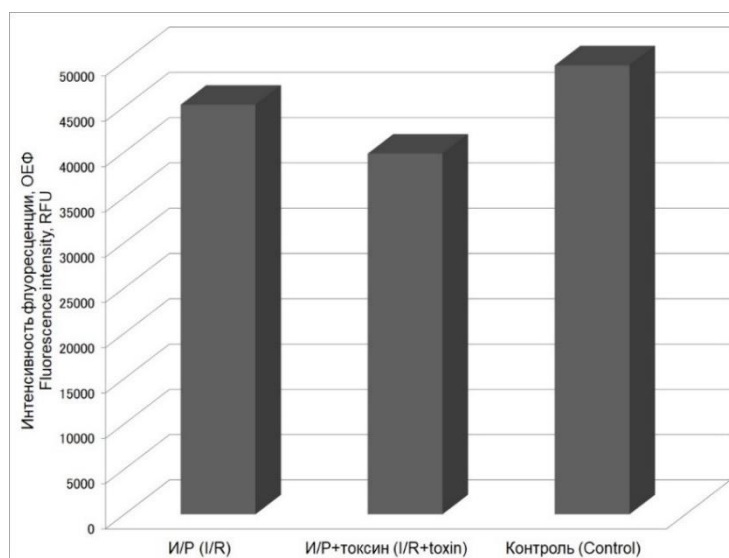
**Fig. 3.** Change in the concentration of reactive oxygen species in CHO-K1 culture under ischemia/reperfusion (I/R), toxin concentration 50 nM (RFU – relative fluorescent unit;

\* –  $p < 0.05$  the differences are significant when compared to the experimental group (I/R);

\*\* –  $p < 0.05$  the differences are significant when compared to the control group)

При моделировании условий ишемии/реперфузии изменения концентрации глутатиона не происходит как при реперфузии без

токсина, так и при реперфузии в присутствии токсина (рис. 4).



**Рис. 4.** Изменение концентрации глутатиона в культуре CHO-K1 при действии токсина в концентрации 50 нМ в условиях ишемии/реперфузии

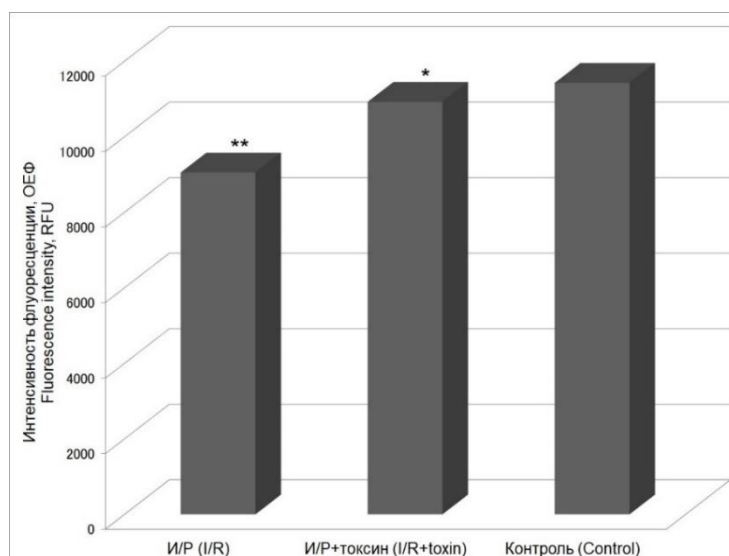
**Fig. 4.** Change in glutathione concentration in CHO-K1 culture under ischemia/reperfusion (I/R), toxin concentration 50 nM (RFU – relative fluorescent unit);

\* –  $p < 0.05$  the differences are significant when compared to the experimental group (I/R);

\*\* –  $p < 0.05$  the differences are significant when compared to the control group)

На рис. 5 видно, что при ишемии/реперфузии в культуре происходит снижение концентрации оксида азота ниже контрольного

уровня. Однако добавление токсина поддерживает концентрацию оксида азота на контрольном уровне.



**Рис. 5.** Изменение концентрации оксида азота (II) в культуре CHO-K1 при действии токсина в концентрации 50 нМ в условиях ишемии/реперфузии

**Fig. 5.** Change in nitric oxide concentration in CHO-K1 culture under ischemia/reperfusion (I/R), toxin concentration 50 nM (RFU – relative fluorescent unit);

\* –  $p < 0.05$  the differences are significant when compared to the experimental group (I/R);

\*\* –  $p < 0.05$  the differences are significant when compared to the control group)

**Обсуждение.** В наших экспериментах было изучено влияние токсина-ингибитора натриевых потенциалзависимых каналов на апоптоз, некроз и оксидативный стресс клеточной культуры СНО-K1 при моделировании условий ишемии/реперфузии. Апоптоз как запрограммированная гибель клеток тонко регулируется на генном уровне, что приводит к упорядоченному и эффективному удалению поврежденных клеток. Механизм апоптоза сложен и включает множество сигнальных путей [16]. В то время как некроз, также известный как незапрограммированная гибель клеток, вызывает морфологические изменения, включая набухание клеток или ядер и разрушение плазматической мембраны [17]. Для развития ишемического и реперфузионного повреждения характерны оба типа гибели клеток. Общее повреждение тканей, вызванное ишемией/реперфузией, делится на две части: ишемическое повреждение (истощение клеточной энергии) и реперфузионное повреждение (резкое восстановление потока питательных веществ и кислорода). После ишемии продукты обмена веществ задерживаются в клетке и вызывают ацидоз. На стадии реперфузии продукция активных форм кислорода усиливается, что приводит к вторичному повреждению.

Данные наших экспериментов указывают на развитие и апоптоза, и некроза при моделировании условий ишемии/реперфузии в клеточной культуре (рис. 1, 2). Добавление токсина в концентрации 50 нМ носит защитный характер и предотвращает массовую гибель клеток. Как упоминалось выше, развитие как апоптоза, так и некроза при реперфузии связано с повышением АФК. Однако в наших экспериментах подобного не отмечается (рис. 3), что также коррелирует с данными об изменении концентрации глутатиона (рис. 4), который должен выступать в роли антиоксидантной системы. Один из вероятных механизмов подобного действия связан с использованием эпителиальной клеточной культуры. Несмотря на то что данная культура подвержена ишемическому и реперфузионному повреждению, которое проявляется в виде развития апоптоза и некроза, механизм повреждения носит иной

характер. Чувствительность клеток к гипоксическому воздействию варьирует среди различных типов тканей. Хотя существуют различные способы запуска апоптоза и некроза, морфологические паттерны остаются неизменными. Следовательно, каким бы ни был стимул, существует общий конечный путь, который может привести к гибели клеток. Однако стоит отметить, что токсин в данном случае снижает физиологическую концентрацию активных форм кислорода, что никак не сказывается на изменении других параметров и не оказывает влияния на концентрацию глутатиона. С другой стороны, параллельный оксидативному стрессу процесс связан с изменением концентрации оксида азота. Многочисленные эксперименты свидетельствуют о том, что NO снижает неблагоприятный эффект ишемии/реперфузии [18]. У мышей с нокаутом эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3) функциональное восстановление после ишемии/реперфузии ослаблено [19], в то время как увеличение концентрации NO ускоряет функциональное восстановление клеток [20]. В нашем случае при моделировании условий ишемии/реперфузии происходит снижение концентрации оксида азота, что коррелирует с увеличением апоптоза и некроза. С другой стороны, добавление токсина препятствует снижению концентрации NO (рис. 5), что в свою очередь благоприятно сказывается на выживании клеток (рис. 1, 2).

**Заключение.** Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало, что пептидный токсин – ингибитор натриевых потенциалзависимых каналов предотвращает массовую гибель клеток в культуре СНО-K1 при моделировании условий ишемии/реперфузии за счет ингибирования развития апоптоза и некроза. Однако, хотя изучаемая культура и подвергается ишемическому и реперфузионному повреждению, механизм гибели не связан с развитием оксидативного стресса. Несмотря на это, изучаемый токсин может рассматриваться в качестве защитной стратегии для предотвращения массовой гибели клеток в клеточной модели ишемии/реперфузии.

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

### Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Саенко Ю.В., Юрова Е.В.

Участие в исследовании, обработка материала: Юрова Е.В., Белобородов Е.А., Расторгуева Е.В., Сугак Д.Е.

Статистическая обработка данных: Юрова Е.В., Погодина Е.С.

Анализ и интерпретация данных: Саенко Ю.В., Фомин А.Н.

Написание и редактирование текста: Саенко Ю.В., Юрова Е.В., Погодина Е.С., Фомин А.Н.

### Литература

1. *Неймарк М.И.* Синдром ишемии-реперфузии. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2021; 9: 71–76.
2. *Wu M.Y., Yang G.T., Liao W.T., Tsai A.P., Cheng Y.L., Cheng P.W., Li C.Y., Li C.J.* Current Mechanistic Concepts in Ischemia and Reperfusion Injury. *Cell Physiol Biochem*. 2018; 46 (4): 1650–1667.
3. *Lopez-Neblina F., Toledo A.H., Toledo-Pereyra L.H.* Molecular biology of apoptosis in ischemia and reperfusion. *J Invest Surg*. 2005; 18 (6): 335–350.
4. *Contreras L., Drago I., Zampese E., Pozzan T.* Mitochondria: the calcium connection. *Biochim Biophys Acta*. 2010; 1797 (6–7): 607–618.
5. *Szydlowska K., Tymianski M.* Calcium, ischemia and excitotoxicity. *Cell Calcium*. 2010; 47 (2): 122–129.
6. *Kalogeris T., Baines C.P., Krenz M., Korthuis R.J.* Ischemia/Reperfusion. *Compr Physiol*. 2016; 7 (1): 113–170.
7. *Soares R.O.S., Losada D.M., Jordani M.C., Évora P., Castro-E-Silva O.* Ischemia/Reperfusion Injury Revisited: An Overview of the Latest Pharmacological Strategies. *Int J Mol Sci*. 2019; 20 (20): 5034.
8. *Eefting F., Rensing B., Wigman J., Pannekoek W.J., Liu W.M., Cramer M.J., Lips D.J., Doevendans P.A.* Role of apoptosis in reperfusion injury. *Cardiovasc Res*. 2004; 61 (3): 414–426.
9. *Duan J., Kasper D.L.* Oxidative depolymerization of polysaccharides by reactive oxygen/nitrogen species. *Glycobiology*. 2011; 21 (4): 401–409.
10. *Kvietys P.R., Granger D.N.* Role of reactive oxygen and nitrogen species in the vascular responses to inflammation. *Free Radic Biol Med*. 2012; 52 (3): 556–592.
11. *Folino A., Losano G., Rastaldo R.* Balance of nitric oxide and reactive oxygen species in myocardial reperfusion injury and protection. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2013; 62 (6): 567–575.
12. *Saber M., Eimani H., Soleimani Mehranjani M., Shahverdi A., Momeni H.R., Fathi R., Tavana S.* The effect of Verapamil on ischaemia/reperfusion injury in mouse ovarian tissue transplantation. *Biomed Pharmacother*. 2018; 108: 1313–1319.
13. *Kondratskyi A., Kondratska K., Skryma R., Prevarskaya N.* Ion channels in the regulation of apoptosis. *Biochim Biophys Acta*. 2015; 1848 (10, Pt. B): 2532–2546.
14. *Василевский А.А., Козлов С.А., Гришин Е.В.* Молекулярное разнообразие яда пауков. *Успехи биологической химии*. 2009; 49: 211–274.
15. *Kalia J., Milescu M., Salvatierra J., Wagner J., Klint J.K., King G.F., Olivera B.M., Bosmans F.* From foe to friend: using animal toxins to investigate ion channel function. *J Mol Biol*. 2015; 427 (1): 158–175.
16. *Матвеева Н.Ю.* Апоптоз: морфологические особенности и молекулярные механизмы. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2003; 4: 12–16.
17. *Mierke C.T.* Cell Proliferation, Survival, Necrosis and Apoptosis. Springer: Cham; 2020: 743–824.
18. *Schulz R., Kelm M., Heusch G.* Nitric oxide in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Cardiovasc Res*. 2004; 61 (3): 402–413.
19. *Jones S.P., Girod W.G., Palazzo A.J., Granger D.N., Grisham M.B., Jourdain D., Huang P.L., Lefler D.J.* Myocardial ischemia-reperfusion injury is exacerbated in absence of endothelial cell nitric oxide synthase. *Am J Physiol*. 1999; 276 (5): 1567–1573.
20. *Kanno S., Lee P.C., Zhang Y., Ho C., Griffith B.P., Shears L.L. 2nd, Billiar T.R.* Attenuation of myocardial ischemia/reperfusion injury by superinduction of inducible nitric oxide synthase. *Circulation*. 2000; 101 (23): 2742–2748.

Поступила в редакцию 25.11.2022; принята 13.02.2023.

**Авторский коллектив**

**Юрова Елена Валерьевна** – 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>.

**Погодина Евгения Сергеевна** – кандидат биологических наук, начальник лаборатории НИТИ им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: janeg1411@ya.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8183-5103>.

**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: <https://orcid.org/0000-0003-1518-4677>.

**Белобородов Евгений Алексеевич** – 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: <https://orcid.org/0000-0002-5666-5154>.

**Сугак Дмитрий Евгеньевич** – младший научный сотрудник 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: <https://orcid.org/0000-0002-3276-8976>.

**Фомин Александр Николаевич** – кандидат технических наук, 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: <https://orcid.org/0000-0003-0826-1857>.

**Саенко Юрий Владимирович** – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник НИТИ им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: saenkoyv@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4402-1482>.

**Образец цитирования**

Юрова Е.В., Погодина Е.С., Расторгуева Е.В., Белобородов Е.А., Сугак Д.Е., Фомин А.Н., Саенко Ю.В. Роль натриевых каналов в механизме развития оксидативного стресса в модели ишемии/реперфузии. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 1: 145–154. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-1-145-154.

**ROLE OF SODIUM CHANNELS IN THE DEVELOPMENT OF OXIDATIVE STRESS IN ISCHEMIA/REPERFUSION MODEL**

**E.V. Yurova, E.S. Pogodina, E.V. Rastorgueva, E.A. Beloborodov,  
D.E. Sugak, A.N. Fomin, Yu.V. Saenko**

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

*Ischemic and reperfusion injury is a critical condition, as it is necessary to control cell death and maintain tissue function. Restoration of nutrient and oxygen flow causes secondary damage to ischemic cells and is called reperfusion injury. Reperfusion injury causes, on the one hand, fluctuations in ion concentration inside cells, in particular sodium ions, due to changes in the conductivity of voltage-dependent ion channels, and, on the other hand, activation of the antioxidant system as a response to oxidative stress, in which the key role is given to reactive oxygen species and nitric oxide. Thus, the effect of ion channel inhibitors on the progression of oxidative stress, apoptosis and necrosis during reperfusion is of particular interest. The aim of the study is to examine the impact of sodium channels on oxidative stress under ischemic and reperfusion injury and sodium channel blockers action.*

*Materials and Methods. The authors studied the influence of the synthesized peptide toxin, an inhibitor of voltage-gated sodium channels, under modelled ischemia/reperfusion in CHO-K1 culture on the level of apoptosis, necrosis, and oxidative stress (concentration of reactive oxygen species, nitric oxide, and glutathione) using fluorescent dyes and fluorescence microplate reader.*

*Results. Data obtained indicate a decreased level of apoptosis and necrosis, and a control level of nitric oxide under toxin at a nanomolar concentration. At the same time, the concentrations of reactive oxygen species*

and glutathione did not change. Thus, the inhibitor toxin acted as a protective agent by preventing a decrease in the nitric oxide concentration, which favorably affected the survival of the cell culture during reperfusion after ischemia.

**Key words:** sodium, ischemia, reperfusion, toxin, ion channels, apoptosis.

The work is supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Project No. FEUF-2022-0008).

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

### Author contributions

Research concept and design: Saenko Yu.V., Yurova E.V.

Participation in the study, data processing: Yurova E.V., Beloborodov E.A., Rastorgueva E.V., Sugak D.E.

Statistical data processing: Yurova E.V., Pogodina E.S.

Data analysis and interpretation: Saenko Yu.V., Fomin A.N.

Text writing and editing: Saenko Yu.V., Yurova E.V., Pogodina E.S., Fomin A.N.

### References

1. Neymark M.I. Sindrom ishemii-reperfuzii [Ischemia-reperfusion syndrome]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2021; 9: 71–76 (in Russian).
2. Wu M.Y., Yang G.T., Liao W.T., Tsai A.P., Cheng Y.L., Cheng P.W., Li C.Y., Li C.J. Current Mechanistic Concepts in Ischemia and Reperfusion Injury. *Cell Physiol Biochem*. 2018; 46 (4): 1650–1667.
3. Lopez-Neblina F., Toledo A.H., Toledo-Pereyra L.H. Molecular biology of apoptosis in ischemia and reperfusion. *J Invest Surg*. 2005; 18 (6): 335–350.
4. Contreras L., Drago I., Zampese E., Pozzan T. Mitochondria: the calcium connection. *Biochim Biophys Acta*. 2010; 1797 (6–7): 607–618.
5. Szydlowska K., Tymianski M. Calcium, ischemia and excitotoxicity. *Cell Calcium*. 2010; 47 (2): 122–129.
6. Kalogeris T., Baines C.P., Krenz M., Korthuis R.J. Ischemia/Reperfusion. *Compr Physiol*. 2016; 7 (1): 113–170.
7. Soares R.O.S., Losada D.M., Jordani M.C., Évora P., Castro-E-Silva O. Ischemia/Reperfusion Injury Revisited: An Overview of the Latest Pharmacological Strategies. *Int J Mol Sci*. 2019; 20 (20): 5034.
8. Eefting F., Rensing B., Wigman J., Pannekoek W.J., Liu W.M., Cramer M.J., Lips D.J., Doevendans P.A. Role of apoptosis in reperfusion injury. *Cardiovasc Res*. 2004; 61 (3): 414–426.
9. Duan J., Kasper D.L. Oxidative depolymerization of polysaccharides by reactive oxygen/nitrogen species. *Glycobiology*. 2011; 21 (4): 401–409.
10. Kvietys P.R., Granger D.N. Role of reactive oxygen and nitrogen species in the vascular responses to inflammation. *Free Radic Biol Med*. 2012; 52 (3): 556–592.
11. Folino A., Losano G., Rastaldo R. Balance of nitric oxide and reactive oxygen species in myocardial reperfusion injury and protection. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2013; 62 (6): 567–575.
12. Saber M., Eimani H., Soleimani Mehranjani M., Shahverdi A., Momeni H.R., Fathi R., Tavana S. The effect of Verapamil on ischaemia/reperfusion injury in mouse ovarian tissue transplantation. *Biomed Pharmacother*. 2018; 108: 1313–1319.
13. Kondratskiy A., Kondratska K., Skryma R., Prevarskaya N. Ion channels in the regulation of apoptosis. *Biochim Biophys Acta*. 2015; 1848 (10, Pt. B): 2532–2546.
14. Vasilevskiy A.A., Kozlov S.A., Grishin E.V. Molekulyarnoe raznoobrazie yada paukov [Molecular diversity of spider venom]. *Uspekhi biologicheskoy khimii*. 2009; 49: 211–274 (in Russian).
15. Kalia J., Milesu M., Salvatierra J., Wagner J., Klint J.K., King G.F., Olivera B.M., Bosmans F. From foe to friend: using animal toxins to investigate ion channel function. *J Mol Biol*. 2015; 427 (1): 158–175.
16. Matveeva N.Yu. Apoptoz: morfologicheskie osobennosti i molekulyarnye mekhanizmy [Apoptosis: Morphological characteristics and molecular mechanisms]. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal*. 2003; 4: 12–16 (in Russian).
17. Mierke C.T. *Cell Proliferation, Survival, Necrosis and Apoptosis*. Springer: Cham; 2020: 743–824.
18. Schulz R., Kelm M., Heusch G. Nitric oxide in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Cardiovasc Res*. 2004; 61 (3): 402–413.

19. Jones S.P., Girod W.G., Palazzo A.J., Granger D.N., Grisham M.B., Jourdain D., Huang P.L., Lefer D.J. Myocardial ischemia-reperfusion injury is exacerbated in absence of endothelial cell nitric oxide synthase. *Am J Physiol.* 1999; 276 (5): 1567–1573.
20. Kanno S., Lee P.C., Zhang Y., Ho C., Griffith B.P., Shears L.L. 2nd, Billiar T.R. Attenuation of myocardial ischemia/reperfusion injury by superinduction of inducible nitric oxide synthase. *Circulation.* 2000; 101 (23): 2742–1748.

Received November 25, 2022; accepted February 13, 2023.

#### Information about the authors

**Yurova Elena Valer'evna**, 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: <https://orcid.org/0000-0001-7484-2671>.

**Pogodina Evgeniya Sergeevna**, Candidate of Sciences (Biology), Head of Laboratory, 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>.

**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>.

**Beloborodov Evgeniy Alekseevich**, 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**, Junior Researcher, 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>.

**Fomin Aleksandr Nikolaevich**, Candidate of Sciences (Technical Sciences), 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>.

**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>.

#### For citation

Yurova E.V., Pogodina E.S., Rastorgueva E.V., Beloborodov E.A., Sugak D.E., Fomin A.N., Saenko Yu.V. Rol' natrievykh kanalov v mekhanizme razvitiya oksidativnogo stressa v modeli ishemii/reperfuzii [Role of sodium channels in the development of oxidative stress in the ischemia/reperfusion model]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal.* 2023; 1: 145–154. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-1-145-154 (in Russian).

УДК 612.127.4:796.92

DOI 10.34014/2227-1848-2023-1-155-164

## МОНООКСИД АЗОТА В ПЛАЗМЕ КРОВИ КРЫС ЛИНИИ «ВИСТАР» ПРИ ВВЕДЕНИИ ВИТАМИНА D3

О.И. Паршукова, Н.Н. Потолицына, Ж.Е. Иванкова, Н.Ж. Алисултанова,  
Н.А. Вахнина, Л.Б. Каликова, А.М. Третьякова, А.А. Черных,  
В.Д. Шадрина, Е.Р. Бойко

ФГБУН ФИЦ «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук»,  
г. Сыктывкар, Россия

*В последнее время публикуется все больше данных о взаимосвязи витамина D с функционированием эндотелия, являющегося регулятором сосудистого гомеостаза и гемодинамики. Монооксид азота характеризуется сильным сосудоуспокаивающим действием, а также является мощным ингибитором агрегации тромбоцитов и адгезии к сосудистой стенке. Показано, что витамин D и его рецепторы могут регулировать синтез монооксида азота посредством изменения активности эндотелиальной NO-синтазы.*

*Цель исследования – изучение влияния потребления витамина D3 в составе эмульсий на степень изменения уровня монооксида азота в крови крыс линии «Вистар».*

*Материалы и методы. Исследование проводили на половозрелых самцах крыс линии «Вистар» с массой тела 200–300 г (2–3 мес.). Крысы были разделены случайным образом на две группы: 1) контрольную (n=6), содержащуюся в условиях вивария в течение всего эксперимента; 2) опытную (n=6), получавшую эмульсию с витамином D3 ежедневно в течение 30 сут. Расчет дозы витамина D3 осуществляли исходя из данных литературы о максимально допустимой терапевтической суточной дозе витамина D3 для человека (4000 МЕ). Биохимический анализ крови включал определение концентрации 25-гидроксивитамина D, 1,25-дигидроксивитамина D и уровня стабильных метаболитов монооксида азота. Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения Statistica.*

*Результаты. Результаты исследования показали, что 30-суточный прием эмульсии с витамином D3 способствует увеличению концентрации данных форм витамина D и уровня монооксида азота в крови крыс, что может свидетельствовать об интенсификации ферментативного синтеза монооксида азота и улучшении эндотелиальной функции.*

*Выводы. Таким образом, витамин D и монооксид азота являются важными соединениями, имеющими функциональную связь друг с другом, и обеспечение адекватного статуса витамина D может смягчить развитие сердечно-сосудистой дисфункции.*

**Ключевые слова:** монооксид азота, нитриты, нитраты, витамин D, кровь, крысы линии «Вистар».

**Введение.** В последнее время публикуется все больше данных о взаимосвязи витамина D с функционированием эндотелия, являющегося регулятором сосудистого гомеостаза и гемодинамики [1, 2]. Под влиянием различных раздражителей эндотелий высвобождает вазодилаторы (монооксид азота, простациклин, натрийуретический пептид С-типа и др.) и вазоконстрикторы (активные формы кислорода, ангиотензин-2, эндотелин-1) [1, 3]. Среди них монооксид азота (NO) характеризуется наиболее мощным сосудоуспокаивающим действием, а также является мощным

ингибитором агрегации тромбоцитов и адгезии к сосудистой стенке [3, 4]. Дисбаланс в синтезе NO может привести к развитию таких сердечно-сосудистых патологий, как гипертония, ишемическая болезнь сердца и атеросклеротическое поражение сосудов, что в результате может снизить функциональные возможности организма спортсменов [5, 6]. На данный момент существует большое число исследований, доказывающих влияние витамина D и его рецепторов (VDR) на синтез монооксида азота путем геномного и негеномного действия. Показано, что витамин D и его рецеп-

торы могут регулировать синтез NO посредством изменения активности эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) [1]. Кроме того, отсутствие VDR приводит к снижению биодоступности L-аргинина из-за повышенной экспрессии аргиназы-2, которая конкурирует с eNOS за L-аргинин [7]. Негеномное действие витамина D может усиливать внутриклеточную активность eNOS через внутриклеточный кальцийзависимый путь [8]. Увеличение внутриклеточной концентрации кальция способствует образованию комплекса кальций/кальмодулин, который играет важную роль в активации eNOS [9]. 1,25(OH)-витамин D может увеличивать продукцию NO в эндотелиальных клетках за счет быстрой негеномной активации эндотелиальной NO-синтазы с помощью VDR-зависимого каскада фосфорилирования [10]. Таким образом, поддержание высокого уровня витамина D является важным условием нормального функционирования эндотелия.

**Цель исследования.** Изучение влияния потребления витамина D3 в составе эмульсий на степень изменения уровня монооксида азота в крови крыс линии «Вистар».

**Материалы и методы.** Исследование проводили на половозрелых самцах крыс линии «Вистар» с массой тела 200–300 г (2–3 мес.). Содержание животных в течение 7–10-дневного периода адаптации и во время проведения исследования осуществляли при температуре  $21 \pm 1$  °C и 12-часовом освещении на стандартном рационе вивария с доступом к воде *ad libitum*. Протокол исследования соответствовал Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей, и был одобрен на заседании комитета по биоэтике Института физиологии Коми НЦ УрО РАН.

По истечении периода адаптации крысы были взвешены и разделены случайным образом на две группы: 1) контрольную ( $n=6$ ), содержащуюся в условиях вивария в течение всего эксперимента; 2) опытную ( $n=6$ ), получавшую эмульсию с витамином D3 ежедневно в течение 30 сут. Животные, вес которых отличался от средней массы тела животных остальной выборки на 10 % (в большую или меньшую стороны), были исключены из экс-

перимента. В дальнейшем контроль массы тела осуществляли путем взвешивания животных 1 раз в неделю с целью коррекции содержания витамина D3 в составе эмульсии. Расчет дозы витамина D3 проводили исходя из данных литературы о максимально допустимой терапевтической суточной дозе витамина D3 для человека и формулы расчета биоэквивалентной дозы вещества с учетом метаболического коэффициента данного вида лабораторного животного. Доза витамина D3 составляла 4000 МЕ.

Эмульсию, содержащую витамин D3, вводили *per os* в объеме 0,5 мл с помощью зонда из нержавеющей стали (18G×76 мм, диаметр оливы – 2,25) без наркотизации, натошак (для имитации перорального потребления препарата человеком). Выбор объема вводимой эмульсии сделан с учетом рекомендаций отечественных и зарубежных авторов [11, 12], а также данных о том, что маслянистые вещества из-за их удельной массы могут хуже переноситься животными, чем средства, вводимые в виде водного раствора.

Выведение животных из эксперимента осуществляли методом декапитации под легким наркозом (через сутки после последнего введения) в соответствии с Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных (приказ № 755 от 12.08.1987) и Федеральным законом «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997.

Уровень витамина D3 в организме оценивали посредством измерения в плазме крови концентрации 25-гидроксивитамина D (25-OH-витD) и 1,25-дигидроксивитамина D (1,25-OH-витD) с использованием иммуноферментных наборов фирмы «БиоХимМак» (Россия).

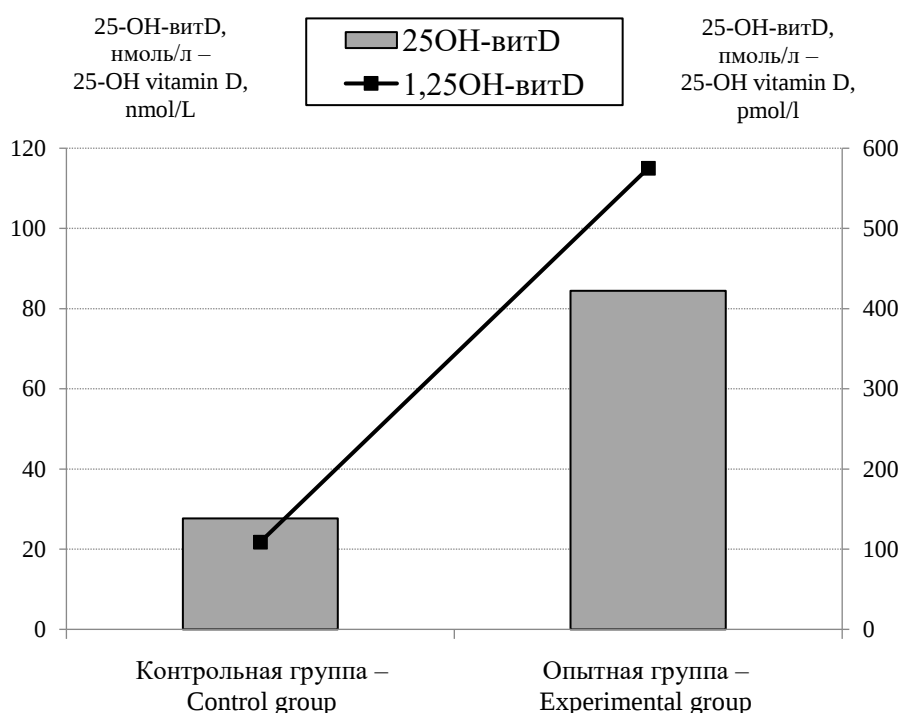
Уровень стабильных метаболитов монооксида азота – нитритов ( $\text{NO}_2^-$ ) и нитратов ( $\text{NO}_3^-$ ), сумма которых дает показатель стабильных метаболитов NO – ( $\text{NO}_x$ ), определяли в плазме крови колориметрическим методом в реакции с реактивом Грисса [13].

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения Statistica (версия 6.0, StatSoft Inc., 2001, США). Описательные статистические данные были

использованы для расчета средней ( $M$ ) и ошибки ( $m$ ). Значимость различий между группами оценивали по критерию Крускала – Уолиса. Коэффициенты корреляции между двумя переменными рассчитывали с помощью рангового анализа Спирмена. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Важнейшими формами витамина D в организме являются

25-гидроксивитамин D и 1,25-дигидроксивитамин D. Первый из них синтезируется в печени и является транспортной формой витамина D. Второй является основным биологически активным метаболитом, гормональной формой витамина D [14]. Проведенное нами исследование показало значительное увеличение уровня данных форм витамина D в организме крыс (рис. 1).



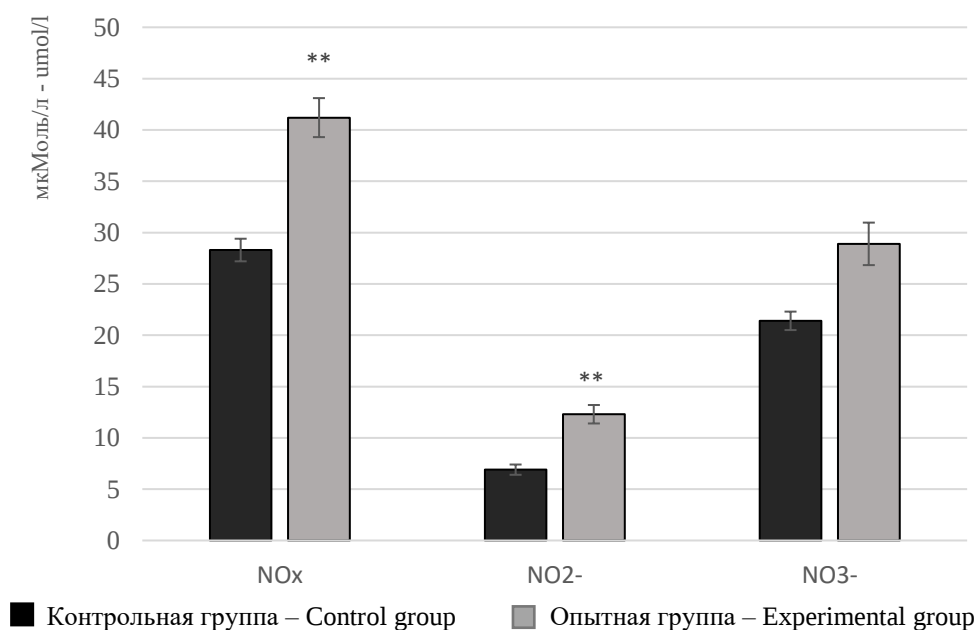
**Рис. 1.** Уровень витамина D в контрольной и опытной группах крыс

**Fig. 1.** Vitamin D level in the control and experimental groups of Wistar rats

Согласно литературным данным пероральное введение витамина D приводит к более быстрому, по сравнению с другими способами, увеличению его уровня [15], причем максимальный уровень после однократного введения достигается через 24 ч [16]. Наши исследования показали эффективность 30-дневного приема витамина D3 крысами. Уровень гормональноактивной формы 1,25-ОН-витD был в 6 раз выше контрольного. Концентрация 25-ОН-витD при этом была уже не такой высокой (в 3,1 раза выше по сравнению с кон-

трольной группой), что связано, вероятно, с оптимизацией его транспорта в крови.

Значения  $\text{NO}_x$  и  $\text{NO}_2^-$  в плазме крови крыс опытной группы ( $\text{NO}_x$  –  $41,2 \pm 1,9$  мкмоль/л;  $\text{NO}_2^-$  –  $12,3 \pm 0,9$  мкмоль/л) были выше, чем в контроле ( $\text{NO}_x$  –  $28,3 \pm 1,1$  мкмоль/л;  $\text{NO}_2^-$  –  $6,9 \pm 0,5$  мкмоль/л) ( $p < 0,01$ ) (рис. 2). Уровень  $\text{NO}_3^-$  в плазме крови также имел тенденцию к увеличению, однако статистически значимых различий не выявлено (контрольная группа –  $21,4 \pm 0,9$  мкмоль/л; опытная группа –  $28,9 \pm 2,07$  мкмоль/л).



**Рис. 2.** Показатели монооксида азота в плазме крови у крыс при введении витамина D3 (\*\* –  $p < 0,01$  при сравнении контрольной и опытной групп)

**Fig. 2.** Nitric oxide level in blood plasma in Wister rats receiving vitamin D3 (\*\* – the differences are significant compared to the control ( $p < 0.01$ ))

Проведенный корреляционный анализ показателей NO и уровня витамина D в крови

крыс выявил взаимосвязь уровня  $\text{NO}_x$ ,  $\text{NO}_2^-$  с показателями 25ОН-витD и 1,25ОН-витD (табл. 1).

Таблица 1

Table 1

**Коэффициенты корреляции между уровнем стабильных метаболитов монооксида азота и содержанием витамина D3 в плазме крови крыс**

**Correlation coefficients between the levels of stable nitric oxide metabolites and vitamin D3 in the blood plasma of Wistar rats**

| Параметр<br>Parameter                                             | n  | Значение коэффициента корреляции (r)<br>Correlation coefficients (r) |                                               |
|-------------------------------------------------------------------|----|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
|                                                                   |    | 25ОН-витD, пмоль/мл<br>25OH-vitD, pmol/ml                            | 1,25ОН-витD, пмоль/мл<br>1.25OH-vitD, pmol/ml |
| $\text{NO}_x$ , мкмоль/л<br>$\text{NO}_x$ , $\mu\text{mol/l}$     | 12 | 0,71**                                                               | 0,85***                                       |
| $\text{NO}_2^-$ , мкмоль/л<br>$\text{NO}_2^-$ , $\mu\text{mol/l}$ | 12 | 0,70**                                                               | 0,97***                                       |
| $\text{NO}_3^-$ , мкмоль/л<br>$\text{NO}_3^-$ , $\mu\text{mol/l}$ | 12 | 0,28                                                                 | 0,27                                          |

**Примечание.** Уровни статистической значимости: \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ .

**Note.** \*\* – the differences are statistically significant ( $p < 0.01$ ); \*\*\* – the differences are statistically significant ( $p < 0.001$ ).

Согласно данным литературы монооксид азота – сигнальная молекула, ответственная за вазодилатацию. Она играет важную роль в регуляции кровообращения и артериального давления [17]. Известно, что уровень NO в крови резко снижается у пожилых людей и у пациентов с низким уровнем витамина D [18], ухудшая реакцию кровеносных сосудов. Четырехнедельный прием витамина D в дозе 2000 МЕ/день улучшает реакцию микрососудов у афроамериканцев [19]. Таким образом, витамин D и монооксид азота являются важ-

ными соединениями, имеющими функциональную связь друг с другом. Их оптимальный уровень в организме людей может улучшить здоровье, увеличить аэробную и физическую работоспособность [20, 21].

**Заключение.** Результаты наших исследований показали, что 30-суточный прием эмульсии с витамином D3 способствует увеличению уровня NO в крови крыс, что может свидетельствовать об интенсификации ферментативного синтеза NO и улучшении эндотелиальной функции.

*Работа выполнена в рамках гранта РФФИ №19-73-10091 «Эмульсии Пикеринга, стабилизированные анизотропными металлоксид/полисахаридными нанокристаллами: формирование коллоидных систем и их биомедицинские приложения» (рук. – к.х.н. В.И. Михайлов, 2019–2022 гг.).*

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

#### Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Бойко Е.Р., Вахнина Н.А., Потолицына Н.Н.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Паршукова О.И., Потолицына Н.Н., Вахнина Н.А., Каликова Л.Б., Иванкова Ж.Е., Алисултанова Н.Ж., Третьякова А.М., Черных А.А., Шадрина В.Д.

Статистическая обработка данных: Паршукова О.И., Иванкова Ж.Е., Алисултанова Н.Ж.

Анализ и интерпретация данных: Паршукова О.И., Третьякова А.М., Черных А.А., Шадрина В.Д.

Написание и редактирование текста: Паршукова О.И., Потолицына Н.Н., Бойко Е.Р.

#### Литература

1. Kim D.H., Meza C.A., Clarke H., Kim J.S., Hickner R.C. Vitamin D and Endothelial Function. *Nutrients*. 2020; 12 (2): 575. DOI: 10.3390/nu12020575.
2. Shirvani A., Persons K.S., Holick M.F. Evaluation of Effectiveness of Ultraviolet Emitting Lamps on the Cutaneous Production of Vitamin D3: Relationship of the Lamps Vitamin D3 Producing Potential to the Production of 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine and Nitric Oxide. *J. Anticancer Res.* 2020; 40 (1): 565–572. DOI: 10.21873/anticancer.13986.
3. Higashi Y., Noma K., Yoshizumi M., Kihara Y. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circ. J.* 2009; 73: 411–418. DOI: 10.1253/circj.cj-08-1102.
4. Förstermann U., Sessa W.C. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur. Heart. J.* 2012; 33 (7): 837a–837d. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr304.
5. Besedina A. NO-Synthase Activity in Patients with Coronary Heart Disease Associated with Hypertension of Different Age Groups. *J. Med. Biochem.* 2016; 35 (1): 43–49. DOI: 10.1515/jomb-2015-0008.
6. Parshukova O.I., Varlamova N.G., Bojko E.R. Nitric Oxide Production in Professional Skiers During Physical Activity at Maximum Load. *Front. Cardiovasc. Med.* 2020; 7: 582021. DOI: 10.3389/fcvm.2020.582021.
7. Andrukhova O., Slavic S., Zeitz U., Riesen S.C., Heppelmann M.S., Ambrisko T.D., Markovic M., Kuebler W.M., Erben R.G. Vitamin D is a regulator of endothelial nitric oxide synthase and arterial stiffness in mice. *Mol. Endocrinol.* 2014; 28 (1): 53–64. DOI: 10.1210/me.2013-1252.
8. Fleet J.C. Rapid, Membrane-Initiated Actions of 1,25 Dihydroxyvitamin D: What Are They and What Do They Mean? *J. Nutr.* 2004; 134 (12): 3215–3218. DOI: 10.1093/jn/134.12.3215.
9. Busse R., Mülsch A. Calcium-dependent nitric oxide synthesis in endothelial cytosol is mediated by calmodulin. *FEBS Lett.* 1990; 265 (1–2): 133–136. DOI: 10.1016/0014-5793(90)80902-u.
10. Molinari C., Uberti F., Grossini E., Vacca G., Carda S., Invernizzi M., Cisari C. 1 $\alpha$ ,25-dihydroxycholecalciferol induces nitric oxide production in cultured endothelial cells. *Cell Physiol. Biochem.* 2011; 27 (6): 661–668. DOI: 10.1159/000330075.

11. Рыбакова А.В., Макарова М.Н., Кухаренко А.Е., Вичаре А.С., Рюффер Ф.-П. Существующие требования и подходы к дозированию лекарственных средств лабораторным животным. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2018; 8 (4): 207–217. DOI: 10.30895/1991-2919-2018-8-4-207-217.
12. Hankenson F.C. Critical care management for laboratory mice and rats. New York: CRC Press; 2013: 254.
13. Bikle D.D. Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications. Chem. Biol. 2014; 21 (3): 319–329. DOI: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016.
14. Granger D.L., Taintor R.R., Boockvar K.S., Hibbs J.B.Jr. Measurement of nitrate and nitrite in biological samples using nitrate reductase and Griess reaction. Methods Enzymol. 1996; 268: 142–151. DOI: 10.1016/S0076-6879(96)68016-1.
15. Whyte M.P., Haddad Jr.J.G., Walters D.D., Stamp T.C. Vitamin D bioavailability: serum 25-hydroxyvitamin D levels in man after oral, subcutaneous, intramuscular, and intravenous vitamin D administration. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1979; 48 (6): 906–911. DOI: 10.1210/jcem-48-6-906.
16. Haddad J.G., Matsuoka L.Y., Hollis B.W., Hu Y.Z., Wortsman J. Human plasma transport of vitamin D after its endogenous synthesis. J. Clin. Invest. 1993; 91 (6): 2552–2555. DOI: 10.1172/JCI116492.
17. Lewis N.C.S., Bain A.R., Wildfong K.W., Green D.J., Ainslie P.N. Acute hypoxaemia and vascular function in healthy humans. Exp. Physiol. 2017; 102: 1635–1646. DOI: 10.1113/EP086532.
18. Machado P. de A., Escrivani D.O., Oliveira G., Claudio D. Vitamin D increases killing of intracellular *Leishmania amazonensis* in vitro independently of macrophage oxidative mechanisms. Parasitology. 2020; 147: 1792–1800. DOI: 10.1017/S0031182020001791.
19. Wolf S.T., Jablonski N.G., Ferguson S.B. Four weeks of vitamin D supplementation improves nitric oxide-mediated microvascular function in college-aged African Americans. Amer. J. of physiol.-heart and circulatory physiol. 2020; 319: H906–H914. DOI: 10.1152/ajpheart.00631.
20. Dahlquist D.T., Dieter B.P., Koehle M.S. Plausible ergogenic effects of vitamin D on athletic performance and recovery. J. Int. Soc. Sports Nutr. 2015; 19 (12): 33. DOI: 10.1186/s12970-015-0093-8.
21. Паршукова О.И., Бойко Е.Р., Ларина В.Е. Маркеры сосудистого тонуса в крови высококвалифицированных лыжников-гонщиков Республики Коми в течение годового тренировочного цикла. Жур. мед.-биол. исслед. 2019; 2: 169–177. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.2.169.

Поступила в редакцию 29.12.2022; принята 27.01.2023.

#### Авторский коллектив

**Паршукова Ольга Ивановна** – кандидат биологических наук, научный сотрудник отдела экологической и медицинской физиологии Института физиологии, ФГБУН ФИЦ «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук». 167982, Россия, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 50; e-mail: olga-parshukova@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1862-6936>.

**Потолицына Наталья Николаевна** – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела экологической и медицинской физиологии Института физиологии, ФГБУН ФИЦ «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук». 167982, Россия, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 50; e-mail: potol\_nata@list.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4804-6908>.

**Иванкова Жанна Евгеньевна** – кандидат биологических наук, научный сотрудник отдела экологической и медицинской физиологии Института физиологии, ФГБУН ФИЦ «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук». 167982, Россия, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 50; e-mail: shivank@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7733-2407>.

**Алисултанова Надежда Жафаровна** – кандидат биологических наук, научный сотрудник отдела экологической и медицинской физиологии Института физиологии, ФГБУН ФИЦ «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук». 167982, Россия, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 50; e-mail: alisultanova.nadezhda@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8442-3558>.

**Вахнина Надежда Алексеевна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела экологической и медицинской физиологии Института физиологии, ФГБУН ФИЦ «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук». 167982, Россия, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 50; e-mail: vakhnina80@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0779-5171>.

**Каликова Любовь Борисовна** – младший научный сотрудник отдела экологической и медицинской физиологии Института физиологии, ФГБУН ФИЦ «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук». 167982, Россия, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 50; e-mail: kalikova\_81@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7963-1662>.

**Третьякова Анастасия Михайловна** – младший научный сотрудник отдела экологической и медицинской физиологии Института физиологии, ФГБУН ФИЦ «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук». 167982, Россия, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 50; e-mail: anastasiaromanova2509@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0040-7276>.

**Черных Алексей Анатольевич** – кандидат биологических наук, научный сотрудник отдела экологической и медицинской физиологии Института физиологии, ФГБУН ФИЦ «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук». 167982, Россия, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 50; e-mail: chernykh.al.an@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1574-5588>.

**Шадрина Вера Дмитриевна** – кандидат биологических наук, научный сотрудник отдела экологической и медицинской физиологии Института физиологии, ФГБУН ФИЦ «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук». 167982, Россия, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 50; e-mail: vera.shadrina56@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4553-6218>.

**Бойко Евгений Рафаилович** – доктор медицинских наук, профессор, директор Института физиологии, ФГБУН ФИЦ «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук». 167982, Россия, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 50; e-mail: boiko60@inbox.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8027-898X>.

#### Образец цитирования

Паришуква О.И., Потопицына Н.Н., Иванкова Ж.Е., Алисултанова Н.Ж., Вахнина Н.А., Каликова Л.Б., Третьякова А.М., Черных А.А., Шадрина В.Д., Бойко Е.Р. Монооксид азота в плазме крови крыс линии «Вистар» при введении витамина D3. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 1: 155–164. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-1-155-164.

## NITRIC OXIDE IN BLOOD PLASMA OF WISTAR RATS RECEIVING VITAMIN D3

O.I. Parshukova, N.N. Potolitsyna, Zh.E. Ivankova, N.Zh. Alisultanova, N.A. Vakhnina,  
L.B. Kalikova, A.M. Tret'yakova, A.A. Chernykh, V.D. Shadrina, E.R. Boyko

Komi Scientific Centre, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Syktyvkar, Russia

*Recently, much data has been published on the correlation between vitamin D and endothelium. Which is known to regulate vascular homeostasis and hemodynamics. Nitric oxide is characterized by a strong vasodilating effect. It is also a powerful inhibitor of platelet aggregation and adhesion to the vascular wall. Vitamin D and its receptors can regulate the nitric oxide synthesis by changing the activity of endothelial NO synthase.*

*The purpose of the study was to examine the effect of vitamin D3 (emulsion) consumption on the level of nitric oxide in the blood of Wistar rats.*

*Materials and Methods. The study was carried out on mature male Wistar rats weighing 200–300 g (aged 2–3 months). The rats were randomly divided into two groups: 1) control (n=6), kept in vivarium during the whole experiment, 2) experimental (n=6), daily receiving vitamin D3 in emulsion for 30 days. The calculation of vitamin D3 dose was based on the recommended daily amount of vitamin D3 for an adult person (4000 IU). A biochemical blood test determined 25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D and the level of stable nitric oxide metabolites. Statistica software was used for statistical analysis.*

*Results. The trial study showed that a 30-day intake of vitamin D3 in emulsion increased its concentration and the nitric oxide level in the blood of rats. It may indicate the intensification of the enzymatic nitric oxide synthesis and the improvement in endothelial function.*

*Conclusion. Thus, vitamin D and nitric oxide are important functionally correlated compounds. Adequate vitamin D status can mitigate the development of cardiovascular disease.*

**Key words:** nitric oxide, nitrites, nitrates, vitamin D, blood, Wistar rats.

The work is supported by RSF grant No. 19-73-10091 "Pickering emulsions stabilized by anisotropic metal oxide/polysaccharide nanocrystals: formation of colloidal systems and their biomedical applications" (Head of research group – Ph.D., V.I. Mikhailov, 2019–2022).

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

### Author contributions

Research concept and design: Boyko E.R., Vakhnina N.A., Potolitsyna N.N.

Literary search, participation in the research study, data processing: Parshukova O.I., Potolitsyna N.N., Vakhnina N.A., Kalikova L.B., Ivankova Zh.E., Alisultanova N.Zh., Tret'yakova A.M. Chernykh A.A., Shadrina V.D.

Statistical data processing: Parshukova O.I., Ivankova Zh.E., Alisultanova N.Zh.

Data analysis and interpretation: Parshukova O.I., Tret'yakova A.M., Chernykh A.A., Shadrina V.D.

Text writing and editing: Parshukova O.I., Potolitsyna N.N., Boyko E.R.

### References

1. Kim D.H., Meza C.A., Clarke H., Kim J.S., Hickner R.C. Vitamin D and Endothelial Function. *Nutrients*. 2020; 12 (2): 575. DOI: 10.3390/nu12020575.
2. Shirvani A., Persons K.S., Holick M.F. Evaluation of Effectiveness of Ultraviolet Emitting Lamps on the Cutaneous Production of Vitamin D3: Relationship of the Lamps Vitamin D3 Producing Potential to the Production of 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine and Nitric Oxide. *J. Anticancer Res.* 2020; 40 (1): 565–572. DOI: 10.21873/anticancer.13986.
3. Higashi Y., Noma K., Yoshizumi M., Kihara Y. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circ. J.* 2009; 73: 411–418. DOI: 10.1253/circj.cj-08-1102.
4. Förstermann U., Sessa W.C. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur. Heart. J.* 2012; 33 (7): 837a–837d. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr304.
5. Besedina A. NO-Synthase Activity in Patients with Coronary Heart Disease Associated with Hypertension of Different Age Groups. *J. Med. Biochem.* 2016; 35 (1): 43–49. DOI: 10.1515/jomb-2015-0008.
6. Parshukova O.I., Varlamova N.G., Bojko E.R. Nitric Oxide Production in Professional Skiers During Physical Activity at Maximum Load. *Front. Cardiovasc. Med.* 2020; 7: 582021. DOI: 10.3389/fcvm.2020.582021.
7. Andrukhova O., Slavic S., Zeitz U., Riesen S.C., Heppelmann M.S., Ambrisko T.D., Markovic M., Kuebler W.M., Erben R.G. Vitamin D is a regulator of endothelial nitric oxide synthase and arterial stiffness in mice. *Mol. Endocrinol.* 2014; 28 (1): 53–64. DOI: 10.1210/me.2013-1252.
8. Fleet J.C. Rapid, Membrane-Initiated Actions of 1,25 Dihydroxyvitamin D: What Are They and What Do They Mean? *J. Nutr.* 2004; 134 (12): 3215–3218. DOI: 10.1093/jn/134.12.3215.
9. Busse R., Mülsch A. Calcium-dependent nitric oxide synthesis in endothelial cytosol is mediated by calmodulin. *FEBS Lett.* 1990; 265 (1–2): 133–136. DOI: 10.1016/0014-5793(90)80902-u.
10. Molinari C., Uberti F., Grossini E., Vacca G., Carda S., Invernizzi M., Cisari C. 1 $\alpha$ ,25-dihydroxycholecalciferol induces nitric oxide production in cultured endothelial cells. *Cell Physiol. Biochem.* 2011; 27 (6): 661–668. DOI: 10.1159/000330075.
11. Rybakova A.V., Makarova M.N., Kukharensko A.E., Vichare A.S., Ryuffer F.-R. Sushchestvuyushchie trebovaniya i podkhody k dozirovaniyu lekarstvennykh sredstv laboratornym zivotnym [Current requirements for and approaches to dosing animal studies]. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya*. 2018; 8 (4): 207–217. DOI: 10.30895/1991-2919-2018-8-4-207-217 (in Russian).
12. Hankenson F.C. *Critical care management for laboratory mice and rats*. New York: CRC Press; 2013: 254.
13. Bikle D.D. Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications. *Chem. Biol.* 2014; 21 (3): 319–329. DOI: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016.
14. Granger D.L., Taintor R.R., Boockvar K.S., Hibbs J.B.Jr. Measurement of nitrate and nitrite in biological samples using nitrate reductase and Griess reaction. *Methods Enzymol.* 1996; 268: 142–151. DOI: 10.1016/s0076-6879(96)68016-1.
15. Whyte M.P., Haddad Jr.J.G., Walters D.D., Stamp T.C. Vitamin D bioavailability: serum 25-hydroxyvitamin D levels in man after oral, subcutaneous, intramuscular, and intravenous vitamin D administration. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1979; 48 (6): 906–911. DOI: 10.1210/jcem-48-6-906.

16. Haddad J.G., Matsuoka L.Y., Hollis B.W., Hu Y.Z., Wortsman J. Human plasma transport of vitamin D after its endogenous synthesis. *J. Clin. Invest.* 1993; 91 (6): 2552–2555. DOI: 10.1172/JCI116492.
17. Lewis N.C.S., Bain A.R., Wildfong K.W., Green D.J., Ainslie P.N. Acute hypoxaemia and vascular function in healthy humans. *Exp. Physiol.* 2017; 102: 1635–1646. DOI: 10.1113/EP086532.
18. Machado P. de A., Escrivani D.O., Oliveira G., Claudio D. Vitamin D increases killing of intracellular *Leishmania amazonensis* in vitro independently of macrophage oxidative mechanisms. *Parasitology.* 2020; 147: 1792–1800. DOI: 10.1017/S0031182020001791.
19. Wolf S.T., Jablonski N.G., Ferguson S.B. Four weeks of vitamin D supplementation improves nitric oxide-mediated microvascular function in college-aged African Americans. *Amer. J. of physiol.-heart and circulatory physiol.* 2020; 319: H906–H914. DOI: 10.1152/ajpheart.00631.
20. Dahlquist D.T., Dieter B.P., Koehle M.S. Plausible ergogenic effects of vitamin D on athletic performance and recovery. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2015; 19 (12): 33. DOI: 10.1186/s12970-015-0093-8.
21. Parshukova O.I., Boyko E.R., Larina V.E. Markery sosudistogo tonusa v krovi vysokokvalifitsirovannykh lyzhnikov-gonshchikov Respubliki Komi v techenie godovogo trenirovochnogo tsikla [Markers of vascular tone in the blood of elite cross-country skiers of the Komi Republic during the annual training cycle]. *Zhur. med.-biol. issled.* 2019; 2: 169–177. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.2.169 (in Russian).

Received December 29, 2022; accepted January 27, 2023.

#### Information about the authors

**Parshukova Olga Ivanovna**, Candidate of Sciences (Biology), Researcher, Department of Ecological and Medical Physiology, Institute of Physiology, Komi Scientific Centre, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. 167982, Russia, Syktyvkar, Pervomayskaya St., 50; e-mail: olga-parshukova@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1862-6936>.

**Potolitsyna Natal'ya Nikolaevna**, Candidate of Sciences (Biology), Leading Researcher, Department of Ecological and Medical Physiology, Institute of Physiology, Komi Scientific Centre, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. 167982, Russia, Syktyvkar, Pervomayskaya St., 50; e-mail: potol\_nata@list.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4804-6908>.

**Ivankova Zhanna Evgen'evna**, Candidate of Sciences (Biology), Researcher, Department of Ecological and Medical Physiology, Institute of Physiology, Komi Scientific Centre, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. 167982, Russia, Syktyvkar, Pervomayskaya St., 50; e-mail: shivank@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7733-2407>.

**Alisultanova Nadezhda Zhafarovna**, Candidate of Sciences (Biology), Researcher, Department of Ecological and Medical Physiology, Institute of Physiology, Komi Scientific Centre, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. 167982, Russia, Syktyvkar, Pervomayskaya St., 50; e-mail: alisultanova.nadezhda@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8442-3558>.

**Vakhnina Nadezhda Alekseevna**, Candidate of Sciences (Biology), Senior Researcher, Department of Ecological and Medical Physiology, Institute of Physiology, Komi Scientific Centre, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. 167982, Russia, Syktyvkar, Pervomayskaya St., 50; e-mail: vakhnina80@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0779-5171>.

**Kalikova Lyubov' Borisovna**, Junior Researcher, Department of Ecological and Medical Physiology, Institute of Physiology, Komi Scientific Centre, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. 167982, Russia, Syktyvkar, Pervomayskaya St., 50; e-mail: kalikova\_81@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7963-1662>.

**Tret'yakova Anastasiya Mikhaylovna**, Junior Researcher, Department of Ecological and Medical Physiology, Institute of Physiology, Komi Scientific Centre, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. 167982, Russia, Syktyvkar, Pervomayskaya St., 50; e-mail: anastasiaromanova2509@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0040-7276>.

**Chernykh Aleksey Anatol'evich**, Candidate of Sciences (Biology), Researcher, Department of Ecological and Medical Physiology, Institute of Physiology, Komi Scientific Centre, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. 167982, Russia, Syktyvkar, Pervomayskaya St., 50; e-mail: chernykh.al.an@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1574-5588>.

**Shadrina Vera Dmitrievna**, Candidate of Sciences (Biology), Researcher, Department of Ecological and Medical Physiology, Institute of Physiology, Komi Scientific Centre, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. 167982, Russia, Syktyvkar, Pervomayskaya St., 50; e-mail: vera.shadrina56@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4553-6218>.

**Boyko Evgeniy Rafailovich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Director, Institute of Physiology, Komi Scientific Centre, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. 167982, Russia, Syktyvkar, Pervomayskaya St., 50; e-mail: boiko60@inbox.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8027-898X>.

#### For citation

Parshukova O.I., Potolitsyna N.N., Ivankova Zh.E., Alisultanova N.Zh., Vakhnina N.A., Kalikova L.B., Tret'yakova A.M., Chernykh A.A., Shadrina V.D., Boyko E.R. Monooksid azota v plazme krovi krys linii «Vistar» pri vvedenii vitamina D3 [Nitric oxide in blood plasma of Wistar rats receiving vitamin D3]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2023; 1: 155–164. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-1-155-164 (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)