

ISSN 2413-4864

Acta medica Eurasica

Медицинский вестник Евразии

№ 1 2023

Научный журнал

Основан в июле 2015 г.

Учредитель:
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»

Главный редактор

Диомидова Валентина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Заместитель главного редактора

Голубцова Наталья Николаевна, доктор биологических наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Члены редакционной коллегии

Алексеева Ольга Поликарповна, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Нижний Новгород)

Атдуев Вагиф Ахмедович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Нижний Новгород)

Балькова Лариса Александровна, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Саранск)

Волков Владимир Егорович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Гилязева Виктория Викторовна, доктор медицинских наук (Россия, Чебоксары)

Голенков Андрей Васильевич, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Гунин Андрей Германович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Денисова Тамара Геннадьевна, доктор медицинских наук (Россия, Чебоксары)

Долгов Игорь Юрьевич, доктор медицинских наук (Россия, Чебоксары)

Енкоян Константин Борисович, доктор биологических наук, профессор (Армения, Ереван)

Иванова Ирина Евгеньевна, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Чебоксары)

Карзакова Луиза Михайловна, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Козлов Вадим Авериевич, доктор биологических наук, кандидат медицинских наук, доцент (Россия, Чебоксары)

Лазебник Леонид Борисович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Москва)

Мартынов Анатолий Иванович, действительный член (академик) РАН, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Москва)

Московский Александр Владимирович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Мухамеджанова Любовь Рустановна, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Казань)

Николаев Николай Станиславович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Павлова Светлана Ивановна, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Чебоксары)

Паштаев Николай Петрович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Пыков Михаил Иванович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Москва)

Родионов Владимир Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Сергеев Валерий Николаевич, доктор медицинских наук (Россия, Москва)

Стручко Глеб Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Тарасова Лариса Владимировна, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Сургут)

Трухан Дмитрий Иванович, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Омск)

Тухбатуллин Мунир Габдулфатович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Казань)

Фазылов Акрам Акмалович, доктор медицинских наук, профессор (Узбекистан, Ташкент)

Фанарджян Рубен Викторович, доктор медицинских наук, профессор (Армения, Ереван)

Ответственный секретарь

Н.И. Завгородняя

Адрес редакции: 428015, Чебоксары, Московский пр., 15,
тел. (8352) 45-20-96, 58-33-63 (доб. 2030)
e-mail: vestnik210@mail.ru
<http://acta-medica-eurasica.ru>

РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОГО ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА СТРАТЕГИЙ ПРОФИЛАКТИКИ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА» У ДЕТЕЙ С ГЕМОБЛАСТОЗАМИ: ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА*

Ключевые слова: фармакоэкономический анализ, модель Маркова, клиничко-экономическая эффективность, оценка затрат, реакция «трансплантат против хозяина», трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, циклофосфамид, TCR α /b/CD19-деплекция, онкогематологические заболевания, дети.

Дискуссия вокруг стоимости аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и последующего наблюдения пациентов, методов расчета и структуры затрат, несмотря на широту применения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в онкогематологической практике, по-прежнему остается нерешенной проблемой. Осложняется дискуссия использованием разнообразных модификаций терапевтических опций в отношении подготовки пациента к операции и профилактики осложнений. **Целью данной статьи** является сравнительная оценка клиничко-экономической эффективности двух наиболее часто используемых технологических платформ – TCR α /b/CD19-деплекции и деплекции “in vivo” высокими дозами циклофосфамида на основе изучения особенностей каждого из этих методов в реальной практике одного центра. **Материалы и методы.** Для оценки были подобраны две “match paired” группы детей, которым была проведена трансплантация по одной из методик по поводу гемобластоза в период с мая 2013 г. по январь 2021 г. в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России. По полученным показателям клиничко-экономической эффективности (достоверность различий выполнена с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни) на основании модели Маркова проведено фармакоэкономическое моделирование, определена структура затрат и выполнены фармакоэкономический анализ «затраты–эффективность», инкрементальный анализ «затраты–эффективность», а также произведен расчет показателей стоимости операции через 5 лет с учетом дисконтирования. В качестве конечных точек использованы результаты общей и бессобытийной выживаемости, а также выживаемости без развития реакции «трансплантат против хозяина» и рецидива. Затраты разделены на 2 временных периода: 1-й этап – до 30-х суток после ТГСК и 2-й этап – с 31-х суток после ТГСК и до 1 года. Расходы разделены на прямые и непрямые. За непрямые расходы взяты средние цифры социально-экономических данных. **Результаты исследования.** Общие затраты для двух этапов были сопоставимы для обеих платформ: TCR α /b/CD19-деплекции – 6702,094 тыс. руб.; PtCy – 7325,661 тыс. руб. Затраты неравномерно распределены по этапам: 1-й этап является более дорогостоящим для платформы TCR, 2-й – для PtCy. При анализе затраты–эффективность каждая единица эффективности (1% выживаемости за 1 год курации обходится дороже для платформы TCR, с учетом рекомендованного ВОЗ коэффициента дисконтирования в 3% за год за 5 лет годовая стоимость затрат для метода TCR должна снизиться до 5933,316 тыс. руб., а для платформы PtCy – до 6485,355 тыс. руб. без учета макроэкономических показателей. Каждая дополнительная единица эффективности (1% выживаемости) TCR обойдется: для общей выживаемости в 311 783,50 руб., для бессобытийной выживаемости – в 207 855,67 руб., для выживаемости без РТПХ и рецидива – в 51 963,92 руб.

Выводы. Фармакоэкономически менее затратной за период 1 года курации оказывается превентивная платформа TCR по сравнению с платформой деплекции “in vivo” с использованием высоких доз циклофосфамида, несмотря на более высокую стоимость ее применения на 1-м этапе курации.

* Работа выполнена при частичной поддержке гранта Президента РФ НШ-843.2022.3.

Актуальность. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является одной из потенциально эффективных медицинских технологий в отношении онкогематологических заболеваний у взрослых и детей. Вместе с тем ТГСК входит в десятку процедур с самым высоким ростом больничных расходов [7]. Чем более специализированной и ресурсоемкой является медицинская процедура, тем важнее понимать структуру расходов, заложенных в нее, давать им экономическую оценку, что позволит снижать затраты на проведение ТГСК. В профессиональной среде имеются различные подходы к оценке стоимости как самого метода лечения, так и последующего ведения пациента ввиду высоких рисков развития посттрансплантационных осложнений, ведущим среди которых является реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), которая, согласно международным данным, значительно увеличивает стоимость лечения [4, 9, 11]. Усложняют дискуссию и, соответственно, расчеты, используемые для профилактики РТПХ терапевтические платформы, выделение технологических этапов, необходимость учета этапа подготовки к операции так называемого предтрансплантационного этапа [4, 7, 9, 11].

В данной статье мы используем моноцентровый опыт использования двух наиболее популярных платформ для профилактики РТПХ как технологически ключевого звена для успешного проведения ТГСК. Первой платформой является *ex vivo* автоматизированная иммуномагнитная сепарация клеток в функционально закрытой и стерильной системе – TCRa/b/CD19-деплеция трансплантата. Данная технология обеспечивает более быстрое приживление трансплантата и достаточный эффект «трансплантат против лейкоза». Одними из существенных лимитирующих факторов использования данной методики являются более поздняя иммунореактивация, высокая частота реактивации вирусных инфекций, в том числе цитомегаловирусной (ЦМВ) виремии [8, 10, 12]. Конкурирующей платформой служит *in vivo* деплеция с использованием высоких доз циклофосфамида в раннем посттрансплантационном периоде в сочетании со стандартной схемой профилактики РТПХ в виде использования микофенолата мофетила и такролимуса или циклоспорина А. Данную методику отличают чуть более медленное приживление трансплантата, умеренная частота клинически значимой РТПХ и высокая противоопухолевая активность. Также данная технология продемонстрировала ускоренные темпы иммунореактивации, низкую частоту реактивации вирусных инфекций [5, 6, 10, 13].

Обе платформы в российских реалиях имеют ключевое значение. Это обусловлено широким использованием неполностью совместимых доноров в качестве реципиентов вследствие отсутствия полноценного национального регистра доноров костного мозга и низкого доступа отечественных клиник к международным базам неродственных доноров, отсутствием методов оплаты активации доноров из иностранных регистров в системе отечественного здравоохранения [2]. Данные проблемы делают дискуссию вокруг вышеозвученных платформ в профессиональной среде актуальной. Особое значение имеет то, что в рамках наметившегося постепенного перехода российского здравоохранения к оплате медицинской помощи в рамках ценностно-ориентированного подхода учет расходов и клиничко-экономическое сравнение двух базовых платформ профилактики РТПХ при проведении ТГСК позволят исследовать структуру расходов, их различие, выделить этапы оказания медицинской помощи пациентам именно с точки зрения фармакоэкономики, оценить клиничко-экономическую эффективность методик и факторы, на них влияющие [1].

Цель исследования – на основании сравнительного фармакоэкономического анализа двух основных платформ профилактики «реакции трансплантат против хозяина» у детей с гемобластозами – TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции и деплеции “in vivo” высокими дозами циклофосфамида – установить клинико-экономические особенности каждого метода в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы исследования. Ретроспективно были отобраны две группы пациентов детского возраста, получивших ТГСК по поводу онкогематологического заболевания высокого риска в период с мая 2013 г. по январь 2021 г. в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России. У первой группы (группа PtCy) пациентов ($n = 39$) была использована платформа профилактики РТПХ методом деплеции «in vivo» высокими дозами циклофосфамида на +3-и, +4-е сутки, среди ТГСК преобладали ($n = 22$) первые по счету операции, 7 трансплантаций были проведены повторно; тридцати пациентам была проведена ТГСК от гаплоидентичного донора, девяти – от неродственного HLA-совместимого донора. Методом «match paired» данной группе из ретроспективной выборки была подобрана сопоставимая группа пациентов, у которых в качестве профилактики РТПХ применялась TCR α /b/CD19-деплеция трансплантата in vitro. Подборка пациентов происходила по следующим параметрам: нозология, статус заболевания, номер ТГСК, период наблюдения и тип используемого донора. Группа TCR α /b/CD19-деплеции была представлена 62 пациентами, из которых 47 перенесли первую ТГСК, 15 – повторную; гаплоидентичный донор использовался в 55 случаях, неродственный HLA-совместимый – в 7. Предтрансплантационная подготовка включала протокольное миелоаблативное кондиционирование соответственно диагнозу, помимо циклофосфамида в первой группе для профилактики РТПХ использовалась классическая схема у 25 пациентов, у 12 пациентов по объективным причинам (мукозит, нарушение всасывания, нефротоксичность) данная схема претерпела изменения. Во второй группе (группа TCR) – у 25 пациентов использовались ингибиторы кальциневрина, у 24 – препараты моноклональных антител (абатацепт, тоцилизумаб), 13 пациентов не получали никакой иммуносупрессивной терапии после ТГСК вследствие очень высокого риска рецидива.

На основании описания групп пациентов и полученных клинических результатов и событий, медианы массы пациентов (35 кг), медианной площади поверхности тела пациентов ($1,1 \text{ м}^2$) было выполнено фармакоэкономическое моделирование, основанное на модели Маркова [3]. Достоверность различий клинических эффектов определена с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. По полученным моделям: модель пациента с использованием посттрансплантационного циклофосфамида (PtCy) и модель пациента с TCR α /b/CD19-деплецией (TCR) произведен расчет экономических затрат. Расчет затрат производился на основании методики, установленной Приказом № 556 от 13 августа 2015 г. Минздрава России¹, используемого для расчета

¹ Об утверждении Методических рекомендаций по расчету финансовых затрат на оказание медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации: приказ Минздрава России от 13.08.2015 г. № 556 [Электронный ресурс] // Минздрав России: офиц. Сайт. URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/9369-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rf-ot-13-avgusta-2015-g-556-ob-utverzhdenii-metodicheskikh-rekomendatsiy-po-raschetu-finansovyh-zatrat-na-okazanie-meditsinskoy-pomoschi-po-kazhdomu-protokolu-klinicheskoy-aprobatsii-metodov-profilaktiki-diagnosticski-lecheniya-i-reabilitatsii>.

стоимости протоколов клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации. Все затраты разделены на непрямые и прямые: медицинские и немедицинские.

Проведен анализ «затраты–эффективность» методик профилактики РТПХ, в том числе с учетом ежегодного дисконтирования, инкрементальный анализ, для чего в качестве конечных точек использованы результаты общей и бессобытийной выживаемости, а также выживаемости без развития РТПХ и рецидива [4, 9]. Указанные типы фармакоэкономического анализа применены как ко всему периоду наблюдения, так и по двум его этапам. Результаты проанализированы методами вариационной статистики.

Результаты исследования и их обсуждение. Получены следующие клинические исходы, на основании которых проведены фармакоэкономическое моделирование и фармакоэкономический анализ. Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1

Показатели клинической эффективности, примененные при фармакоэкономическом моделировании и проведении фармакоэкономического анализа

Показатели	Результаты TCR	Результаты PtCy	p
Медиана приживления лейкоцитов	16 дней	20 дней	–
Медиана приживления тромбоцитов	17 дней	27 дней	–
Медианное количество койко-дней в отделении ТГСК (асептическом боксе)	30 дней	42 дня	–
КР реактивации ЦМВ	55% (95%КР: 44–69)	58% (95%КР: 44–76)	0,889
КР развития острой РТПХ 2-4 ст. (клинически значимая)	21% (95%КР: 13–34)	42% (95%КР: 30–61)	0,028
КР развития острой РТПХ 3-4 ст. (тяжелая)	7% (95%КР: 3–19)	32% (95%КР: 19–52)	0,011
КР развития хронической РТПХ	17% (95%КР: 9–28)	23% (95%КР: 13–40)	0,387
КР трансплантационно-ассоциированной смертности	19% (95%КР: 11–32)	18% (95%КР: 9–35)	0,89
КР рецидива	23% (95%КР: 15–36)	31% (95%КР: 19–49)	0,325
Общая выживаемость (OS, OB), 5 лет	58% (95%КР: 47–72)	56% (95%КР: 41–72)	0,845
Бессобытийная выживаемость (EFS, БСВ), 5 лет	53% (95%КР: 40–65)	50% (95%КР: 34–66)	0,644
Выживаемость без рецидива и РТПХ, 5 лет	35% (95%КР: 32–58)	23% (95%КР: 16–45)	0,038

Примечание. КР – кумулятивный риск; достоверность различий определена с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни.

Как видно из полученных данных, в целом клинические результаты применения обеих платформ сопоставимы: общая и бессобытийная выживаемости пациентов составили: 58% и 53% соответственно для TCR и 56% и 50% соответственно для PtCy. Однако обращает на себя внимание более медленное приживление трансплантата для платформы PtCy: лейкоцитов 20 дней, тромбоцитов 27 дней по сравнению с платформой TCR: 16 и 17 дней соответственно. В свою очередь, это привело к увеличению медианы длительности госпитализации в асептическом боксе, которая для группы PtCy составила 42 дня по сравнению с длительностью госпитализации в группе TCR – 30 дней, что отразилось в дальнейшем на прямых затратах.

Помимо длительности пребывания пациента в более затратном с экономической точки зрения отделении ТГСК обращает на себя внимание более высокий кумулятивный риск развития клинически значимой острой РТПХ 2–4-й стадий (42% против 21% в группе TCR, $p = 0,28$) и, в особенности, тяжелой острой РТПХ 3–4-й стадий для платформы PtCy (32% против 7% в группе TCR, $p = 0,011$), что нашло подтверждение и в показателе выживаемости без рецидива и РТПХ (GRFS), который составил для платформы PtCy 23% против 35% для платформы TCR. С клинической точки зрения данные показатели отражают наличие серьезного осложнения у пациентов, связанное с ним снижение качества жизни, что привело к интенсификации курации данных пациентов, особенно спустя 30 суток после ТГСК, что требует больше прямых затрат на группу пациентов PtCy на более поздних этапах и подтверждается моделированием затрат.

На рис. 1 представлено сравнение общих затрат в тысячах рублей за 1 год курации пациента по статьям расходов. Очевидно, что более дорогостоящим является метод PtCy, в основном за счет прямых немедицинских расходов. Прямые медицинские расходы двух методик за период 1 года сопоставимы.

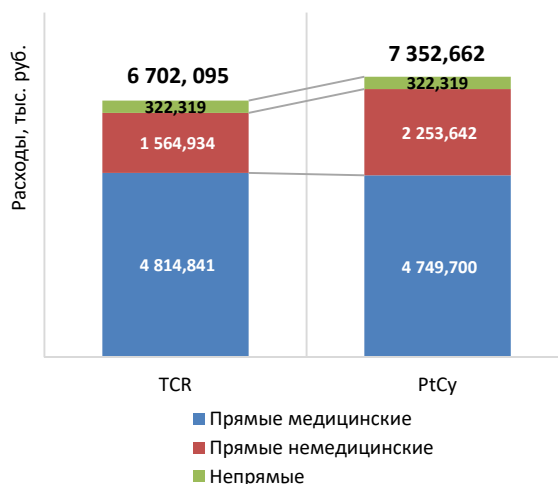


Рис. 1. Сравнение общих затрат по статьям расходов на одного пациента за 1 год курации согласно моделям TCR vs PtCy, тыс. руб.

При детальном рассмотрении общих затрат по этапам курации (рис. 2, 3) обращает на себя внимание, что стоимость курации пациента в рамках платформы PtCy выше после 30-х суток, тогда как до 30-х суток значительно более затратным является метод TCRa/b/CD19-деплеции. Наибольший вклад в дороговизну платформы TCR вносят прямые медицинские расходы – 3 225,839 тыс. руб., отражающие высокую технологичность метода и высокую стоимость расходных материалов и самого процесса TCRa/b/CD19-деплеции. Расходы метода PtCy распределены более равномерно во времени, прямые затраты на 1-м этапе невысокие за счет относительной простоты самой медицинской технологии. Большая часть прямых затрат на 2-м этапе курации при использовании PtCy обусловлена более длительным пребыванием пациента в стационаре вследствие более медленного приживления трансплантата и потребности в пребывании в асептических условиях, развивающимися осложнениями, требующими длительного наблюдения и лечения, что вносит свой значительный вклад в удорожание метода именно на более позднем этапе.

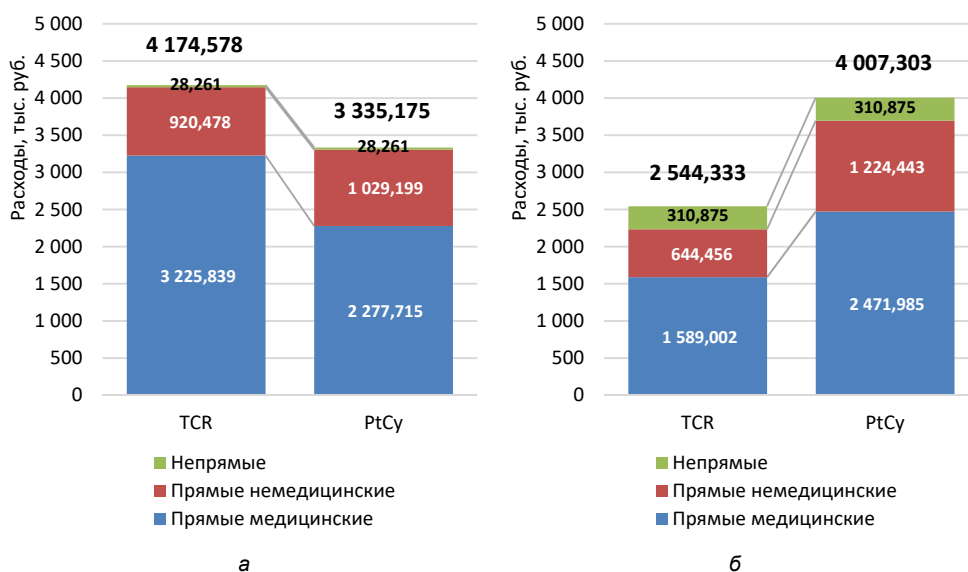


Рис. 2. Сравнение затрат по типам расходов на одного пациента до 30-х суток (а) и после 30-х суток (б) после ТГСК согласно моделям TCR vs PtCy, тыс. руб.

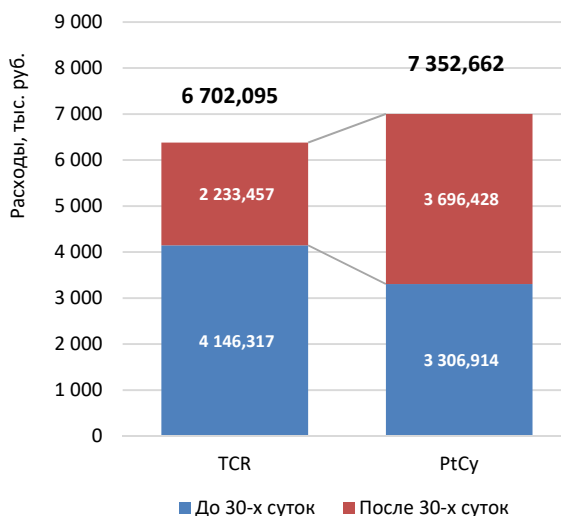


Рис. 3. Сравнение общих затрат на одного пациента по этапам курации согласно моделям TCR vs PtCy, тыс. руб.

Таким образом, при клинической сопоставимости превентивных платформ экономические затраты на них отличаются: более высокая стоимость платформы TCR на 1-м этапе сменяется снижением затрат в дальнейшем, а затраты при использовании платформы PtCy остаются относительно высокими и на 2-м этапе.

Данный вывод подтверждается путем проведения фармакоэкономического анализа «затраты–эффективность» (табл. 2).

Таблица 2

Результаты анализа «затраты–эффективность»,
в том числе с учетом ежегодного дисконтирования на период 5 лет,
инкрементального анализа «затраты–эффективность»

Платформа	Показатели	Результат за период, руб.		
		1 год	до +30 суток после ТГСК	31-е сутки – 1 год после ТГСК
TCR	CER OS	115 553,36	71 975,49	43 867,82
	CER EFS	126 454,62	78 765,63	48 006,29
	CER GRFS	191 488,42	119 273,67	72 695,25
	ResultD 5 лет	5 933 316,29	3 695 724,26	2 252 480,23
PtCy	CER OS	130 815,39	59 556,70	71 558,99
	CER EFS	146 513,24	66 703,51	80 146,07
	CER GRFS	318 507,03	145 007,63	174 230,59
	ResultD 5 лет	6 485 355,68	2 952 606,82	3 547 637,05
x	ICER OS	311 783,50	419 701,50	731 485,00
	ICER EFS	207 855,67	279 801,00	487 656,67
	ICER GRFS	51 963,92	69 950,25	121 914,17

Примечание. ResultD – показатель «затраты–эффективность» с учетом ежегодного дисконтирования; CER – Cost-effectiveness ratio (коэффициент «затраты–эффективность»), стоимость 1% показателя эффективности; ICER – Incremental cost-effectiveness ratio (инкрементальный коэффициент «затраты–эффективность»), стоимость дополнительной единицы эффективности.

Как видно из представленных данных, каждая единица эффективности (1% выживаемости) обходится за 1 год курации:

– для платформы TCR: 115 553,36 руб. – для общей выживаемости; 126 454,62 руб. – для бессобытийной выживаемости; 191 477,42 руб. – для выживаемости без РТПХ и рецидива;

– для платформы PtCy: 130 815,39 руб. – для общей выживаемости; 146 513,24 руб. – для бессобытийной выживаемости; 318 507,03 руб. – для выживаемости без РТПХ и рецидива.

При этом из таблицы расчетов очевиден рост стоимости единицы эффективности для методики PtCy после +30 суток и, наоборот, снижения для методики TCR.

Таким образом, фармакоэкономически менее затратным за период 1 года курации оказывается превентивная платформа TCR по сравнению с платформой деплеции «in vivo» с помощью высоких доз циклофосамида, несмотря на более высокую стоимость ее применения на 1-м этапе курации.

С учетом рекомендованного ВОЗ коэффициента дисконтирования в 3% за год за 5 лет годовая стоимость затрат для метода TCR должна снизиться до 5 933,316 тыс. руб., а для платформы PtCy – до 6 485,355 тыс. руб. без учета макроэкономических показателей.

Проведенный инкрементальный анализ «затраты–эффективность» экономически более выгодной платформы TCR показал, что каждая дополнительная единица эффективности (1% выживаемости) обойдется: для общей выживаемости в 311 783,50 руб., для бессобытийной выживаемости в 207 855,67 руб., для выживаемости без РТПХ и рецидива в 51 963,92 руб.

Выводы. Обе превентивные относительно РТПХ платформы сопоставимы при оценке большинства показателей их клинической эффективности, однако лимитирующим фактором относительно платформы PtCy являлись показатели более высокого риска развития острой клинически значимой РТПХ 2–4-й стадий, в том числе тяжелой РТПХ 3–4-й стадий, что отразилось на ключевом для фармакоэкономического анализа показателе выживаемости без РТПХ и рецидива.

На наш взгляд, именно эти ключевые причины привели при оценке затрат к росту прямых расходов и, соответственно, общих затрат на курацию пациентов в группе PtCy по сравнению с таковыми в группе TCRa/b/CD19-деплеции за период 1 года курации при меньших инициальных затратах на саму технологию трансплантации в группе PtCy, что продемонстрировано на примере расчета затрат 1-го этапа курации. Таким образом, показано, что платформа TCRa/b/CD19-деплеции является клинико-экономически более эффективной, чем платформа деплеции «in vivo» с использованием высоких доз посттрансплантационного циклофосфамида вследствие более высоких показателей клинической эффективности и более низких общих затрат на курацию пациентов в течение 1 года после ТГСК.

Возможно, что точечные изменения терапевтической стратегии в группе PtCy потенциально позволят снизить общие затраты на метод и сделать его более экономически и клинически эффективным.

Литература

1. Концепция ценностноориентированного здравоохранения / Н.З. Мусина, В.В. Омеляновский, Р.В. Гостищев и др. // ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2020. Т. 13(4). С. 438–451. DOI: <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.042>.
2. Онкогематологическая помощь взрослому населению в России: социально-экономическое исследование [Электронный ресурс]. URL: <https://tinkovfund.org/research>.
3. Яеудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г. Фармакоэкономика. Ростов н/Д: Феникс, 2018. 237 с.
4. Broder M.S., Quock T.P., Chang E. et al. The Cost of Hematopoietic Stem-Cell Transplantation in the United States. *Am Health Drug Benefits*, 2017, vol. 10(7), pp. 366–374.
5. Ciurea S., Zhang M.-J., Bacigalupo A., Bashey A. Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia. *Blood.*, 2015, vol. 126, pp. 1033–1040. DOI: [10.1182/blood-2015-04-639831](https://doi.org/10.1182/blood-2015-04-639831).
6. Kleinschmidt K., Lv M., Yanir A., Palma J. et al. T-Cell-Replete Versus ex vivo T-Cell-Depleted Haploidentical Haematopoietic Stem Cell Transplantation in Children With Acute Lymphoblastic Leukaemia and Other Haematological Malignancies. *Front Pediatr.*, 2021, vol. 9, 794541. DOI: [10.3389/fped.2021.794541](https://doi.org/10.3389/fped.2021.794541).
7. Majhail N.S., Mau L.W., Denzen E.M., Arneson T.J. Costs of autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation in the United States: a study using a large national private claims database. *Bone Marrow Transplant.*, 2013, vol. 48(2), pp. 294–300. DOI: [10.1038/bmt.2012.133](https://doi.org/10.1038/bmt.2012.133).
8. Maschan M., Shelikhova L., Ilushina M. et al. Outcome of $\alpha\beta$ T cell-depleted transplantation in children with high-risk acute myeloid leukemia, grafted in remission. *Bone Marrow Transplant.*, 2020, vol. 55(1), pp. 256–259. DOI: [10.1038/s41409-019-0531-3](https://doi.org/10.1038/s41409-019-0531-3).
9. Mayerhoff L., Lehne M., Hickstein L. et al. Cost associated with hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective claims data analysis in Germany. *J Comp Eff Res.*, 2019, vol. 8(2), pp. 121–131. DOI: [10.2217/ce-2018-0100](https://doi.org/10.2217/ce-2018-0100).
10. Pérez-Martínez A., Ferreras C., Pascual A. et al. Haploidentical transplantation in high-risk pediatric leukemia: A retrospective comparative analysis on behalf of the Spanish working Group for bone marrow transplantation in children (GETMON) and the Spanish Grupo for hematopoietic transplantation (GETH). *Am J Hematol.*, 2020, vol. 95(1), pp. 28–37. DOI: [10.1002/ajh.25661](https://doi.org/10.1002/ajh.25661).
11. Ricci A., Jin Z., Broglie L. et al. Healthcare utilization and financial impact of acute-graft-versus-host disease among children undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.*, 2020, vol. 55(2), pp. 384–392. DOI: [10.1038/s41409-019-0688-9](https://doi.org/10.1038/s41409-019-0688-9).
12. Shelikhova L., Glushkova S., Nikolaev R. et al. Serotherapy-Free Regimen Improves Non-Relapse Mortality and Immune Recovery Among the Recipients of $\alpha\beta$ TCell-Depleted Haploidentical Grafts: Retrospective Study in Childhood Leukemia. *Transplant Cell Ther.*, 2021, vol. 27(4), pp. 330.e1-330.e9. DOI: [10.1016/j.jtct.2021.01.010](https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.01.010).
13. Symons H.J., Zahurak M., Cao Y. et al. Myeloablative haploidentical BMT with posttransplant cyclophosphamide for hematologic malignancies in children and adults. *Blood Adv.*, 2020, vol. 4(16), pp. 3913–3925. DOI: [10.1182/bloodadvances.2020001648](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001648).

АБРОСИМОВ АНДРЕЙ БОРИСОВИЧ – младший научный сотрудник отдела научного проектирования и контролируемых клинических исследований, врач-гематолог, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва, Россия, Москва (medikand@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0676-6694>).

БЛИНОВ ДМИТРИЙ СЕРГЕЕВИЧ – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом научного проектирования и контролируемых клинических исследований, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва, Россия, Москва (dmitriy.blinov@fccho-moscow.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8385-4356>).

БЛИНОВА ЕКАТЕРИНА ВАЛЕРИЕВНА – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет); кафедра фундаментальной медицины, Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Россия, Москва (bev-sechenov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0050-0251>).

МАСЧАН МИХАИЛ АЛЕКСАНДРОВИЧ – доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора – директор Института молекулярной и экспериментальной медицины, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва, Россия, Москва (mmaschan@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1735-0093>).

Andrei B. ABROSIMOV, Dmitry S. BLINOV, Ekaterina V. BLINOVA, Mikhail A. MASCHAN

RESULTS OF A COMPARATIVE PHARMACOECONOMICS ANALYSIS OF STRATEGIES FOR THE PREVENTION OF GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE IN CHILDREN WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES: A SINGLE CENTER EXPERIENCE

Key words: *Pharmacoeconomic analysis, Markov model, clinical and economic efficiency, cost estimation, GVHD, HSCT, cyclophosphamide, TCR α /b/CD19 depletion, hematological malignancies, children.*

*The discussion around the cost of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and follow-up of patients, methods of calculation and cost structure, despite the breadth of application of hematopoietic stem cell transplantation in oncohematological practice, remains an unresolved problem. The discussion is complicated using various modifications of therapeutic options regarding the preparation of the patient for surgery and the prevention of complications. The purpose of this article is a comparative assessment of the clinical and economic efficiency of the two most used technological platforms – TCR α /b/CD19 depletion and "in vivo" depletion with high doses of cyclophosphamide, having studied the features of each of these methods in the real practice of one center. **Materials and Methods.** For evaluation, two "match paired" groups of children were selected, who underwent transplantation according to one of the methods for hemoblastosis in the period from May 2013 to January 2021 at the National Medical Research Center for Pediatric Hematology, oncology and immunology named after Dmitry Rogachev of the Ministry of Health of Russia. Based on the obtained indicators of clinical effectiveness (significance of differences was made using the nonparametric Mann-Whitney test), pharmacoeconomic modeling was carried out on the basis of the Markov model, the cost structure was determined and the pharmacoeconomic analysis "cost-effectiveness" was performed, incremental analysis "cost-effectiveness", as well as the calculation of indicators of the cost of the operation after 5 years, taking into account discounting. The **results** of overall and event-free survival, as well as survival without the development of graft-versus-host disease and relapse were used as endpoints. The costs are divided into 2 time periods: stage 1 – up to 30 days after HSCT and stage 2 – from 31 days after HSCT and up to 1 year. Costs are divided into direct and indirect. For indirect costs, the average figures of the available socioeconomic data are taken. Results of the study: The total costs for the two stages were comparable for both platforms: TCR α /b/CD19 deletions – 6702.094 thousand rubles; PtCy – 7325.661 thousand rubles. The costs are unevenly distributed over the stages: the 1st stage is more expensive for the TCR platform, the second for PtCy. In cost-effectiveness analysis, each unit of efficiency (1% survival per 1 year of cure will cost more for the PtCy platform. Given the WHO recommended discount factor of 3% per year, over 5 years, the annual cost for the TCR method should decrease to 5933.316 thousand rubles, and for the PtCy platform up to 6,485.355 thousand rubles without considering macroeconomic indicators. Each additional unit of efficiency (1% survival rate) of TCR will cost: survival rate of 207 855.67 rubles, for survival without GVHD and recurrence of 51 963.92 rubles. **Conclusions.** Pharmacoeconomically less costly for a period of 1 year of cure is the preventive TCR platform compared to the depletion platform "in vivo" using high doses of cyclophosphamide, despite the higher cost of its use at the 1st stage of cure.*

References

1. Musina N.Z., Omel'yanovskii V.V., Gostishchev R.V. et al. *Kontseptsiya tsennostnoorientirovanogo zdravookhraneniya* [Concept of value-based healthcare]. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya*

farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya, 2020, vol. 13(4), pp. 438–451. DOI: <https://doi.org/10.17-749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.042>.

2. *Onkogematologicheskaya pomoshch' vzrosloму naseleniyu v Rossii: sotsial'no-ekonomicheskoe issledovanie* [Oncohematological care for the adult population in Russia: socio-economic research]. Available at: <https://tinkovfund.org/research>.

3. Yagudina R.I., A.Y. Kulikov, Serpik V.G. *Farmakoekonomika* [Pharmacoeconomics]. Rostov on the Don, Feniks Publ., 2018, 237 p.

4. Broder M.S., Quock T.P., Chang E. et al. The Cost of Hematopoietic Stem-Cell Transplantation in the United States. *Am Health Drug Benefits*, 2017, vol. 10(7), pp. 366–374.

5. Ciurea S., Zhang M.-J., Bacigalupo A., Bashey A. Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia. *Blood.*, 2015, vol. 126, pp. 1033–1040. DOI: 10.1182/blood-2015-04-639831.

6. Kleinschmidt K., Lv M., Yanir A., Palma J. et al. T-Cell-Replete Versus ex vivo T-Cell-Depleted Haploidentical Haematopoietic Stem Cell Transplantation in Children With Acute Lymphoblastic Leukaemia and Other Haematological Malignancies. *Front Pediatr.*, 2021, vol. 9, 794541. DOI: 10.3389/fped.2021.794541.

7. Majhail N.S., Mau L.W., Denzen E.M., Arneson T.J. Costs of autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation in the United States: a study using a large national private claims database. *Bone Marrow Transplant.*, 2013, vol. 48(2), pp. 294–300. DOI: 10.1038/bmt.2012.133.

8. Maschan M., Shelikhova L., Ilushina M. et al. Outcome of $\alpha\beta$ T cell-depleted transplantation in children with high-risk acute myeloid leukemia, grafted in remission. *Bone Marrow Transplant.*, 2020, vol. 55(1), pp. 256–259. DOI: 10.1038/s41409-019-0531-3.

9. Mayerhoff L., Lehne M., Hickstein L. et al. Cost associated with hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective claims data analysis in Germany. *J Comp Eff Res.*, 2019, vol. 8(2), pp. 121–131. DOI: 10.2217/ceer-2018-0100.

10. Pérez-Martínez A., Ferreras C., Pascual A. et al. Haploidentical transplantation in high-risk pediatric leukemia: A retrospective comparative analysis on behalf of the Spanish working Group for bone marrow transplantation in children (GETMON) and the Spanish Grupo for hematopoietic transplantation (GETH). *Am J Hematol.*, 2020, vol. 95(1), pp. 28–37. DOI: 10.1002/ajh.25661.

11. Ricci A., Jin Z., Broglie L. et al. Healthcare utilization and financial impact of acute-graft-versus-host disease among children undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.*, 2020, vol. 55(2), pp. 384–392. DOI: 10.1038/s41409-019-0688-9.

12. Shelikhova L., Glushkova S., Nikolaev R. et al. Serotherapy-Free Regimen Improves Non-Relapse Mortality and Immune Recovery Among the Recipients of $\alpha\beta$ TCell-Depleted Haploidentical Grafts: Retrospective Study in Childhood Leukemia. *Transplant Cell Ther.*, 2021, vol. 27(4), pp. 330.e1-330.e9. DOI: 10.1016/j.jtct.2021.01.010.

13. Symons H.J., Zahurak M., Cao Y. et al. Myeloablative haploidentical BMT with posttransplant cyclophosphamide for hematologic malignancies in children and adults. *Blood Adv.*, 2020, vol. 4(16), pp. 3913–3925. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001648.

ANDREI B. ABROSIMOV – Researcher, Department of Scientific Design and Controlled Clinical Trials, Dmitry Rogachev National Research Medical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Russia, Moscow (medikand@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0676-6694>).

DMITRY S. BLINOV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Scientific Design and Controlled Clinical Trials, Dmitry Rogachev National Research Medical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Russia, Moscow (dmitriy.blinov@fccho-moscow.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8385-4356>).

EKATERINA V. BLINOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, The First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University); Department of Fundamental Medicine, National Research Nuclear University MEPhI, Russia, Moscow (bev-sechenov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0050-0251>).

MIKHAIL A. MASCHAN – Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy General Director – Director of the Institute of Molecular and Experimental Medicine, Dmitry Rogachev National Research Medical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Russia, Moscow (mmaschan@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1735-0093>).

Формат цитирования: *Абросимов А.Б., Блинов Д.С., Блинова Е.В., Масчан М.А.* Результаты сравнительного фармакоэкономического анализа стратегий профилактики реакции «трансплантат против хозяина» у детей с гемобластозами: опыт одного центра [Электронный ресурс] // *Acta medica Eurasica.* – 2023. – № 1. – С. 1–10. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/1/1>. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-1-1-10.

Е.А. АНДРОННИКОВ, В.Н. ДИОМИДОВА,
Р.Н. ДРАНДРОВ, Н.С. НИКОЛАЕВ

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА СУБАКРОМИАЛЬНОГО ФИБРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ УЩЕМЛЕНИЯ РОТАТОРНОЙ МАНЖЕТЫ ПЛЕЧА

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, ультразвуковая навигация, плечевой сустав, субакромиальное пространство, фиброз, ротаторная манжета плеча.

Синдром ущемления ротаторной манжеты плеча считается одной из наиболее распространенных причин развития болей в области плечевого сустава у лиц трудоспособного возраста, преимущественно мужского пола. Из-за отсутствия характерных признаков данной патологии плечевого сустава на начальном этапе болезни фиброзные изменения субакромиального пространства выявляются поздно.

Цель исследования – оценить эффективность ультразвуковой навигации в диагностике и верификации фиброзных изменений субакромиального пространства у пациентов с синдромом ущемления ротаторной манжеты.

Материалы и методы. Проведен анализ 86 пациентов с синдромом ущемления ротаторной манжеты плеча, у которых первично по данным ультразвукового исследования были выявлены фиброзные изменения субакромиального пространства. В группе N_1 ($n_1 = 42$) проанализированы данные исследования без проведения миниинвазивной внутрисуставной лечебной процедуры на этапе консервативного лечения; в группе N_2 ($n_2 = 44$) – с ультразвуковой навигацией субакромиального пространства при выполнении миниинвазивной внутрисуставной лечебной процедуры. Группу сравнения (N_3 ; $n_3 = 25$) представляли лица без патологии плечевого сустава. Всем проведено ультразвуковое исследование плечевого сустава (ультразвуковой сканер Philips Sparg, линейный высокоплотный мультислотный датчик 5–13 МГц). Верификация результатов УЗИ плечевого сустава подтверждена данными других методов лучевой визуализации.

Результаты. При ультразвуковом исследовании плечевого сустава с помощью динамических функциональных тестов до начала лечебных манипуляций у пациентов с фиброзными изменениями субакромиального пространства (в группах N_1 и N_2) визуализация утолщения сухожилия надостной мышцы в сочетании с уменьшением толщины субакромиального пространства коррелировалась с ограничением движения верхней конечности в плечевом суставе ($p < 0,001$). Сравнительные результаты в исследуемых группах показали, что использование технологий ультразвуковой диагностики и навигации при проведении миниинвазивной внутрисуставной лечебной процедуры при фиброзных изменениях субакромиального пространства обеспечивает улучшение клинических проявлений.

Выводы. Возможность ультразвуковой визуализации субакромиального пространства в норме без патологических изменений в плечевом суставе и при фиброзных изменениях субакромиального пространства позволяет нам рекомендовать включение предложенной методики ультразвукового исследования плечевого сустава в лечебно-диагностический алгоритм при синдроме ущемления ротаторной манжеты плеча.

Синдром ущемления ротаторной манжеты (СУРМ) – это патологическое состояние плечевого сустава, при котором сухожилия вращательной манжеты плеча и двуглавой мышцы во время движений ущемляются между акромиальным отростком (акромионом) и головкой плечевой кости [1].

СУРМ чаще всего выявляется при обращении пациентов с жалобами на боль в области плечевого сустава. По результатам эпидемиологических исследований болевой синдром и нарушение функции плечевого сустава встречаются у 5–30% взрослого населения [1]. У пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата боль в плече нетравматического генеза по частоте занимает третье место после жалоб на боли в поясничном и шейном отделах

позвоночника [3]. Тесное расположение анатомических элементов плечевого сустава способствует появлению дополнительных изменений ротаторной манжеты плеча и элементов субакромиального пространства при повреждении одного из них [4]. Нетипичные или невыраженные клинические признаки начальных проявлений дегенеративных фиброзных изменений субакромиального пространства затрудняют их своевременное выявление и изучение [2, 9]. В связи с этим своевременная и качественная диагностика СУРМ является очень актуальной, так как основной пик заболеваемости приходится на период активной трудовой деятельности человека в возрасте 40–60 лет [4]. Данная работа посвящена поиску методов оптимальной диагностики и эффективного лечения пациентов с ФИ САП.

На патоморфологическое развитие СУРМ (или субакромиального импиджмент-синдрома – СИС) существенное влияние оказывают хронические воспалительные процессы с развитием фиброзных изменений (ФИ) в субакромиальном пространстве (САП) в последующем. В отечественных и зарубежных публикациях встречаются лишь единичные упоминания о возможности ультразвуковой диагностики в визуальной оценке и интерпретации подобных изменений САП [6, 8, 11].

Цель исследования – оценить эффективность ультразвуковой навигации в диагностике и верификации субакромиального фиброза у пациентов с синдромом ущемления ротаторной манжеты.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ 86 пациентов основной группы с СУРМ, у которых первично эхографически было выявлено фиброзное изменение САП. Далее они были распределены на две группы, где в группе N_1 ($n_1 = 42$) проанализированы данные исследования пациентов с ФИ САП без проведения миниинвазивной внутрисуставной лечебной процедуры на этапе консервативного лечения, а в N_2 ($n_2 = 44$) – с ультразвуковой навигацией САП при выполнении миниинвазивной внутрисуставной лечебной процедуры.

Группа N_3 ($n_3 = 25$) состояла из лиц без патологии плечевого сустава (группа сравнения). Все пациенты проходили диагностику и лечение за период с января по декабрь 2022 г. в условиях Федерального центра травматологии, ортопедии и эндопротезирования г. Чебоксары, который является ведущим клиническим и научным центром Приволжского федерального округа по диагностике и лечению патологии крупных суставов, в том числе плечевого. Открытие отделения медицинской реабилитации в составе центра в 2022 г. способствовало поиску мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению СУРМ с использованием современных инновационных методов.

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил $44,6 \pm 2,8$ года.

Всем пациентам проведено ультразвуковое исследование плечевого сустава (ультразвуковой сканер Philips Sparq, США; линейный высокоплотный мультислотный датчик 5–13 МГц, для тучных пациентов – конвексный мультислотный датчик 3–8 МГц).

Технология выполнения полипозиционного ультразвукового исследования (УЗИ) плечевого сустава состояла из двух этапов.

1-й этап – обзорное ультразвуковое исследование плечевого сустава. В положении пациента сидя полипозиционное ультразвуковое сканирование плечевого сустава и периартикулярных мягких тканей проводилось в множественных продольных, поперечных, косых плоскостях при фиксированной к грудной клетке и отведении верхней конечности в плечевом суставе вверх и сторону (с функциональными тестами). После этого, преимущественно в продольной

плоскости сканирования с визуализацией головки плеча, датчик перемещали вдоль направления сухожилия надостной мышцы и в проекции ее дистального отдела выводили латеральный контур акромиона. Таким образом добивались четкой визуализации САП и окружающие его структуры (акромион, дельтовидной мышцы, головки плечевой кости, сухожилия надостной мышцы). Далее проводилась визуальная качественная и количественная оценка САП.

2-й этап – ультразвуковая навигация САП для выполнения миниинвазивных внутрисуставных манипуляций. Ультразвуковой датчик фиксировали в области плечевого сустава в точке четкой визуализации САП и приступали к выполнению процедуры миниинвазивных лечебных манипуляций под непрерывной ультразвуковой навигацией САП. По латеральному контуру длинной оси датчика, под углом 30–40° к его плоскости в латеро-медиальном направлении к САП, осуществляли вкол иглы через кожу. Под постоянным визуальным ультразвуковым контролем гиперэхогенного линейного изображения иглы и дистального ее конца прокалывали последовательно подкожную клетчатку, дельтовидную мышцу, доводили иглу до верхнего контура сухожилия надостной мышцы. Далее с целью улучшения визуализации эхоструктур плечевого сустава и четкой дифференцировки гиперэхогенного изображения иглы от эхогенного изображения верхнего контура сухожилия надостной мышцы и во избежание травмирования сухожилия производилось введение небольшого объема анехогенного раствора медикамента в данную область. Затем, продолжая скользящее движение иглы по поверхности сухожилия надостной мышцы, проникали иглой в область САП. При этом эхогенный дистальный сегмент иглы визуальным образом определялся между нижним контуром акромиона и верхним контуром сухожилия надостной мышцы. Далее также под визуальным контролем в САП производилось введение остального количества раствора медикамента, визуальное изображение которого отмечалось в виде анехогенной структуры с характерным мелким завихрением. В завершение процедуры также под контролем УЗИ производилось обратное выведение иглы из САП и проводилась обзорная оценка плечевого сустава.

У всех пациентов группы N_2 ($n_2 = 44$) с ФИ САП для введения в САП под ультразвуковой навигацией при выполнении миниинвазивной внутрисуставной лечебной процедуры был использован раствор местного анестетика (ропивакаин 5 мг/мл) и синтетического глюкокортикостероида (дексаметазон 4 мг/мл).

Верификация результатов УЗИ плечевого сустава у пациентов с ФИ САП в последующем подтверждена данными других методов лучевой визуализации – рентгенологическими (в том числе и компьютерно-томографическими), магнитно-резонансно-томографическими и гистоморфологическими исследованиями биопсийного материала.

У всех пациентов клинически отмечалось наличие болевого синдрома в области плечевого сустава, оцененная по цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ) не менее 5-6 баллов в покое и 7-8 баллов при движении сустава.

Критериями включения в исследование служили наличие болевого синдрома в плечевом суставе независимо от проводимого консервативного медикаментозного и физиотерапевтического лечения, ограничение двигательных функций в плечевом суставе; отсутствие признаков септического воспаления в суставе, отсутствие вертеброгенной патологии, отсутствие значимой костной патологии в виде выраженных костных экзостозов.

При статистической обработке данных рассчитывали среднее и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), при отсутствии нормального распределения либо ранговых данных – определяли медиану и верхний и нижний квартили – Me (Q_1 – Q_3).

Статистическую значимость различий между данными при нормальном распределении оценивали по t -критерию Стьюдента, а при отсутствии нормального распределения и для ранговых данных – по непараметрическому критерию Манна–Уитни ($m-u$). Для качественных данных оценка различий проводилась по критерию χ^2 . Данные считали статистически значимыми при вероятности ошибки (p) менее 0,05.

Результаты исследования. Полипозиционное обзорное УЗИ плечевого сустава позволило у всех обследованных эхографически детализировать практически все анатомические структуры плечевого сустава и окружающих периартикулярных мягких тканей. При этом особый акцент отводился на визуализацию латерального контура акромиона, дельтовидной мышцы, латерального контура головки плечевой кости, дистального отдела сухожилия надостной мышцы, субакромиальную сумку. Оптимизация изображения данных эхоструктур добивалась при сканировании их в продольной плоскости по направлению хода сухожилия надостной мышцы в области ее дистального отдела с возможностью четкой детализации субакромиального пространства.

У всех лиц из группы N_3 ($n_3 = 25$) без патологии плечевого сустава (рис. 1) в проекции САП дополнительных структур эхографически не обнаружено. Толщина САП по данным ультразвуковой визуализации в данной группе обследованных составила $8,7 \pm 0,3$ мм.

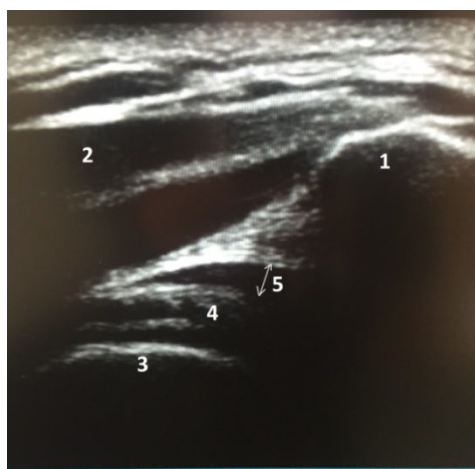


Рис 1. Ультразвуковое изображение субакромиального пространства и области поддельтовидной зоны:

- 1 – акромион; 2 – дельтовидная мышца; 3 – головка плеча;
4 – сухожилие надостной мышцы; 5 – субакромиальное пространство

Основными статистически значимыми ультразвуковыми признаками ФИ САП в группах обследованных в N_1 и N_2 были следующие ($p < 0,001$):

- уменьшение толщины САП ($5,0 \pm 0,8$ мм);
- неоднородность САП;
- визуализация дополнительной умеренно эхогенной структуры в проекции верхнего контура сухожилия надостной мышцы (толщиной $2,2 \pm 0,4$ мм);
- утолщение сухожилия надостной мышцы;
- неоднородность сухожилия надостной мышцы;
- нечеткость внутреннего контура САП.

При ультразвуковом исследовании плечевого сустава с помощью динамических функциональных тестов до начала лечебных манипуляций у пациентов с ФИ САП (в группах N_1 и N_2) визуализация утолщения сухожилия надостной мышцы в сочетании с уменьшением толщины САП коррелировалась ограничением движения верхней конечности в плечевом суставе ($p < 0,001$).

Всем пациентам группы N_2 ($n_2 = 44$) с ФИ САП введение раствора медикамента в САП под ультразвуковой навигацией (рис. 2) производилась в комплексе лечебно-диагностической блокады через 1-2 дня после установления ФИ САП.

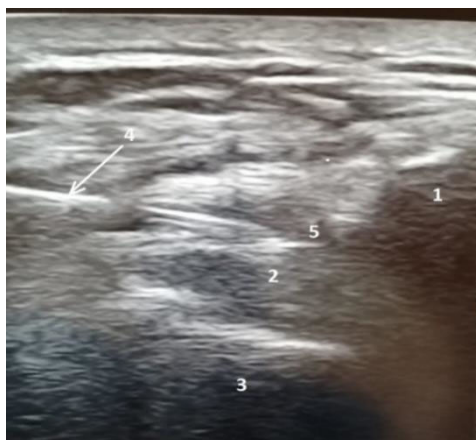


Рис 2. Ультразвуковое изображение иглы в субакромиальном пространстве в момент введения раствора медикамента в субакромиальное пространство под ультразвуковой навигацией:

- 1 – акромион; 2 – сухожилие надостной мышцы; 3 – головка плечевой кости;
4 – инъекционная игла на протяжении;
5 – фиброзное изменение субакромиального пространства

Всем пациентам проведены повторные УЗИ на 14-е сутки после начала лечения и произведена оценка динамических изменений ФИ САП. При этом основными критериями оценки эффективности проведенных лечебных манипуляций были уменьшение клинических и визуальных ультразвуковых признаков СУРМ (ФИ САП) в виде регрессии болевого синдрома, увеличение амплитуды движений в плечевом суставе и возможности активной разработки плечевого сустава.

Функциональная шкала оценки плечевого сустава показала в среднем $41 \pm 1,5$ балла до начала лечения и $57 \pm 1,3$ балла после лечения у пациентов в группе N_1 и соответственно в группе N_2 – $38 \pm 1,9$ и $97 \pm 0,9$ балла (что на 84% было лучше, чем в N_1) ($p < 0,05$).

Сравнительные результаты в исследуемых группах показали, что использование ультразвуковой навигации при проведении миниинвазивной внутрисуставной лечебной процедуры обеспечивает улучшение клинических проявлений.

Обсуждение. Так как СУРМ считается самой распространенной причиной боли и двигательных нарушений в плечевом суставе, лечение при этом зависит от степени выраженности клинических проявлений и стадии процесса, варьирует от консервативной противовоспалительной терапии до оперативного вмешательства (субакромиальная декомпрессия).

Таким образом, метод УЗИ плечевого сустава для установления ФИ САП представляется неинвазивным, безболезненным, технически простым в выполнении

и не имеющим противопоказаний для его проведения. Хотя в настоящее время использование физиотерапевтических методов лечения является стандартом консервативного лечения пациентов с ФИ САП, от 12% до 44% пациентов в момент проведения курса консервативного лечения испытывают болевой синдром разной степени выраженности, что препятствует успешному проведению реабилитационных мероприятий [6, 7].

В некоторых публикациях зарубежных авторов есть информация о том, что интервенционные методики с использованием ультразвуковой навигации являются наиболее эффективными способами лечения боли в плечевом суставе при субакромиальном фиброзе [12, 10], однако сведений об использовании их на различных этапах медицинской реабилитации, особенно после неэффективных или малоэффективных курсов физиотерапевтического лечения, недостаточно и требуется продолжение исследований в данной области.

Выводы. Результаты исследования показали, что применение технологии полипозиционного ультразвукового исследования плечевого сустава позволяет верифицировать практически все анатомические структуры плечевого сустава и окружающих периартикулярных мягких тканей. Сравнительные результаты в исследуемых группах показали, что использование ультразвуковой навигации при проведении миниинвазивной внутрисуставной лечебной процедуры при фиброзных изменениях субакромиального пространства обеспечивает улучшение клинических проявлений. Возможность визуализации субакромиального пространства в норме без патологических изменений в плечевом суставе и при фиброзных изменениях субакромиального пространства позволяет нам рекомендовать включение предложенной методики ультразвукового исследования плечевого сустава в лечебно-диагностический алгоритм при синдроме ущемления ротаторной манжеты плеча.

Литература

1. Актуальные вопросы диагностики и лечения плечелопаточного периартрита / В.В. Скворцов, А.В. Тумаренко, В.В. Одинцов и др. // Поликлиника. 2011. № 2(1). С. 56–58.
2. Доколин С.Ю., Кузьмина В.И., Марченко И.В. Артроскопический шов больших и массивных разрывов вращательной манжеты плечевого сустава: клинические результаты и данные МРТ // Травматология и ортопедия России. 2017. Т. 23, № 3. С. 53–68. DOI: <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2017-23-3-53-68>.
3. Долгова Л.Н., Красивина И.Г. Боль в плече и шее: междисциплинарные аспекты лечения // Медицинский совет. 2017. № 17. С. 50–57. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-17-50-57>.
4. Доманцевич В.А. Дифференциальная лучевая диагностика тендиноза, импиджмент-синдрома и адгезивного капсулита плечевого сустава: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Минск, 2017. 24 с.
5. Емельяненко М.В., Лазко Ф.Л., Гажонова В.Е., Кривошей И.В. Анализ эффективности консервативного лечения пациентов с субакромиальным импиджмент синдромом // Вестник травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова. 2018. Т. 25, № 1. С. 13–21. DOI: <https://doi.org/10.17816/vto2018-25113-21>.
6. Копышенков В.А., Ответчикова Д.И., Фесюн А.Д. Возможности применения аппаратно-программного комплекса виртуальной реальности у пациентов с повреждением вращательной манжеты плеча // Russian Journal of Rehabilitation Medicine. 2021. № 4. С. 30–35.
7. Суслин А.В. Современные консервативные методы лечения повреждения ротаторной манжеты и импиджмент синдрома плеча у спортсменов // Аллея науки. 2018. Т. 4, № 9(25). С. 409–412.
8. Тицкая Е.В., Кабаев Е.М., Симонов К.В., Мацулев А.Н. Метод интерпретации данных изокинетических тестов и МРТ исследовании во время реабилитации пациентов после реконструктивной хирургии плечевого сустава // Медицина и высокие технологии. 2021. № 2. С. 22–33. DOI: <https://doi.org/10.34219/2306-3645-2021-11-2-22-33>.
9. Холин А.В. Диагностика патологий конечностей лучевыми методами. СПб.: СпецЛит, 2019. 190 с.
10. Minkwitz S., Thiele K., Schmock A., Bormann N. et al. Histological and molecular features of the subacromial bursa of rotator cuff tears compared to non-tendon defects: a pilot study. *BMC Musculoskelet Disord.*, 2021, vol. 22(1), p. 877. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04752-1>.

11. Pesquer L., Borghol S., Meyer P. et al. Multimodality imaging of subacromial impingement syndrome. *Skeletal Radiol.*, 2018, vol. 47(7), pp. 923–937. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00256-018-2875-y>.

12. Roddy E., Ogollah R.O., Oppong R. et al. Optimising outcomes of exercise and corticosteroid injection in patients with subacromial pain (impingement) syndrome: a factorial randomised trial. *Br J Sports Med.*, 2021, vol. 55(5), pp. 262–271. DOI: <https://doi.org/10.1136/bjsports-2019-101268>.

АНДРОННИКОВ ЕВГЕНИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ – заведующий отделением лучевой диагностики, Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования, Россия, Чебоксары (andronnikovevgenij@mail.ru).

ДИОМИДОВА ВАЛЕНТИНА НИКОЛАЕВНА – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики, Чувашский государственный университет; заведующая отделением ультразвуковой диагностики, Городская клиническая больница № 1, Россия, Чебоксары (diomidovavn@rambler.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3627-7971>).

ДРАНДРОВ РОДИОН НИКОЛАЕВИЧ – врач ультразвуковой диагностики, Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования, Россия, Чебоксары (rdrandrov@mail.ru).

НИКОЛАЕВ НИКОЛАЙ СТАНИСЛАВОВИЧ – доктор медицинских наук, профессор, главный врач, Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования; заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и экстремальной медицины, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (nikolaevns@mail.ru).

Evgenii A. ANDRONNIKOV, Valentina N. DIOMIDOVA,
Rodion N. DRANDROV, Nikolai S. NIKOLAEV

ULTRASOUND DIAGNOSIS OF SUBACROMIAL FIBROSIS IN PATIENTS WITH ROTATOR CUFF IMPINGEMENT SYNDROME

Key words: *ultrasound diagnostics, ultrasound navigation, shoulder joint, subacromial space, fibrosis, rotator cuff of the shoulder.*

Rotator cuff impingement syndrome (SURM) of the shoulder is considered one of the most common causes of pain in the shoulder joint in people of working age, mostly males. Due to the absence of characteristic signs of this pathology of the shoulder joint at the initial stage of the disease, fibrotic changes in the subacromial space (FI SAP) are detected late.

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of ultrasound navigation in the diagnosis and verification of fibrous changes in the subacromial space in patients with rotator cuff entrapment syndrome.

Materials and methods. *An analysis was made of 86 patients with cuff impingement syndrome, in whom fibrotic changes in the subacromial space were initially detected according to ultrasound data. In group N₁ (n₁ = 42), the study data were analyzed without a minimally invasive intra-articular treatment procedure at the stage of conservative treatment, and in group N₂ (n₂ = 44) – with ultrasonic navigation of the subacromial space during a minimally invasive intra-articular treatment procedure. The comparison group (N₃; n₃ = 25) represented individuals without shoulder joint pathology. All patients underwent an ultrasound examination of the shoulder joint (Philips Sparq ultrasound scanner, linear high-density multifrequency transducer 5–13 MHz). Verification of the results of ultrasound of the shoulder joint is confirmed by the data of other methods of radiation imaging.*

Results. *Ultrasound examination of the shoulder joint using dynamic functional tests before the start of therapeutic manipulations in patients with fibrotic changes in the subacromial space (in groups N₁ and N₂) visualization of the thickening of the supraspinatus tendon in combination with a decrease in the thickness of the subacromial space correlated with limitation of movement of the upper limb in the shoulder joint (p < 0,001). Comparative results in the study groups showed that the use of ultrasound diagnostics and navigation technologies during a minimally invasive intra-articular treatment procedure for fibrotic changes in the subacromial space provides an improvement in clinical manifestations.*

Conclusions. *The possibility of ultrasonic visualization of the subacromial space in normal conditions without pathological changes in the shoulder joint and with fibrous changes in the subacromial space allows us to recommend the proposed method of ultrasound examination of the shoulder joint to be included in the treatment and diagnostic algorithm for the syndrome of incarceration of the rotator cuff of the shoulder. Ultrasound navigation as an effective method for diagnosing and verifying subacromial fibrosis in patients with rotator cuff entrapment syndrome.*

References

1. Skvortsov V.V., Tumarenko A.V., Odintsov V.V. et al. *Aktual'nye voprosy diagnostiki i lecheniya plechelopatochnogo periartrita* [Topical issues of diagnosis and treatment of humeroscapular periarthritis]. *Poliklinika*, 2011, no. 2(1), pp. 56–58.
2. Dokolin S.Yu., Kuz'mina V.I., Marchenko I.V. *Artroskopicheskie shov bol'shikh i massivnykh razryvov vrashchatel'noi manzhety plechevogo sustava: klinicheskie rezul'taty i dannye MRT* [Arthroscopic Repair of Large and Massive Rotator Cuff Tears: Clinical Outcomes and Postoperative MRI Findings]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*, 2017, vol. 23, no. 3, pp. 53–68. DOI: <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2017-23-3-53-68>.
3. Dolgova L.N., Krasivina I.G. *Bol' v pleche i shee: mezhdistsiplinarnye aspekty lecheniya* [Shoulder and Neck Pain: Interdisciplinary Aspects of Treatment]. *Meditsinskii sovet*, 2017, no. 17, pp. 50–57. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-17-50-57>.
4. Domantsevich V.A. *Differentsial'naya lucheвая diagnostika tendinoza, impindzhment-sindroma i adgezivnogo kapsulita plechevogo sustava: avtoref. dis. ... kand. med. nauk* [Differential radiation diagnosis of tendinosis, impingement syndrome and adhesive capsulitis of the shoulder joint: Abstract of Cand. Diss.]. Minsk, 2017, 24 p.
5. Emel'yanenko M.V., Lazko F.L., Gazhonova V.E., Krivoshei I.V. *Analiz effektivnosti konservativnogo lecheniya patsientov s subakromial'nym impidzhment sindromom* [Analysis of the Conservative Treatment Efficacy in Patients with Subacromial Impingement Syndrome]. *Vestnik travmatologii i ortopedii imeni N.N. Priorova*, 2018, vol. 25, no. 1, pp. 13–21. DOI: <https://doi.org/10.17816/vto201825113-21>.
6. Kolyshenkov V.A., Otvetchikova D.I., Fesyun A.D. *Vozmozhnosti primeneniya apparatno-programmnogo kompleksa virtual'noi real'nosti u patsientov s povrezhdeniem vrashchatel'noi manzhety plecha* [Possibilities for the Use of a Hardware And Software Virtual Reality Complex in Patients With Rotator Cuff Injury]. *Russian Journal of Rehabilitation Medicine*, 2021, no. 4, pp. 30–35.
7. Suslin A.V. *Sovremennye konservativnye metody lecheniya povrezhdeniya rotatornoi manzhety i impidzhment sindroma plecha u sportsmenov* [Modern conservative methods of treatment of rotator cuff damage and impingement of shoulder syndrome in athletes]. *Alleya nauki*, 2018, vol. 4, no. 9(25), pp. 409–412.
8. Titskaya E.V., Kabaev E.M., Simonov K.V., Matsulev A.N. *Metod interpretatsii dannykh izokinicheskikh testov i MRT issledovaniy vo vremya reabilitatsii patsientov posle rekonstruktivnoi khirurgii plechevogo sustava* [Method for Interpreting Iskinetic Test Data and MRI Studies During Patients' Rehabilitation after Reconstructive Shoulder Joint Surgery]. *Meditsina i vysokie tekhnologii*, 2021, no. 2, pp. 22–33. DOI: <https://doi.org/10.34219/2306-3645-2021-11-2-22-33>.
9. Kholin A.V. *Diagnostika patologii konechnostei lucheвыми metodami* [Diagnosis of limb pathologies by radiation methods]. St. Peresnurg, SpetsLit Publ., 2019, 190 p.
10. Minkwitz S., Thiele K., Schmock A., Bormann N. et al. *Histological and molecular features of the subacromial bursa of rotator cuff tears compared to non-tendon defects: a pilot study*. *BMC Musculoskeletal Disord.*, 2021, vol. 22(1), p. 877. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04752-1>.
11. Pesquer L., Borghol S., Meyer P. et al. *Multimodality imaging of subacromial impingement syndrome*. *Skeletal Radiol.*, 2018, vol. 47(7), pp. 923–937. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00256-018-2875-y>.
12. Roddy E., Ogollah R.O., Oppong R. et al. *Optimising outcomes of exercise and corticosteroid injection in patients with subacromial pain (impingement) syndrome: a factorial randomised trial*. *Br J Sports Med.*, 2021, vol. 55(5), pp. 262–271. DOI: <https://doi.org/10.1136/bjsports-2019-101268>.

EVGENII A. ANDRONNIKOV – Head of the Department of Radiation Diagnostics, Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty, Russia, [Cheboksary \(andronnikov@evgenij@mail.ru\)](mailto:andronnikov@evgenij@mail.ru).

VALENTINA N. DIOMIDOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Pro-paedeutics of Internal Medicine with a Course of Radiation Diagnostics, Chuvash State University, Russia, [Cheboksary \(diomidovavn@rambler.ru\)](mailto:diomidovavn@rambler.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3627-7971>.

RODION N. DRANDROV – Doctor of Ultrasound Diagnostics, Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty, Russia, [Cheboksary \(rdrandrov@mail.ru\)](mailto:rdrandrov@mail.ru).

NIKOLAI S. NIKOLAEV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Physician, Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty; Head of the Department of Traumatology, Orthopedics and Extreme Medicine, Chuvash State University, Russia [Cheboksary \(nikolaevns@mail.ru\)](mailto:nikolaevns@mail.ru).

Формат цитирования: Андронников Е.А., Диомидова В.Н., Драндров Р.Н., Николаев Н.С. Ультразвуковая диагностика субакромиального фиброза у пациентов с синдромом ущемления ротаторной манжеты плеча [Электронный ресурс] // *Acta medica Eurasica*. – 2023. – № 1. – С. 11–18. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/1/2>. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-1-11-18.

УДК 616-06
ББК 53.4

А.В. БОРСУКОВ, О.А. ГОРБАТЕНКО

ВОЗМОЖНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ДИАБЕТИЧЕСКОГО И АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО АНГИОНЕФРОСКЛЕРОЗА НА ОСНОВЕ ЭХОКОНТРАСТИРОВАНИЯ ПОЧЕК И УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДОВ ШЕИ

Ключевые слова: атеросклеротический ангионефросклероз, диабетический ангионефросклероз, контраст-усиленное ультразвуковое исследование, ультразвуковое исследование общих сонных артерий.

Актуальность. В настоящее время атеросклероз является одним из ведущих причин смертности и инвалидизации населения. Ввиду того, что диабетический ангионефросклероз у пациентов с сахарным диабетом развивается продолжительное время и преимущественно у пациентов возрастной группы населения, необходима дифференциальная диагностика между диабетическим и атеросклеротическим ангионефросклерозом, что отражено в патенте на изобретение (патент RU № 2785489).

Цель – оценить эффективность нового способа дифференциальной диагностики диабетического и атеросклеротического ангионефросклероза на основе эхоконтрастирования почек и ультразвукового исследования сосудов шеи.

Материалы и методы. В период с 2019 г. по 2022 г. обследовано 86 человек, которым было проведено комплексное клиничко-лабораторное и мультипараметрическое ультразвуковое исследование с последующей оценкой диагностики ангионефросклероза по оригинальной методике (патент RU № 2785489). Все пациенты были обследованы по единому диагностическому алгоритму, включающему в себя: сбор жалоб и анамнеза, липидограмму, лабораторное биохимическое исследование (глюкоза капиллярной крови, ммоль/л, гликированный гемоглобин (HbA1C), %), мультипараметрическое ультразвуковое исследование почек в В-режиме с дальнейшей качественной доплеровской оценкой сосудов почек по шкале M. Bertolotto, УЗИ комплекса интима-медиа общей сонной артерии.

Результаты и обсуждения. Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа (n = 44) – пациенты с уровнем глюкозы $\geq 6,1$ ммоль/л; 2-я группа (n = 42) – пациенты с уровнем глюкозы $\leq 6,1$ ммоль/л. В результате комплексного клиничко-лабораторного и мультипараметрического ультразвукового исследования совместно с контраст-усиленным ультразвуковым исследованием почек проводилась оценка дифференциальной диагностики атеросклеротического и диабетического ангионефросклероза по предложенной методике. У 31,81% пациентов 1-й группы выявлен диабетический ангионефросклероз, у 11,3% пациентов – атеросклеротический ангионефросклероз. Во 2-й группе у 69,04% был выявлен атеросклеротический ангионефросклероз, диабетический ангионефросклероз не был выявлен ни у одного из исследуемых пациентов 2-й группы.

Выводы. 1. Дифференциальная диагностика диабетического и атеросклеротического ангионефросклероза по авторской оригинальной методике позволяет провести разделение диабетического и атеросклеротического ангионефросклероза, а также скорректировать диагностическую и лечебную тактику ведения пациентов с возможностью предотвращения ранних васкулярных осложнений. 2. Предложенный способ дифференциальной диагностики диабетического и атеросклеротического ангионефросклероза позволяет проводить мониторинг эффективности лечения диабетической и атеросклеротической ангионефропатии.

Актуальность. В настоящее время треть смертей во всем мире связана с сердечно-сосудистой патологией [1, 4, 8, 9, 18]. Атеросклероз является одной из главных причин развития инфаркта миокарда и ишемического инсульта, которые возникают в результате отложения липидных бляшек в коронарных или церебральных артериях, тем самым сужая их просвет и вызывая значимые нарушения гемодинамики. Основные причины высокого уровня смертности можно связать

с увеличенным употреблением табака, малоподвижным образом жизни, ожирением, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца и другими заболеваниями [1]. В свою очередь, это влечет глубокие экономические последствия во всем мире в целом и в России в частности.

Атеросклероз почечных артерий является ведущей причиной вторичной гипертензии и может привести к прогрессирующему снижению функции почек, несмотря на медикаментозную терапию в соответствии с отечественными и международными клиническими рекомендациями. Ренальная дисфункция почек остается важнейшей проблемой здравоохранения в связи с увеличением числа больных с сахарным диабетом, артериальной гипертензией, метаболическим синдромом. Однако наличие данных заболеваний не всегда указывает на атеросклероз, что затрудняет диагностику данного осложнения [1, 4, 7, 11, 12]. Атеросклероз инициируется дисфункцией эндотелия, при которой повреждается тонкая стенка внутренней поверхности кровеносных сосудов, что приводит к образованию еще больших поражений, а также к отложению жировых бляшек в стенках артерий [9, 13]. Одним из основных методов диагностики данной патологии является оценка толщины комплекса интима-медиа сонной артерии. В качестве неинвазивного метода оценки было принято использование ультразвукового исследования (УЗИ). Прогрессирование атеросклероза приводит к утолщению комплекса толщины комплекса интима-медиа сонной артерии, вследствие чего происходит рост мелких сосудов в адвентиции. Основным ответом на диагностику атеросклероза является процесс позитивного ремоделирования, заключающийся в увеличении диаметра сосуда без значительного сужения просвета, что может привести к острому коронарному синдрому без заблаговременной диагностики. В исследовании T. Saam et al., в котором принимали участие 68 человек со стенозом, более 50% без клинических симптомов, установлено, что толщина стенок увеличивалась на 2,2% в год в течение 18 месяцев наблюдения, что подтверждает стремительное развитие данной патологии с вовлечением многих сосудов [18].

В работе Jian-Chu Li et al. [14] с целью изучения влияния возраста на процесс развития атеросклероза приняли участие 208 человек. Оптимальные пороговые значения почечно-аортального отношения и почечно-междолевого отношения в группах старше 46 лет и моложе 46 лет сильно различались (2,3 против 1,4 и 5,1 против 6,5 соответственно), тем самым подтверждая четко прослеживающуюся взаимосвязь возраста и признаков развития атеросклероза. По мнению отечественных и зарубежных ученых, первичные нефропатии развиваются в более молодом возрасте, в то время как вторичные нефропатии, в том числе диабетическая, проявляется у лиц старшей возрастной группы [1, 3, 16]. Необходимо также учитывать, что с возрастом происходят морфологические изменения почек в виде уменьшения их размеров, снижения рено-кортикального индекса, атрофии канальцев и т.д. [6]. В исследовании Н.Б. Осетровой и соавт. была выявлена высокая распространенность ХБП у пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией [4].

При диабетической нефропатии на эндотелий капилляров клубочков пагубно воздействует липиды, что отражено в работе J. Moorhead et al. [17]. Одним из наиболее повреждающих действий на почечные клубочки оказывает холестерин сыворотки крови, который является провокатором развития атеросклероза и артериальной дисфункции [6, 7]. Гиперхолестеринемия запускает каскад нарушений функции почек в виде снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), тем самым подтверждая значимость данного лабораторного показателя в динамическом мониторинге диабетического и атеросклеротического ангионепросклероза.

Оценить состояние сосудов почек можно также с помощью неинвазивной неионизирующей методики, главным достоинством которой является отсутствие нефро- и гепатотоксичности – это контраст-усиленное ультразвуковое исследование (КУУЗИ). В результате проведения КУУЗИ почек получают качественные и количественные показатели исследования. Количественные показатели являются результатом статистической обработки данных программой, встроенной в ультразвуковой аппарат, на котором непосредственно выполнялось исследование. Одним из конечных итогов заключения КУУЗИ является построение графиков «интенсивность – время», где можно оценить артериальную (кортикальную) и венозную (кортико-медуллярную) фазы контрастирования. График количественных параметров КУУЗИ «интенсивность – время» строится на основе динамики изменений среднестатистических значений интенсивности, где время отображается в секундах по оси абсцисс (ось x), а среднее значение эхо-сигнала (относительные единицы) – по оси ординат (ось y), тем самым визуально демонстрируется оценка интратенальных структур [19].

С помощью классических методик исследования сосудов почек можно определить наличие изменений ангиоархитектоники почечных сосудов, но невозможно выявить причину развития каждой из представленных патологий, что является их главным недостатком.

Новый способ оценки диабетического и атеросклеротического ангионеврозосклероза позволит дифференцировать данные патологии, что, в свою очередь, снизит количество ложноположительных и ложноотрицательных значений, а также позволит в дальнейшем оценить динамический мониторинг эффективности лечения данной патологии.

Цель исследования – оценить эффективность нового способа дифференциальной диагностики диабетического и атеросклеротического ангионеврозосклероза на основе КУУЗИ почек и УЗИ сосудов шеи.

Материалы и методы. На базе проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России разработан способ дифференциальной диагностики диабетического и атеросклеротического ангионеврозосклероза (патент RU № 2785489 «Способ дифференциальной диагностики атеросклеротического и диабетического ангионеврозосклероза») [5]. В рамках проведенного исследования были обследованы 86 человек, проходивших лечение в многопрофильном стационаре г. Смоленск в период с 2021 г. по 2022 г. Средний возраст обследуемых пациентов составил $51 \pm 2,6$ года.

Всем пациентам была проведена комплексная диагностика, включающая в себя: сбор жалоб и анамнеза, липидограмму, лабораторное биохимическое исследование (глюкоза капиллярной крови, ммоль/л, гликированный гемоглобин (HbA1C), %), мультипараметрическое УЗИ почек в В-режиме с дальнейшей доплеровской оценкой состояния гемодинамики в сосудах почек, УЗИ комплекса интима-медиа сонной артерии [1, 4, 20].

Толщина интима-медиа общей сонной артерии (ОСА) оценивалась в медиальной, проксимальной и дистальной точках на протяжении 1 см от бифуркации по задней стенке общей сонной артерии (как наиболее отдаленной от датчика). Измерение толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии производилось по методике Pignoli и Salonen, в основе которой выполнялось измерение расстояния между стенками сосуда. Для получения более точной оценки производилось не менее 10 измерений в разных точках, после чего рассчитывалась

средняя толщина комплекса интима-медиа. У 29 пациентов 1-й группы и у 13 пациентов 2-й группы было выявлено утолщение комплекса интима-медиа более 0,9 мм (рис. 1, а, б).

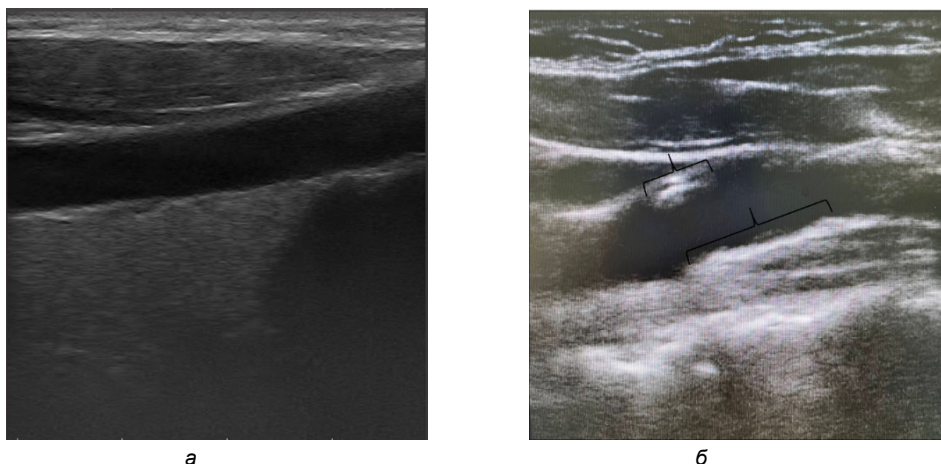


Рис. 1. Эхограмма нормальной (а) и утолщенной (б) стенок общей сонной артерии в В-режиме

Толщины интима-медиа (ТИМ) общей сонной артерии оценивалась при УЗИ артерий в ручном В-режиме с датчиком на высокой частоте 12 МГц. В качестве нормы экспертами Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов в 2007 г. выбраны значения: толщина КИМ < 0,9 мм, утолщение КИМ – 0,9–1,3 мм, а критерием бляшки обозначен КИМ, равный 1,3 мм [15], у пациентов всех групп (рис. 2, а, б).

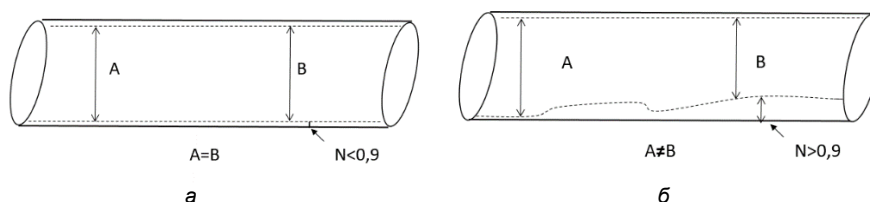


Рис. 2. Схема просвета общей сонной артерии:
а – нормального (при нормальной толщине комплекса интима-медиа);
б – суженного (при увеличенной толщине комплекса интима-медиа)

Далее проводилось КУУЗИ почек с применением эхоконтрастного препарата «SonoVue» в индивидуальных дозировках в соответствии с Европейскими рекомендациями для клинической практики по КУУЗИ [2, 10, 19, 20]. КУУЗИ было выполнено на ультразвуковом аппарате Hitachi Preirus (Hitachi Medical Corporation, Япония) в режиме с низкоамплитудным механическим индексом 0,06 с помощью конвексного датчика 3–6 МГц. Для проведения настоящего исследования использовался зарегистрированный на территории Российской Федерации эхоконтрастный препарат «SonoVue» (Bracco Swiss S.A., Швейцария).

Во время исследования оценивались качественные показатели КУУЗИ в кортикальную и кортико-медуллярную фазы контрастирования, а именно:

однородность/неоднородность контрастирования, симметричность накопления эхоконтрастного препарата в корковом и мозговом слоях, однородность/неоднородность вымывания эхоконтрастного препарата и симметричность/асимметричность вымывания контрастного препарата.

Для оценки количественных параметров КУУЗИ почки накопления (wash-in)/выведения (wash-out) ультразвукового контрастного препарата строились кривые «интенсивность – время» (рис. 3), на основе которых анализировалось начало кортикальной (артериальной) (8–14 до 40 с) и кортико-медуллярной (венозной) (40–45 до 300 с) фаз. Полученные кривые сравнивались с аналогичной кривой для условно здорового человека [10, 14].

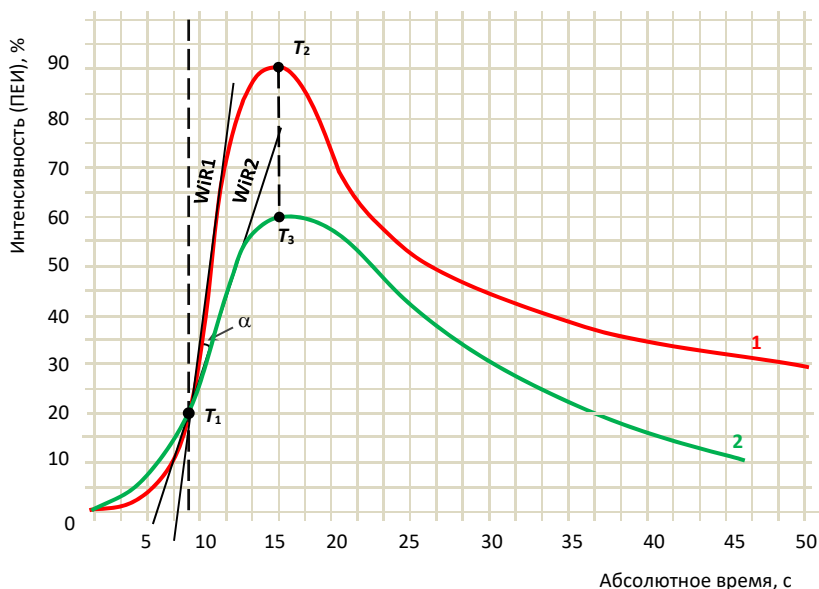


Рис. 3. Графическое определение значений некоторых параметров, используемых в предлагаемом способе дифференциальной диагностики атеросклеротического и диабетического ангиофросклероза:

- 1 – кривая «интенсивность–время» КУУЗИ почки без патологии, принятая за норму;
- 2 – кривая «интенсивность–время» КУУЗИ почки у пациента с сахарным диабетом 2-го типа;
- T_1 – точка пересечения кривых 1 и 2; T_2 и T_3 – точки, соответствующие пиковым значениям накопления контрастного препарата; α – угол между касательными $WIR1$ и $WIR2$ к кривым 1 и 2 соответственно, построенным в точке T_1

Затем вычислялось значение показателя G (в условных единицах) по формуле

$$G = F \left(\frac{A + B + C}{D + T} \right),$$

где A – показатель общего холестерина; B – толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии; C – возраст пациента; D – значение угла α (рис. 3); E – длина отрезка $[T_2; T_3]$, соответствующая разнице между пиковыми значениями кривых 1 и 2 (рис. 3); $F = 10$ – эмпирический коэффициент.

Если $G > 10$ условных единиц, то результат интерпретируется как случай атеросклеротического ангиофросклероза, в противном случае – как случай диабетического ангиофросклероза.

Результаты исследования и их обсуждение. В результате проведенного исследования по данным клинического или лабораторного исследования (уровень глюкозы цельной капиллярной крови натощак, гликированного гемоглобина) пациенты были распределены следующим образом, представленным в таблице.

Распределение пациентов по полу и возрасту

Группы	Средний возраст, года	Мужчины		Женщины		Всего	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я (пациенты с уровнем глюкозы $\geq 6,1$ ммоль/л)	56,2 \pm 5,9	15	17,44	29	33,72	44	51,16
2-я (пациенты с уровнем глюкозы $\leq 6,1$ ммоль/л)	46,8 \pm 4,1	16	18,6	26	30,24	42	48,84
Всего (n = 86)	51 \pm 2,6	31	36,04	55	63,96	86	100

В результате распределения пациентов в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) у пациентов с сахарным диабетом только в 13,19% была выявлена нормальная масса тела. У пациентов 2-й группы без подтвержденного сахарного диабета нормальная масса тела наблюдалась в 59,46%. Избыток массы тела у пациентов с сахарным диабетом был выявлен у 52,27%, что превышает 1,5 раза аналогичный показатель у пациентов без сахарного диабета. Ожирение I степени было выявлено у 27,73% у пациентов 1-й группы и у 10,03% у пациентов 2-й группы. Ожирения II и III группы у пациентов без сахарного диабета не выявлено (рис. 4).

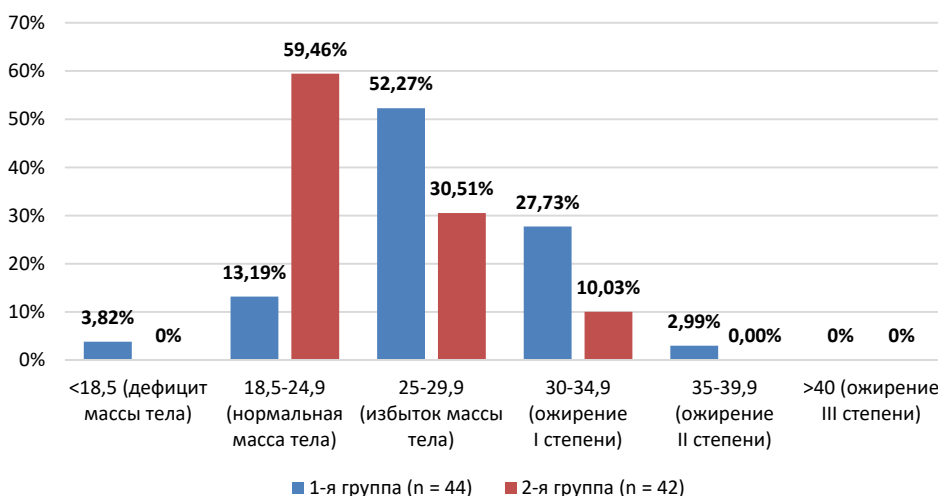


Рис. 4. Распределения пациентов 1-й и 2-й групп (n = 86) в зависимости от значения индекса массы тела

В оценке количественных параметров уровень общего холестерина выше 6 ммоль/л был выявлен у 70,45% пациентов 1-й группы и лишь у 29,55% пациентов 2-й группы (рис. 5).

В результате проведения КУУЗИ почек пациентам обеих групп оценивались качественные и количественные параметры контрастирования. Оценка

качественных параметров происходит во время кортикальной (15–30 с) и кортико-венозной (30 с – 4 мин.) фаз контрастирования. Общая запись каждого исследования длилась 250 с [10, 20].

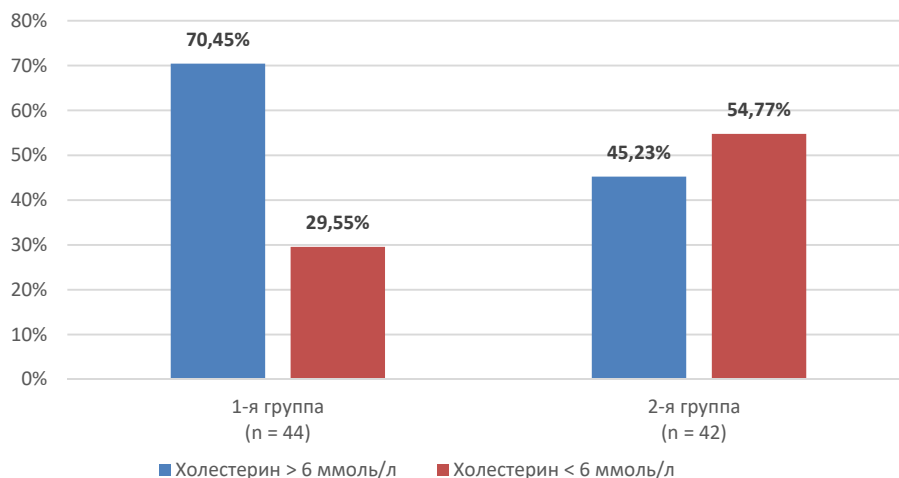


Рис. 5. Распределение пациентов 1-й и 2-й групп в зависимости от уровня общего холестерина

В ходе оценки качественных параметров КУУЗИ почек у пациентов 1-й группы была выявлена неоднородность накопления контрастного препарата в кортикальную фазу у 77,42%, асимметричность накопления контрастного препарата в кортикальную фазу у 68,34%, неоднородность выведения контрастного препарата в кортико-медуллярную фазу у 69,93%, снижение общей интенсивности контрастирования у 100%, а также наличие дефектов контрастирования у 30,51%. В свою очередь, дефекты контрастирования были выявлены за счет кистозных образований (у 56,3%) и расширения чашечно-лоханочной системы/гидронефроза (у 43,7%).

У пациентов без диагностированного СД результаты качественных параметров КУУЗИ были следующими: неоднородность накопления контрастного препарата в кортикальную фазу у 37,25%, асимметричность накопления контрастного препарата в кортикальную фазу у 44,72%, неоднородность выведения контрастного препарата в кортико-медуллярную фазу у 21,86%, асимметричность выведения контрастного препарата в кортико-медуллярную фазу у 40,13%, снижение общей интенсивности контрастирования у 34,28%, а также наличие дефектов контрастирования у 2,78% (рис. 6, 7, а–б).

При получении устойчивой ультразвуковой картины врачом-исследователем определялись зоны сканирования для оценки количественных параметров КУУЗИ. Предпочтительными вариантами для проведения исследования является верхний передний сегмент, нижний передний сегмент или задний сегмент почки. Данные показатели рассматривались повторно в режиме offline для более детальной оценки исследования путем анализа записанных ранее видеопетель. Для более точной оценки количественных параметров необходимо было добиться четкой визуализации исследуемого органа.

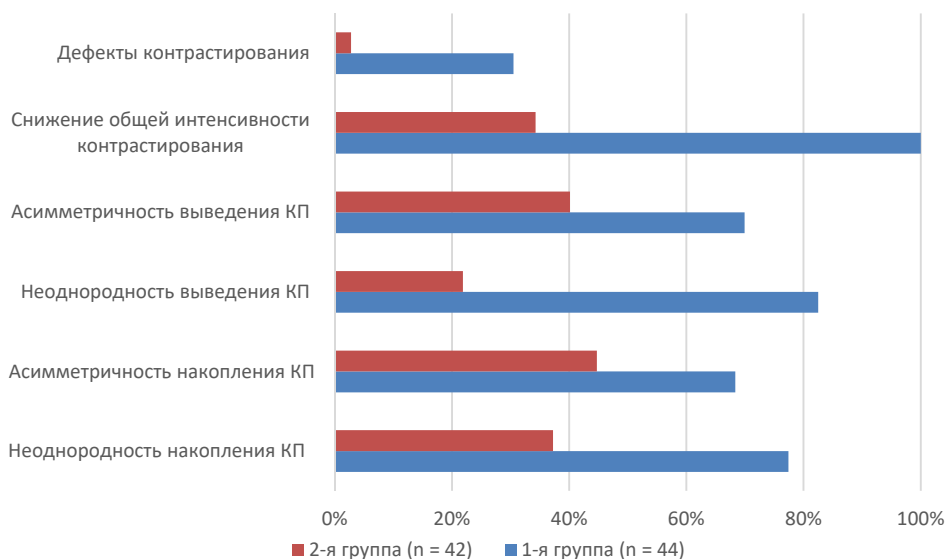


Рис. 6. Результаты качественной оценки КУУЗИ почек у пациентов 1-й и 2-й исследуемых групп

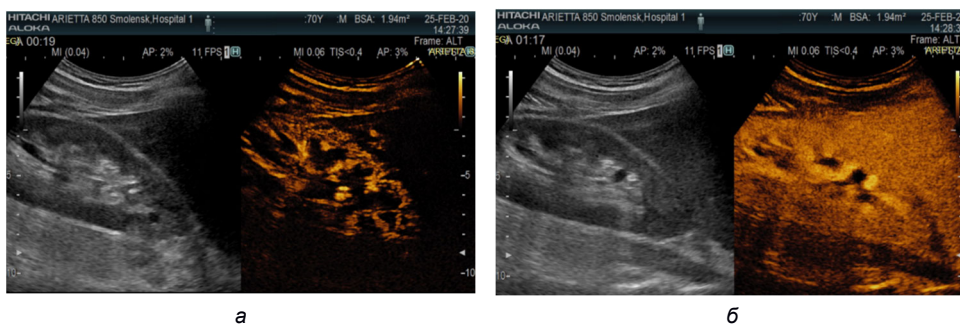


Рис. 7. Методика оценки качественных параметров КУУЗИ правой почки: а – кортикальная фаза (19 с); б – кортико-медуллярная (1 мин 17 с)

В настоящем исследовании оценивались параметры: пик накопления контрастного препарата (PI) и интенсивность накопления контрастного препарата (WiR) на графике «интенсивность–время». В дальнейшем проводилось сравнение всех построенных графиков «интенсивность–время» исследуемых пациентов ($n = 86$) с графиком «интенсивность–время», принятым за норму. Также вычислялась разница (E) между показателями пикового значения накопления контрастного препарата (PE) на кривой «интенсивность–время» у больного человека и показателем пикового значения накопления контрастного препарата на кривой «интенсивность–время» у здорового человека (рис. 3).

В результате комплексного клинично-лабораторного и мультипараметрического ультразвукового исследования совместно с контраст-усиленным ультразвуковым исследованием почек проводилась оценка дифференциальной диагностики атеросклеротического и диабетического атеросклеротического ангионевросклероза по предложенной методике. У 31,81% пациентов 1-й группы выявлен

диабетический ангионефросклероз, у 11,3% пациентов – атеросклеротический ангионефросклероз. Во 2-й группе у 69,04% был выявлен атеросклеротический ангионефросклероз, диабетический ангионефросклероз не был выявлен ни у одного из исследуемых пациентов 2-й группы.

Одна из главных задач в медицине – это предотвращение развития заболевания путем выявления факторов риска с последующей их модификацией. Основными триггерами развития сосудистых осложнений являются хроническая гипергликемия и выраженные метаболические нарушения [12, 14, 16]. В настоящее время основным осложнением сахарного диабета (СД) является диабетическая нефропатия, которая по статистике занимает 3-е место в мире среди возможных летальных осложнений [1]. Гипергликемия оказывает повреждающее действие на всю ангиоархитектонику внутренних органов, в особенности на микроциркуляцию с последующим развитием ангионефросклероза, который в дальнейшем приводит к снижению функции почек вплоть до терминальной почечной недостаточности [16]. Мы согласны с И.И. Дедовым и соавт. в вопросе диагностики диабетической болезни почек, основанной на показателях альбумина в моче, общего анализа крови, уровня креатинина с подсчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ), показателя гликированного гемоглобина, электролитного баланса, показателей липидного спектра [1]. Однако метаболические процессы в организме невозможно отсепарировать, тем самым отделив непосредственно осложнения СД от осложнений других заболеваний, в частности кардиологических. Атеросклероз представляет собой хроническое повреждение артерий, которое характеризуется отложением в стенке сосудов жиросодержащих белков, приводящих к появлению атеросклеротических бляшек с последующим развитием ишемизации органов [13]. Однако для того, чтобы это произошло, нужны определенные условия: микроповреждение сосудистой стенки, локальное замедление потока крови, наличие повышенного общего холестерина, сопутствующий метаболический синдром, генетическая предрасположенность и т.д.

В современном здравоохранении существует множество диагностических исследований, позволяющих выявить то либо иное заболевание, однако необходим способ, позволяющий провести дифференциальную диагностику диабетического и атеросклеротического ангионефросклероза, поскольку от этого зависит различный план диагностики возможных осложнений, таких как ишемический инсульт, диабетическая болезнь почек, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и т.д. [6, 16]. Дифференциальная диагностика диабетического и атеросклеротического ангионефросклероза позволяет исключить наличие атеросклероза у больных с СД, что в последующем сужает диагностический алгоритм обследования больных.

Внедрение в ОГБУЗ Клиническая городская больница № 1 (клиническая база Проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» Смоленского государственного медицинского университета) данного способа позволило улучшить работу отделения диагностических и малоинвазивных технологий, что, в свою очередь, способствовало снижению ложноположительных и ложноотрицательных диагнозов. Предполагаемый способ дифференциальной диагностики атеросклеротического и диабетического ангионефросклероза позволяет скорректировать диагностическую и лечебную тактику ведения пациентов.

Выводы. 1. Таким образом, способ дифференциальной диагностики диабетического и атеросклеротического ангионефросклероза (патент RU № 2785489) позволяет провести разделение диабетического и атеросклеротического ангионефросклероза, а также скорректировать диагностическую и лечебную тактику ведения пациентов с возможностью предотвращения ранних васкулярных осложнений.

2. Предложенный способ дифференциальной диагностики диабетического и атеросклеротического ангионефросклероза позволяет проводить мониторинг эффективности лечения большинства диабетической и атеросклеротической ангионепатии.

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным федерального регистра сахарного диабета // Сахарный диабет. 2017. Т. 20, № 1. С. 13–41.
2. Дзгоева Ф.У., Ремизов О.В. Постконтрастное острое повреждение почек. Обновленные рекомендации Комитета по безопасности контрастных средств Европейского общества урогенитальной радиологии 2018. Часть 1 // Нефрология. 2019. Т. 23, № 3. С. 10–20.
3. Когнитивные нарушения при инсульте: возможности медикаментозной коррекции / Г.Н. Бельская, С.Е. Чуприна, А.А. Воробьева и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. Т. 116, № 5. С. 33–37.
4. Осетрова Н.Б. Распространенность и структура хронической болезни почек у лиц старше 50 лет // Достижения персонализированной медицины сегодня – результат практического здравоохранения завтра: сб. тез. VII Всерос. конгресса эндокринологов / ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; Минздрав России; Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов» М.: УППринт. 2016. С. 194. DOI: 10.14341/VIREC.
5. Пат. 2785489 РФ, МПК А61В 8/08 А61В 5/145. Способ дифференциальной диагностики атеросклеротического и диабетического ангионефросклероза / Борсуков А.В., Горбатенко О.А.; заявитель и патентообладатель. Смол. гос. ун-т. № 2021124966; заявл. 23.08.2021; опубл. 08.12.2022, Бюл. № 34. 9 с.
6. Современные взгляды на этиологию и диагностику ишемической болезни сердца / Р.Т. Дудигова, А.М. Инарокова, М.Я. Имагожева и др. // Лечебное дело. 2011. № 4. С. 11–17.
7. Современные подходы к замедлению прогрессирования болезни почек / А.В. Смирнов, А.М. Есаян, Г.И. Каюков и др. // Нефрология. 2003. Т. 3. С. 89–99.
8. Basta G.A., Schmidt M., Caterina De R. et al. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovascular research.*, 2004, vol. 63, no. 4, pp. 582–592. DOI: 10.1016/j.cardiores.2004.05.001.
9. Benjamin E.J., Muntner P., Bittencourt M.S. et al. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.*, 2019, vol. 139, no. 10, pp. e56–e528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659.
10. Claudon M., Dietrich C.F., Choi B.I. et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver – update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultraschall Med.*, 2013, vol. 34(1), pp. 11–29. DOI: 10.1055/s-0032-1325499.
11. Colwell J.A., Lopes-Virella M., Halushka P.V. Pathogenesis of atherosclerosis in diabetes mellitus. *Diabetes care*, 1981, vol. 4, no. 1, pp. 121–133. DOI: 10.2337/diacare.4.1.121.
12. Galesic K., Brkijacic B., Sabljar-Matovinovic M. et al. Renal vascular resistance in essential hypertension: duplex-Doppler ultrasonographic evaluation. *Angiology.*, 2000, vol. 51, no 8, pp. 667–675.
13. Libby P. The Heart in COVID-19: Primary Target or Secondary Bystander? *JACC Basic Transl Sci.*, 2020, vol. 5, no. 5, pp. 537–542. DOI: 10.1016/j.jacbts.2020.04.001.
14. Li J.C., Xu Z.H., Zhang Y.X. et al. Impact of atherosclerosis and age on Doppler sonographic parameters in the diagnosis of renal artery stenosis. *J Ultrasound Med.*, 2012, vol. 31, no. 5, pp. 747–755. DOI: 10.7863/jum.2012.31.5.747.
15. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.*, 2007, vol. 25, pp. 1105–1187.
16. Mogensen C.E. Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. *Kidney Int.*, 1987, vol. 31, pp. 673–689.
17. Moorhead J.F., Chan M.K., El-Nahas M. et al. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulointerstitial disease. *Lancet*, 1982, vol. 2(8311), pp. 1309–1311.
18. Saam T., Yuan C., Chu B. et al. Predictors of carotid atherosclerotic plaque progression as measured by noninvasive magnetic resonance imaging. *Atherosclerosis.*, 2007, vol. 194(2), pp. e34–e42. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.08.016.
19. Weskott H.-P. Contrast sonography. 1st ed. Bremen, UNI-MED, 2014, 284 p.
20. World Health Statistics 2020: monitoring health for the SGs, sustainable Development Goals. World Health Organization, 2020, p. 92.

БОРСУКОВ АЛЕКСЕЙ ВАСИЛЬЕВИЧ – доктор медицинских наук, профессор, директор проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии», Смоленский государственный медицинский университет, России, Смоленск (bor55@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4047-7252>).

ГОРБАТЕНКО ОЛЬГА АЛЕКСАНДРОВНА – младший научный сотрудник проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии», Смоленский государственный медицинский университет, России, Смоленск (olya.gorbatenko.94@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8820-7713>).

Alexey V. BORSUKOV, Olga A. GORBATENKO

POSSIBILITIES OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF DIABETIC AND ATHEROSCLEROTIC ANGIONEPHROSCLEROSIS BASED ON ECHOCONTRASTY OF THE KIDNEYS AND ULTRASOUND EXAMINATION OF THE MAIN VESSELS OF THE NECK

Key words: atherosclerotic angionephrosclerosis, diabetic angionephrosclerosis, contrast-enhanced ultrasound.

Relevance. Currently, atherosclerosis is one of the leading causes of mortality and disability of the population. Since diabetic angionephrosclerosis in patients with DM develops for a long time and mainly in patients of the age group of the population, a differential diagnosis between diabetic and atherosclerotic angionephrosclerosis is necessary, which is reflected in the patent for the invention (patent RU No. 2785489).

Aim of the research. To evaluate the effectiveness of a new method of differential diagnosis of diabetic and atherosclerotic angionephrosclerosis based on echocontrast of the kidneys and ultrasound examination of the vessels of the neck.

Materials and methods. In the period from 2019 to 2022, 86 people were examined, who underwent a comprehensive clinical laboratory and multiparametric ultrasound examination with subsequent assessment of the diagnosis of angioedema according to the original technique (Patent No. 2785489). All patients underwent a comprehensive diagnosis, including: collection of complaints and anamnesis, lipidogram, laboratory biochemical examination (capillary blood glucose mmol / L, glycated hemoglobin (HbA1c, %), multiparametric ultrasound examination of the kidneys in B-mode with further Doppler assessment of the state of hemodynamics in the renal vessels, ultrasound of the intima-media complex carotid artery.

Results and discussions. As a result of the study, the patients were divided into 2 groups: group 1 (n = 44) – patients with glucose levels ≥ 6.1 mmol/l; group 2 (n = 42) – patients with glucose levels ≤ 6.1 mmol/l. As a result of complex clinical and laboratory and multiparametric ultrasound examination, combined with contrast-enhanced ultrasound examination of the kidneys, the differential diagnosis of atherosclerotic and diabetic angionephrosclerosis was evaluated according to the proposed method. Diabetic angionephrosclerosis was detected in 31.81% of group 1 patients, and atherosclerotic angionephrosclerosis was detected in 11.3% of patients. In group 2, 69.04% had atherosclerotic angionephrosclerosis, diabetic angionephrosclerosis was not detected in any of their studied group 2 patients.

Conclusions. 1. Thus, using the method of differential diagnosis of diabetic and atherosclerotic angionephrosclerosis (patent RU No. 2785489), it allows to separate diabetic and atherosclerotic angionephrosclerosis, as well as to correct diagnostic and therapeutic tactics of patient management with the possibility of preventing early vascular complications. 2. The proposed method of differential diagnosis of diabetic and atherosclerotic angionephrosclerosis allows monitoring the effectiveness of treatment of most diabetic and atherosclerotic angionephropathy.

References

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. *Epidemiologiya sakharnogo diabeta v Ros-siiskoi Federatsii: kliniko-statisticheskii analiz po dannym federal'nogo registra sakharnogo diabeta* [Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry] *Sakharnyi diabet* [Diabetes mellitus]. 2017. T. 20 № 1. pp. 13–41.
2. Dzgoeva F.U., Remizov O.V. *Postkontrastnoe ostroe povrezhdenie pochek. Obnovlennye rekomendatsii Komiteta po bezopasnosti kontrastnykh sredstv Evropeiskogo obshchestva urogenital'noi radiologii 2018. Chast' 1* [Post-contrast acute kidney injury. Updated recommendations of the Committee on the Safety of Contrast Media of the European Society of Urogenital Radiology 2018. Part 1] *Nefrologiya* [Nephrology]. 2019. T. 23 № 3. pp. 10–20.
3. Bel'skaya G.N., Chuprina S.E., Vorob'eva A.A. et al. *Kognitivnye narusheniya pri insul'te: vozmozhnosti medikamentoznoi korrektsii* [Cognitive disorders in stroke: the possibilities of drug correction]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*, 2016, vol. 116, no. 5, pp. 33–37.

4. Osetrova N.B. *Rasprostranennost' i struktura khronicheskoi bolezni pochek u lits star-she 50 let* [Prevalence and structure of chronic kidney disease in persons older than 50 years]. In: *Dostizheniya personalizirovannoi meditsiny segodnya – rezul'tat prakticheskogo zdravookhraneniya zavtra: sb. tez. VII Vseros. kongressa endokrinologov* [Proc. of 7th Russ. Congress of Endocrinologists «The achievements of personalized medicine today are the result of practical healthcare tomorrow»]. Moscow, UPPrint Publ., 2016, p. 194. DOI: 10.14341/VIIREC.
5. Borsukov A.V., Gorbatenko O.A. *Sposob differentsial'noi diagnostiki ateroskleroticheskogo i diabeticheskogo angioneftroskleroza* [Method of differential diagnosis of atherosclerotic and diabetic angioneftrosclerosis]. Patent RF, no. 2785489, 2022.
6. Didigova R.T., Inarokova A.M., Imagozheva M.Ya. et al. *Sovremennyye vzglyady na etiologiyu i diagnostiku ishemicheskoi bolezni serdtsa* [Modern views on the etiology and diagnosis of coronary heart disease]. *Lechebnoe delo*, 2011, no. 4, pp. 11–17.
7. Smirnov A.V., Esayan A.M., Kayukov G.I. et al. *Sovremennyye podkhody k zamedleniyu progressirovaniya bolezni pochek* [Modern approaches to slowing the progression of kidney disease]. *Nefrologiya*, 2003, vol. 3, pp. 89–99.
8. Basta G.A., Schmidt M., Caterina De R. et al. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovascular research*, 2004, vol. 63, no. 4, pp. 582–592. DOI: 10.1016/j.cardiores.2004.05.001.
9. Benjamin E.J., Muntner P., Bittencourt M.S. et al. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2019, vol. 139, no. 10, pp. e56–e528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659.
10. Claudon M., Dietrich C.F., Choi B.I. et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver – update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultraschall Med.*, 2013, vol. 34(1), pp. 11–29. DOI: 10.1055/s-0032-1325499.
11. Colwell J.A., Lopes-Virella M., Halushka P.V. Pathogenesis of atherosclerosis in diabetes mellitus. *Diabetes care*, 1981, vol. 4, no. 1, pp. 121–133. DOI: 10.2337/diacare.4.1.121.
12. Galesic K., Brkljacic B., Sabljac-Matovinovic M. et al. Renal vascular resistance in essential hypertension: duplex-Doppler ultrasonographic evaluation. *Angiology*, 2000, vol. 51, no 8, pp. 667–675.
13. Libby P. The Heart in COVID-19: Primary Target or Secondary Bystander? *JACC Basic Transl Sci.*, 2020, vol. 5, no. 5, pp. 537–542. DOI: 10.1016/j.jacbts.2020.04.001.
14. Li J.C., Xu Z.H., Zhang Y.X. et al. Impact of atherosclerosis and age on Doppler sonographic parameters in the diagnosis of renal artery stenosis. *J Ultrasound Med.*, 2012, vol. 31, no. 5, pp. 747–755. DOI: 10.7863/jum.2012.31.5.747.
15. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens*, 2007, vol. 25, pp. 1105–1187.
16. Mogensen C.E. Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. *Kidney Int.*, 1987, vol. 31, pp. 673–689.
17. Moorhead J.F., Chan M.K., El-Nahas M. et al. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulointerstitial disease. *Lancet*, 1982, vol. 2(8311), pp. 1309–1311.
18. Saam T., Yuan C., Chu B. et al. Predictors of carotid atherosclerotic plaque progression as measured by noninvasive magnetic resonance imaging. *Atherosclerosis*, 2007, vol. 194(2), pp. e34–e42. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.08.016.
19. Weskott H.-P. Contrast sonography. 1st ed. Bremen, UNI-MED, 2014, 284 p.
20. World Health Statistics 2020: monitoring health for the SGs, sustainable Development Goals. World Health Organization, 2020, p. 92.

ALEXEY V. BORSUKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Fundamental Research Laboratory «Diagnostic Researches and Minimally Invasive Technologies», Smolensk State Medical University, Russia, Smolensk (bor55@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4047-7252>).

OLGA O. GORBATENKO – Junior Scientist, Fundamental Research Laboratory «Diagnostic Researches and Minimally Invasive Technologies», Smolensk State Medical University, Russia, Smolensk (olya.gorbatenko.94@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8820-7713>).

Формат цитирования: Боруков А.В., Горбатенко О.А. Возможности дифференциальной диагностики диабетического и атеросклеротического ангиофросклероза на основе эхоконтрастирования почек и ультразвукового исследования магистральных сосудов шеи [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2023. – № 1. – С. 19–30. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/1/3>. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-1-19-30.

УДК 616.9:616.311
ББК 56.612

М.Н. ВИЛЬДАНОВ, Л.П. ГЕРАСИМОВА,
Т.С. ЧЕМИКОСОВА, А.А. ГОЛУБЬ, С.А. ЛАЗАРЕВ

ИЗМЕРЕНИЕ ПЛОЩАДИ ЭРОЗИВНЫХ ПОРАЖЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С КРАСНЫМ ПЛОСКИМ ЛИШАЕМ РТА С ПРИМЕНЕНИЕМ АВТОРСКОЙ ПРОГРАММЫ ДЛЯ ЭВМ

Ключевые слова: красный плоский лишай, площадь эрозий, локализация эрозий, мониторинг, контроль лечения.

Красный плоский лишай – это воспалительное заболевание кожи и слизистой оболочки рта, этиология которого до конца не выяснена, обладающее определенным потенциалом к озлокачествлению и, зачастую, торпидно к проводимой терапии. Для оценки эффективности и контроля проводимой терапии нами был использован фотопротоккол с использованием авторской компьютерной программы для ЭВМ «OralPath – мониторинг патологических очагов» (далее – программа). **Целью исследования** было измерение площади и фиксация локализаций эрозий на слизистой оболочке рта у пациентов с красным плоским лишаем с использованием авторской компьютерной программы для ЭВМ «OralPath – мониторинг патологических очагов». **Материалы и методы.** Были зафиксированы и измерены площади единичных и множественных эрозий у 89 пациентов с эрозивной формой красного плоского лишая (47 мужчин, 42 женщины), средний возраст которых составил $48,8 \pm 8,9$ года. Проводился анализ групп на нормальность распределения данных (критерий Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка). Группы были описаны с помощью среднего значения и стандартного отклонения, для оценки точности среднего использовался 95%-ный доверительный интервал. **Результаты исследования.** Подавляющее большинство эрозий при красном плоском лишае носили единичный характер и встречались в 80,9% случаев ($n = 72$). Площадь эрозий на слизистой оболочке щек в сравнении с другими локализациями являлась наибольшей. При единичных поражениях составляла $1,92 \pm 0,7$ см², при множественных – $2,6 \pm 0,63$ см². Площадь эрозий языка составила $0,71 \pm 0,26$ см² при единичных и $1,08 \pm 0,19$ см² при множественных поражениях соответственно. **Выводы.** Использование в практике врача-стоматолога компьютерной программы «OralPath – мониторинг патологических очагов» позволяет протоколировать наблюдения состояний пациентов, оценивать динамику изменений патологических очагов и, при необходимости, корректировать лечебный процесс, а также мотивировать пациентов.

Актуальность. Красный плоский лишай (КПЛ) – это воспалительное заболевание кожи и слизистой оболочки рта (СОР), причина которого до конца не установлена. Преобладает теория, согласно которой воздействие экзогенного агента, такого как вирус, лекарственное вещество или контактный аллерген, вызывает изменение эпидермальных аутоантигенов и активацию цитотоксических CD8+ Т-клеток. Измененные аутоантигены перекрестно реагируют с нормальными аутоантигенами, обнаруженными на базальных кератиноцитах, что приводит к нацеливанию на Т-клетки и апоптозу [8]. В общей структуре дерматологических заболеваний красный плоский лишай (МКБ-10, код L.43; КПЛ) составляет от 1,5 до 2,5%, а среди болезней слизистой оболочки полости рта – 32% [7, 4].

КПЛ на СОР может проявляться различными клиническими формами и большим спектром субъективных ощущений, может иметь рецидивирующее течение и быть торпидным к проводимой терапии, вследствие чего представляет собой диагностическую и терапевтическую проблему. Наиболее болезненной с точки зрения субъективных ощущений пациентов является эрозивно-язвенная

форма КПЛ [1, 6]. Данная форма КПЛ слизистой оболочки полости рта характеризуется наличием единичных или множественных, занимающих различную площадь эрозий, реже – язв, неправильных очертаний, покрытых фибринозным налетом, после удаления которого наблюдается кровоточивость. Для эрозивно-язвенной формы КПЛ характерно, как правило, длительное существование возникших эрозий и язв, вокруг которых на гиперемизованном и отечном основании могут располагаться типичные для КПЛ папулы [2].

Основной целью лечения КПЛ являются уменьшение болезненных симптомов в полости рта, корригирование репаративных и психоэмоциональных процессов [5].

Для оценки эффективности и контроля проводимой терапии рекомендуется проведение фотопротоколирования. Фотопротокol полностью исключает субъективный фактор оценки состояния, позволяет сравнивать состояния до и на этапах лечения. Фиксация контуров и площади эрозий при КПЛ позволяет оценивать динамику и эффективность лечебных мероприятий. Однако сочетание фотопротокола и программного обеспечения дает большие преимущества. На момент публикации данной статьи в стоматологическом информационном поле нами не обнаружены подобные программные решения. Написание, апробация и внедрения подобных программ в настоящее время набирают все большую актуальность.

Цель исследования – измерение площади и уточнение локализаций эрозий (язв) на слизистой оболочке рта у пациентов с КПЛ с использованием авторской компьютерной программы.

Материалы и методы исследования. Стоматологическое обследование было проведено на базе кафедры терапевтической стоматологии с курсом ИДПО, на базе Клинической стоматологической поликлинике Башкирского государственного медицинского университета согласно рекомендациям ВОЗ (2013). В исследовании участвовали 287 пациентов; средний возраст пациентов составил $47,8 \pm 9,0$ года; мужчин – 121 (42,1%), женщин – 166 (57,9%) с различными формами КПЛ с поражением только СОР. Из них с эрозивно-язвенной формой КПЛ для последующих измерений было отобрано 89 пациентов (47 мужчин, 42 женщины), средний возраст которых составил $48,8 \pm 8,9$ года.

Для фиксации контуров и измерения площади эрозий КПЛ на слизистой оболочке рта была использована программа для ЭВМ «OralPath – мониторинг патологических очагов» (далее – программа) [3].

Специфика стоматологического использования программы заключается в том, что она является «прослойкой», или цифрой средой, через которую осуществляется фотопротокol.

После внесения данных о пациенте (ФИО, пол, дата обследования и диагноз) и фотографирования патологических очагов на СОР (рис. 1) мы контурировали патологический очаг на экране смартфона, после чего программа подсчитывала площадь поражения с учетом заранее выставленного масштаба.

Калибровка масштаба применялась для точного последующего измерения площади патологического очага. Примером калибровки может служить измерение циркулем-измерителем в полости рта передне-заднего расстояния эрозии, которое составило 2,5 см (рис. 2).

После чего программа рассчитывает коэффициент отношения фактических измерений к измерениям, проводимым в пикселях (процедура калибровки). После нажатия кнопки «Измерить S» проводятся контурирование (маркирование координат многоугольника) патологического очага и подсчет площади. Подсчет площади производится по формуле Гаусса

$$S = \frac{1}{2} \left| \sum_{i=1}^{n-1} x_i y_{i+1} + x_n y_1 - \sum_{i=1}^{n-1} x_{i+1} y_i - x_1 y_n \right| =$$

$$= \frac{1}{2} |x_1 y_2 + x_2 y_3 + \dots + x_{n-1} y_n + x_n y_1 - x_2 y_1 - x_3 y_2 - \dots - x_n y_{n-1} - x_1 y_n|,$$

где S – площадь многоугольника; n – количество сторон многоугольника; (x_i, y_i) – координаты вершин многоугольника ($i = 1, 2, \dots, n$).

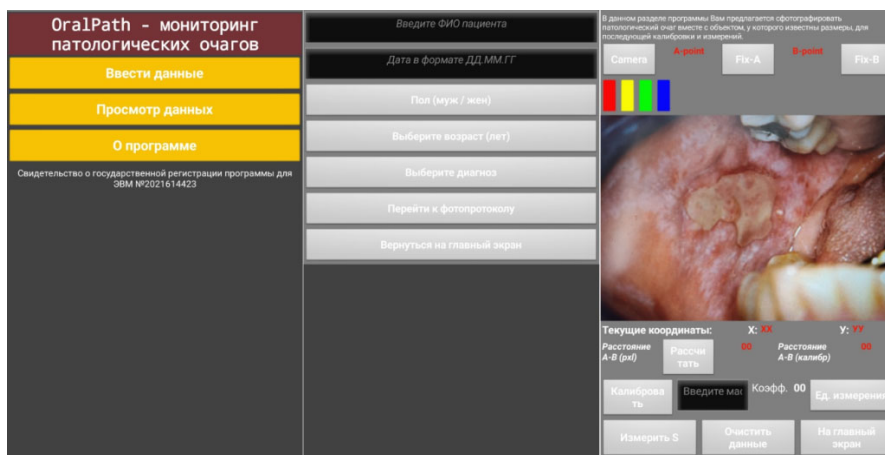


Рис. 1. Интерфейс программы OralPath – мониторинг патологических очагов

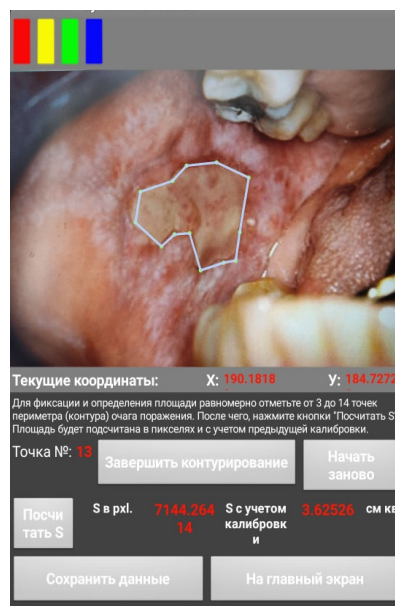
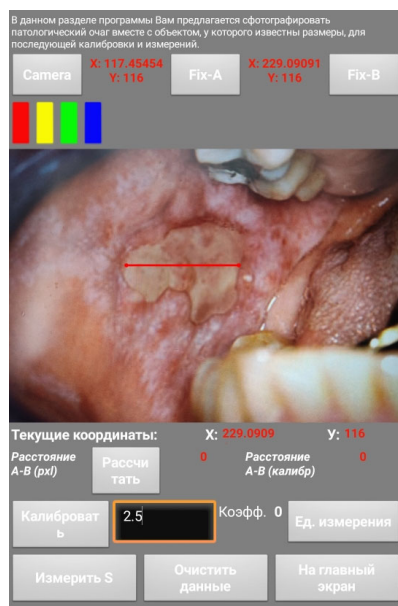


Рис. 2. Этапы измерения и контурирования патологического очага:
 а – измерение фактического расстояния объекта (передне-заднее расстояние эрозии КПЛ) для последующей калибровки;
 б – контурирование эрозии КПЛ и последующий подсчет площади

После расчетов программа выдает полученные результаты измерения площади эрозии КПЛ в пикселях и с учетом калибровки: 7144,2 пикселя и 3,62 см² соответственно.

В результате мы получаем определенную запись в базе данных программы, в которой имеются данные о конкретном пациенте: его возраст, диагноз, фотография патологического очага, контур и его площадь в условиях стоматологического приема.

В случае множественных эрозий (язв) подсчитывалась их общая площадь.

Статистическая обработка данных была проведена в Prism–GraphPad v.9.4.0, в Microsoft Excel 2019. Проводился анализ групп на нормальность распределения данных (критерий Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка). Группы были описаны с помощью среднего значения и стандартного отклонения, для оценки точности среднего использовался 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ).

Результаты исследования и их обсуждение. Наиболее частая локализация эрозий при КПЛ выявлена на СО щек (77,5%, $n = 69$); на СО языка эрозии при КПЛ встречались в 12 случаях (13,6%), на СО верхней губы в 6 случаях (6,7%), на СО нижней губы в 2 случаях (2,2%) из 89 пациентов с эрозивной формой КПЛ (таблица).

Локализация и площадь эрозий при КПЛ

Локализация, слизистая оболочка ($n = 89$)	Единичные эрозии		Множественные эрозии	
	площадь, см ²	95% ДИ	площадь, см ²	95% ДИ
Щеки ($n = 69$)	1,92±0,7 ($n = 55$)	1,73–2,11	2,6±0,63 ($n = 14$)	2,23–3,03
Языка ($n = 12$)	0,71±0,26 ($n = 9$)	0,51–0,91	1,08±0,19 ($n = 3$)	0,6–1,56
Верхней губы ($n = 6$)	0,69±0,19 ($n = 6$)	0,49–0,89	–	–
Нижней губы ($n = 2$)	0,55±0,13 ($n = 2$)	–	–	–

Необходимо отметить, что подавляющее большинство эрозий при КПЛ носили единичный характер и встречались в 80,9% случаев ($n = 72$). Множественные же эрозии, как правило, имели меньший размер, и подсчитывалась их общая площадь.

Площадь эрозий на СО щек в сравнении с другими локализациями являлась наибольшей. При единичных поражениях составляла 1,92±0,7 см², при множественных – 2,6±0,63 см². Площадь эрозий на СО языка в сравнении с таковой в области щек была меньше, в среднем на 63,0% при единичных и на 58,4% – при множественных поражениях. Площади эрозий СО верхней и нижней губы статистически значимо не отличались и составили 0,69±0,19 см² и 0,55±0,13 см² соответственно.

Эрозивная форма КПЛ является одной из самых тяжелых клинических форм: пациенты всегда предъявляют жалобы на болезненность, особенно при приеме острой и/или горячей пищи.

Лечение пациентов с любыми поражениями на СОР зачастую требует предварительного определения площади наблюдаемого поражения, а также оценки динамики в процессе лечения. Существует большое количество различных методов измерения площади патологических очагов на коже и СОР, которые можно охарактеризовать как нецифровые. Использование их, как правило, трудоемко и сопряжено со значительными сложностями как для врача (расчет, вычисления, фиксация результатов), так и для пациента (временные затраты, дискомфорт при измерениях).

Методы цифровой фиксации (фотопротокол) давно используются в медицине и демонстрируют высокую точность в сравнении с другими методами измерения патологических очагов СОР, нетребовательны к временным ресурсам и комфортны для пациентов.

На момент проведения настоящего исследования авторы не нашли ни одной действующей компьютерной программы, используемой в стоматологии, для измерения площади и фиксации контуров патологических очагов на СОР для мобильных электронных устройств.

Динамика изменений контуров и площади эрозий при КПЛ является одним из параметров для оценки эффективности проводимой терапии.

Выводы. Использование в практике врача-стоматолога компьютерной программы «OralPath – мониторинг патологических очагов» позволяет протоколировать наблюдения состояний пациентов, оценивать динамику изменений патологических очагов и, при необходимости, корректировать лечебный процесс, а также мотивировать пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Вильданов М.Н., Герасимова Л.П., Чемикосова Т.С. Взаимосвязь психоэмоционального состояния и болевого фактора у пациентов с красным плоским лишаем рта // Проблемы стоматологии. 2022. № 3. С. 77–81. DOI: <https://doi.org/10.18481/2077-7566-2022-18-3-77-81>.
2. Красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта: клиника, диагностика, лечение, профилактика: методические рекомендации / Н.Н. Потеев, О.В. Жукова, А.В. Терещенко и др.; Департамента здравоохранения города Москвы. М., 2021. 27 с.
3. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021614423 Российская Федерация. OralPath – мониторинг патологических очагов / М.Н. Вильданов. № 2021613196: заявл. 06.03.2021: опубл. 24.03.2021.
4. Chiang C.P., Yu-Fong Chang J., Wang Y.P. et al. Oral lichen planus – Differential diagnoses, serum autoantibodies, hematitic deficiencies, and management. *J Formos Med Assoc.*, 2018, vol. 117(9), pp. 756–765. DOI: 10.1016/j.jfma.2018.01.021.
5. Kappelmann N., Arloth J., Georgakis M.K. et al. Dissecting the association between inflammation, metabolic dysregulation, and specific depressive symptoms. *JAMA Psychiatry*, 2020, vol. 78(2), pp. 161–170. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3436>.
6. Palaniappan P., Baalann K.P. Erosive oral lichen planus. *Pan Afr Med J.*, 2021, vol. 40, p. 73. DOI: 10.11604/pamj.2021.40.73.26013.
7. Shavit E., Hagen K., Shear N. Oral lichen planus: a novel staging and algorithmic approach and all that is essential to know. *F1000Res.*, 2020, vol. 9, F1000 Faculty Rev-206. DOI: 10.12688/f1000research.18713.1.
8. Shiohara T., Moriya N., Mochizuki T., Nagashima M. Lichenoid tissue reaction (LTR) induced by local transfer of Ia-reactive T-cell clones. II. LTR by epidermal invasion of cytotoxic lymphokine-producing autoreactive T cells. *J Invest Dermatol.*, 1987, vol. 89(1), pp. 8–14.

ВИЛЬДАНОВ МАРАТ НАФИСОВИЧ – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии с курсом Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Уфа (vilmaren@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3050-6304>).

ГЕРАСИМОВА ЛАРИСА ПАВЛОВНА – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапевтической стоматологии с курсом Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Уфа (gerasimovalarisa@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1145-6500>).

ЧЕМИКОСОВА ТАТЬЯНА СТЕПАНОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии с курсом Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Уфа (tchemikosova_ts@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9427-2116>).

ГОЛУБЬ АННА АРКАДИЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии с курсом Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Уфа (annagolub75@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1996-1197>).

ЛАЗАРЕВ СЕРГЕЙ АНАТОЛЬЕВИЧ – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры ортопедической стоматологии с курсом Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Уфа (lazarew@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7199-0724>).

Marat N. VILDANOV, Larisa P. GERASIMOVA, Tatyana S. CHEMIKOSOVA,
Anna A. GOLUB, Sergei A. LAZAREV

MEASUREMENT OF THE AREA OF EROSION LESIONS IN PATIENTS WITH LICHIPLANUS OF THE MOUTH USING THE AUTHOR'S COMPUTER PROGRAM

Key words: oral lichen planus, erosion area, erosion localization, monitoring, treatment control.

Oral lichen planus is an inflammatory disease of the skin and oral mucosa, the etiology of which has not been fully elucidated, has a certain potential for malignancy and is often torpid to ongoing therapy. To evaluate the effectiveness and control of the therapy, we used a photo protocol using the author's computer program "OralPath – monitoring of pathological foci" (hereinafter referred to as the program). The **aim of the study** was to measure the area and fix localizations of erosions on the oral mucosa in patients with oral lichen planus using the author's computer program. **Materials and methods.** The areas of single and multiple erosions were recorded and measured in 89 patients with erosive form of oral lichen planus (47 men, 42 women), whose average age was $48,8 \pm 8,9$ years. An analysis of groups for the normality of data distribution (Kolmogorov-Smirnov criterion, Shapiro-Vilka) was carried out. The groups were described using mean and standard deviation, and a 95% confidence interval was used to estimate the accuracy of the mean. **Results of the study.** The vast majority of erosions in oral lichen planus were of a single nature, and occurred in 80,9% of cases ($n = 72$). The area of erosions on the cheek mucosa was the largest in comparison with other localizations. With single lesions it was $1,92 \pm 0,7$ cm², with multiple lesions it was $2,6 \pm 0,63$ cm². The area of tongue erosions was $0,71 \pm 0,26$ cm² for single lesions and $1,08 \pm 0,19$ cm² for multiple lesions, respectively. **Findings.** The use of the computer program "OralPath – monitoring of pathological foci" in the practice of a dentist makes it possible to record observations of patients' conditions, evaluate the dynamics of changes in pathological foci, and, if necessary, correct the treatment process, as well as motivate patients.

References

1. Vildanov M. N., Gerasimova L. P., Chemikosova T. S. Vzaimosvyaz' psikhooemotsional'nogo sos-toyaniya i boleвого фактора u patsientov s krasnym ploskim lishaem rta [Relationship between the psycho-emotional state and the pain factor in patients with lichen planus of the mouth]. *Problemy stomatologii*, 2022, no. 3. pp. 77–81. DOI: <https://doi.org/10.18481/2077-7566-2022-18-3-77-81>.
2. Potekaev N.N., Zhukova O.V., Tereshchenko A.V. et al. *Krasnyi ploskii lishai slizistoi obolochki polosti rta: klinika, diagnostika, lechenie, profilaktika: Metodicheskie rekomendatsii* [Lichen planus of the oral mucosa: clinic, diagnosis, treatment, prevention: guidelines]. Moscow, 2021, 27 p.
3. Vildanov M.N. *OralPath – monitoring patologicheskikh ochagov* [OralPath – monitoring of pathological foci]. Certificate of state registration of a computer program, no. 2021614423, 2021.
4. Chiang C.P., Yu-Fong Chang J., Wang Y.P. et al. Oral lichen planus – Differential diagnoses, serum autoantibodies, hematinic deficiencies, and management. *J Formos Med Assoc.*, 2018, vol. 117(9), pp. 756–765. DOI: 10.1016/j.jfma.2018.01.021.
5. Kappelmann N., Arloth J., Georgakis M.K. et al. Dissecting the association between inflammation, metabolic dysregulation, and specific depressive symptoms. *JAMA Psychiatry*, 2020, vol. 78(2), pp. 161–170. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3436>.
6. Palaniappan P., Baalann K.P. Erosive oral lichen planus. *Pan Afr Med J.*, 2021, vol. 40, p. 73. DOI: 10.11604/pamj.2021.40.73.26013.
7. Shavit E., Hagen K., Shear N. Oral lichen planus: a novel staging and algorithmic approach and all that is essential to know. *F1000Res.*, 2020, vol. 9, F1000 Faculty Rev-206. DOI: 10.12688/f1000research.18713.1.

8. Shiohara T., Moriya N., Mochizuki T., Nagashima M. Lichenoid tissue reaction (LTR) induced by local transfer of Ia-reactive T-cell clones. II. LTR by epidermal invasion of cytotoxic lymphokine-producing autoreactive T cells. *J Invest Dermatol.*, 1987, vol. 89(1), pp. 8–14.

MARAT N. VILDANOV – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Therapeutic Dentistry, Bashkir State Medical University, Russia, Ufa (vilmaren@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3050-6304>).

LARISA P. GERASIMOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Therapeutic Dentistry, Bashkir State Medical University, Russia, Ufa (gerasimovalarisa@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1145-6500>).

TATYANA S. CHEMIKOSOVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Therapeutic Dentistry, Bashkir State Medical University, Russia, Ufa (tchemiksova_ts@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9427-2116>).

ANNA A. GOLUB – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Therapeutic Dentistry, Bashkir State Medical University, Russia, Ufa (annagolub75@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1996-1197>).

SERGEI A. LAZAREV – Doctor of Medical Sciences, Professor of Department of Orthopedic Dentistry, Bashkir State Medical University, Russia, Ufa (lazarew@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7199-0724>).

Формат цитирования: Вильданов М.Н., Герасимова Л.П., Чемикосова Т.С., Голубь А.А., Лазарев С.А. Измерение площади эрозивных поражений у пациентов с красным плоским лишаем рта с применением авторской программы для ЭВМ [Электронный ресурс] // *Acta medica Eurasica*. – 2023. – № 1. – С. 31–37. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/1/4>. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-1-31-37.

УДК 616.12-089
ББК 54.101.2

Д.В. ЕГОРОВ, Н.А. ТРОФИМОВ, А.В. НИКОЛЬСКИЙ,
А.Л. РОДИОНОВ, Д.С. ИВАНОВ

ВЛИЯНИЕ ДЕНЕРВАЦИИ ЛЕГОЧНЫХ АРТЕРИЙ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПОСЛЕ КОМПЛЕКСНОЙ ХИРУРГИИ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА*

Ключевые слова: вторичная легочная гипертензия, денервация легочных артерий, денервация ганглиозных сплетений, качество жизни, психическое состояние, физическое состояние.

Актуальность. В последние годы разрабатывались концепции оценки качества жизни. Согласно определению ВОЗ, качество жизни – это восприятие человеком своего положения в жизни, культуре и системе ценностей, оно связано с его целями, ожиданиями, стандартами и заботами. Приблизительно три человека из каждой тысячи имеют по разным причинам легочную гипертензию. Это может привести к снижению переносимости физических нагрузок, качества жизни, увеличению частоты госпитализаций и ранней смерти. Объективная оценка качества жизни таких пациентов поможет добиться лучших клинических результатов для пациентов и разработать новые методы лечения.

Цель исследования – оценка изменения качества жизни пациентов с митральными пороками, сопутствующими фибрилляцией предсердий и высокой легочной гипертензией (систолическое артериальное давление более 40 мм рт. ст.) в периоды первых 24 месяцев после проведенной радиочастотной денервации легочных артерий согласно опросникам SF-36 и MLHFQ.

Материалы и методы исследования. Общая популяция пациентов ($n = 202$) с митральными пороками сердца, сопутствующей фибрилляцией предсердий и высокой легочной гипертензией была разделена на несколько групп по комплексности хирургического лечения: пациентам 1-й группы ($n = 62$) проводилась только хирургическая коррекция патологии митрального клапана (пластика или протезирование); пациентам 2-й группы ($n = 89$) – хирургическая коррекция патологии митрального клапана, а также процедура Maze IV с помощью биполярного аблятора AtriCure®; пациентам 3-й группы ($n = 51$) – комплексное хирургическое лечение путем коррекции митральной клапанной патологии, проведения процедуры Maze IV, а также использования радиочастотной денервации легочных артерий. Оценка качества жизни проводилась на протяжении нескольких сроков: исходно, через 6 месяцев, 1 и 2 года после хирургического лечения. Баллы также были преобразованы в баллы компонента физического здоровья и балла компонента психического здоровья.

Результаты исследования. Исходные данные пациентов разных подгрупп по критериям опросника SF-36 были сопоставимы между собой. Показатели физического компонента и психологического компонента SF-36 характеризуют 3-ю группу больных с более низким уровнем качества жизни по физическому компоненту, хотя достоверных межгрупповых различий не выявлено. Показатели качества жизни через 6 месяцев показывают положительные изменения у пациентов всех групп исследования без существенных межгрупповых различий. По итогам 12 месяцев наибольшая динамика показателей опросника по физическому и психическому компонентам наблюдалась в 3-й группе больных. Через 24 месяца отмечается значительное преимущество в изменениях показателей пациентов 3-й группы по всем категориям опросника. Целевой уровень через 6 месяцев в 3-й группе составил 100%, во 2-й и 1-й – 85,3% и 40,7% соответственно с сохранением различий вплоть до 24 месяцев.

Выводы. Применение циркулярной процедуры радиочастотной денервации легочных артерий связано со значительным улучшением состояния здоровья при оценке качества жизни пациентов, у которых не проводилась коррекция легочной гипертензии.

* Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 21-75-10075).

Введение. Формирование легочной гипертензии (ЛГ) является частым осложнением развивающейся сердечной недостаточности при прогрессировании порока митрального клапана и связано со снижением толерантности к физической нагрузке, снижением качества жизни, повышением риска госпитализаций и снижением общей выживаемости [6].

Циркулярная радиочастотная денервация легочных артерий (PADN) является доказанным эффективным методом комбинированного хирургического лечения пациентов с вторичной ЛГ и митральным пороком сердца с такими осложнениями, как фибрилляция предсердий (ФП) и тяжелая ЛГ. Он показывает значительные положительные изменения клинических и инструментальных данных [1]. В этом исследовании анализируется, насколько эффективно использование методики PADN помогает улучшить качество жизни таких пациентов за счет уменьшения неблагоприятных последствий прогрессирования сердечной недостаточности.

Изучение качества жизни (КЖ) давно считается стандартной мировой практикой с момента появления первых исследовательских практик в 90-х гг. прошлого века.

ВОЗ определяет качество жизни как восприятие человеком своего положения в жизни в контексте культуры и системы ценностей, в которых он живет, а также в связи с его целями, ожиданиями, стандартами и заботами. Качество жизни является важной целью лечения хронических заболеваний. Исследования качества жизни имеют политическое, лечебное, описательное и индивидуальное клиническое применение. На политическом уровне оценка КЖ определяет эффективные компоненты системы здравоохранения. Исследования КЖ также оценивают влияние различных методов лечения. Описательные исследования информируют специалистов, пациентов и общественность о проблемах КЖ, связанных со здоровьем (HRQOL), при имеющихся хронических заболеваниях. Профессиональное суждение постоянно недооценивает КЖ пациента. Многие сравнительные исследования обнаруживают небольшую разницу в КЖ между «здоровыми» людьми и людьми, имеющими серьезные заболевания. КЖ может иметь такую черту, или гомеостатическое измерение, как способность людей «переустанавливать» свою оценочную структуру в неблагоприятных условиях, чтобы попытаться воссоздать приемлемый уровень КЖ. Дальнейшие исследования качества жизни могут помочь получить информацию о выборе лечения как на индивидуальном, так и на общественном уровнях, расширяя наше представление о динамической природе КЖ при хронических заболеваниях. КЖ является интегральной характеристикой социального, физического и психического функционирования пациента, основанной на его личных ощущениях и субъективном восприятии [7, 9].

Для этих целей используются опросники общего назначения и для конкретных заболеваний. Первые позволяют оценить КЖ пациентов вне зависимости от исследуемой популяции, типа заболевания и подходов к лечению. Последние разрабатываются для оценки КЖ пациентов с некоторыми определенными заболеваниями [3].

Опросник SF-36 был разработан и утвержден как универсальный краткий инструмент для измерения HRQOL. SF-36 состоит из восьми доменов оценки КЖ: PF – физическое функционирование, RP – ролевое функционирование, BP – соматическая боль, GY – общее состояние здоровья, VT – жизнеспособность, SF – социальное функционирование, RE – ролевое эмоциональное

функционирование, МН – психологическое здоровье, которые объединяются в два итоговых групповых компонента, построенных для суммарной оценки физического и психического компонентов (PCS и MCS соответственно) [2, 4, 10, 11].

Одним из наиболее известных инструментов для измерения HRQOL по конкретным заболеваниям является Миннесотский вопросник о жизни с сердечной недостаточностью (MLHFQ). MLHFQ имеет преимущества по сравнению с общими шкалами, поскольку он обладает способностью реагировать и различать различные величины изменений в HRQOL для отдельных лиц. Эта шкала была адаптирована и переведена как минимум на 34 языка в разных странах и показала хорошие психометрические характеристики [5, 8].

Материалы и методы. Исследование включает 202 пациентов, оперированных по поводу порока митрального клапана, сочетанной ФП и тяжелой вторичной ЛГ (более 40 мм рт. ст.). Из исследования исключались пациенты с наличием ишемической болезни сердца с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий, а также с перенесенной тромбоэмболией легочных артерий в анамнезе. В 1-й группе пациентов ($n = 62$) проводилась только хирургическая коррекция патологии митрального клапана (пластика или протезирование). Во 2-й группе пациентов ($n = 89$) проводилась хирургическая коррекция патологии митрального клапана, а также процедура Maze IV с помощью биполярного аблятора AtriCure®. В 3-й группе пациентов ($n = 51$) применялось комплексное хирургическое лечение путем коррекции митральной клапанной патологии, проведения процедуры Maze IV, а также использования PADN.

Одним из способов анализа результатов хирургического лечения для каждой из групп была оценка качества жизни больных на разных временных этапах: до операции, а также через 6, 12, 24 месяцев после операции. Сбор информации осуществлялся по принципу анкетирования. В первую секцию вошли результаты опросника SF-36, во вторую – MLHFQ. Для анализа результатов опросника MLHFQ был определен целевой уровень, равный в сумме 84 баллам, определенный согласно структуре самой анкеты. Достижение суммарного балла опросника, равного или ниже целевого, расценивалось как положительный критерий лечения.

Результаты исследования и их обсуждение. Эффективность хирургического лечения на качество жизни больных оценивали с помощью опросника SF-36 [5–8]. Доля охвата пациентов был равнозначна в разных группах. Данные оценки качества жизни на начальном этапе показаны на рис. 1. Согласно этим показателям, исходные данные пациентов разных групп по критериям были сопоставимы между собой. Показатели физического компонента (ФК) и психологического компонента (ПК) SF-36 (рис. 2) характеризуют 3-ю группу больных с более низким уровнем КЖ по ФК, хотя достоверных межгрупповых различий выявлено не было.

Показатели КЖ по опроснику SF-36 через 6 месяцев показывают положительные изменения у пациентов всех групп исследования без существенных межгрупповых различий. Показатели ФК и ПК 3-й группы пациентов имеют лучшие значения по обоим компонентам без каких-либо различий между группами.

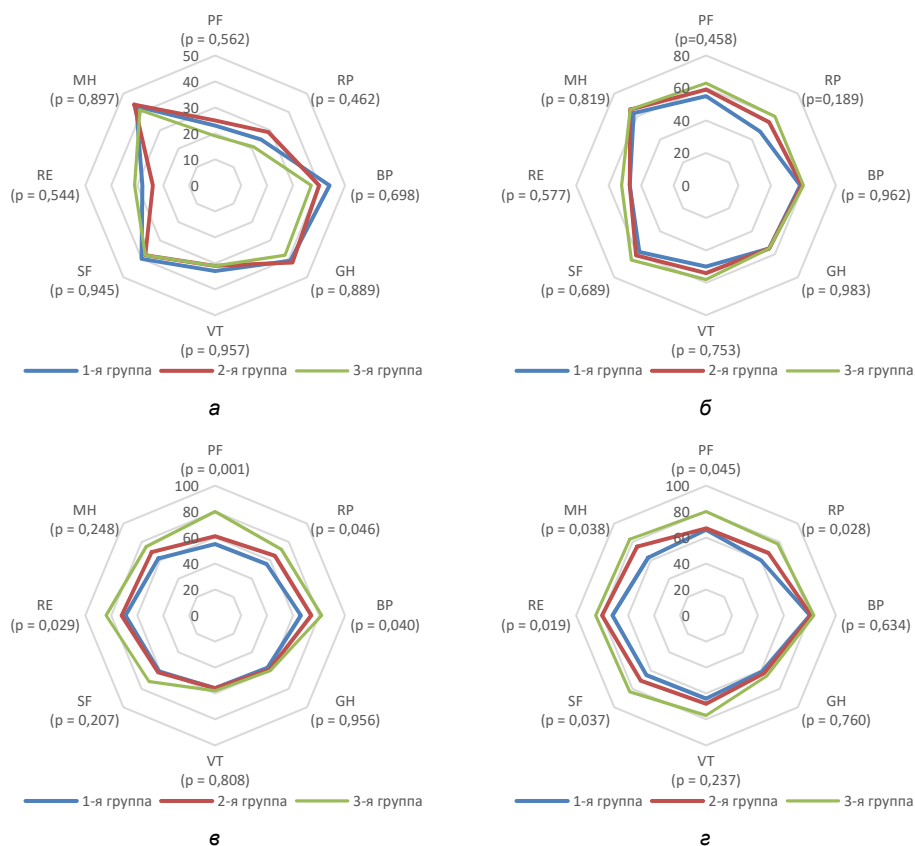


Рис. 1. Оценка по шкале SF-36:
 а – до операции; б – через 6 месяц после операции;
 в – через 12 месяцев после операции; г – через 24 месяца после операции

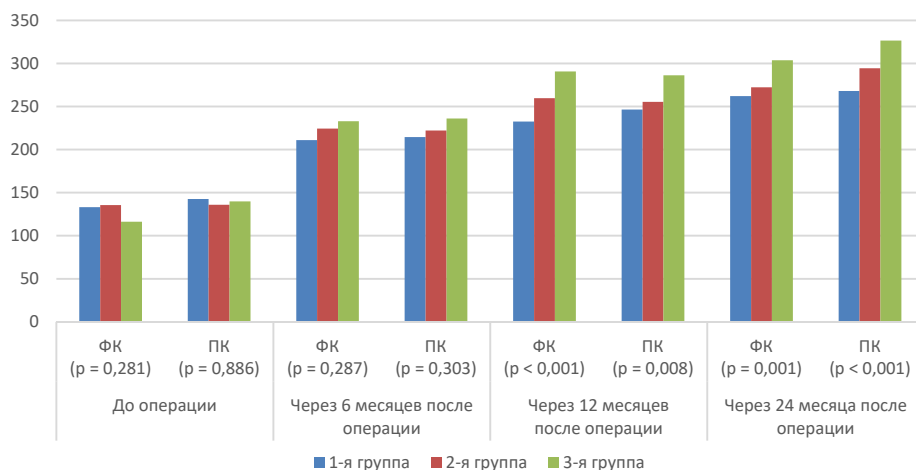


Рис. 2. Оценка компонентов физического и психологического компонентов здоровья, согласно опроснику SF-36

Эквивалентная оценка показателей проводилась через 12 месяцев после оперативного лечения. На этом этапе показатели физического, ролевого и эмоционального функционирования 3-й группы были выше, что свидетельствовало об уменьшении болевых симптомов. Меньшие изменения отмечались в 1-й группе пациентов, у которых была проведена лишь реконструкция митрального клапана. Данные 2-й группы показали промежуточную динамику. По итогам 12 месяцев наибольшую динамику показателей опросника по ФК и ПК наблюдались в 3-й группе больных, которым выполнено сложное хирургическое лечение порока митрального клапана совместно с нарушением ритма и выраженной ЛГ. Наименьшая динамика наблюдалась в 1-й группе, а данные 2-й группы показывают промежуточные значения как по физическому ($p < 0,001$), так и по психическому компоненту ($p = 0,008$).

Последующие опросы осуществлялись через 24 месяца после оперативного лечения. На данном этапе отмечается значительное преимущество в изменениях показателей пациентов 3-й группы в сравнении с 1-й и 2-й группами по всем категориям опросника.

В 1-й группе больных с оперативным лечением только митрального порока изменение показателей оценки качества жизни было значительно хуже ввиду презервации ФП у данных пациентов. Положительные изменения показателей оценки КЖ выявлены во 2-й группе, где проводилось не только оперативное лечение порока сердца, но и процедура MAZE IV. Наибольшая положительная динамика выявлена в 3-й группе больных, где использовался комплексный хирургический метод лечения по устранению митрального порока, ФП и тяжелой ЛГ. Полученные данные ФК и ПК выявили существенный положительный рост показателей качества жизни среди пациентов 3-й группы. По психологическому компоненту – 268 баллов в 1-й, 294,4 во 2-й и 326,5 в 3-й группах. А по физическому компоненту – 262,1, 272,3 и 303,7 баллов соответственно. Оценка итоговых результатов указывает на достижение целевого показателя уровня функционального класса хронической сердечной недостаточности, выявленных в 3-й группе пациентов, что подтверждает эффективность проведения процедуры денервации легочных артерий в комплексном лечении данной категории больных.

Результаты MLHFQ, полученные по анкете до операции и через 6, 12, 24 месяцев после операции, представлены на рис. 3.

Данные, представленные на диаграмме (рис. 3), демонстрируют сопоставимые исходные показатели КЖ пациентов исследуемых групп. Но уже с 6 месяцев после операции наилучшие результаты наблюдаются в группе комплексного оперативного доступа, примененного у больных 3-й группы, тогда как у больных 1-й группы отмечена незначительная положительная динамика улучшения КЖ. Больные 2-й группы занимали промежуточное положение в межгрупповом анализе КЖ в послеоперационном периоде. Аналогичная тенденция улучшения КЖ наблюдалась как через 12, так и через 24 месяца после операции, что обусловлено полным патогномичным соответствием объема оперативного вмешательства у больных 3-й группы, затрагивающим все стороны патологического состояния данной категории больных.

Рис. 4 демонстрирует частоту достижения и превышения целевого уровня суммарного балла. Результаты 3-й группы оказываются значительно лучше: достижение целевого показателя произошло у всех больных данной группы на 6-м месяце после оперативного лечения. Во 2-й группе порогового значения достигли 85,3%, в 1-й группе – лишь 40,7%. Также необходимо отметить, что значительные различия качества жизни сохранялись все время наблюдения, до 24 месяцев, хотя исходно качество жизни пациентов не отличалось.

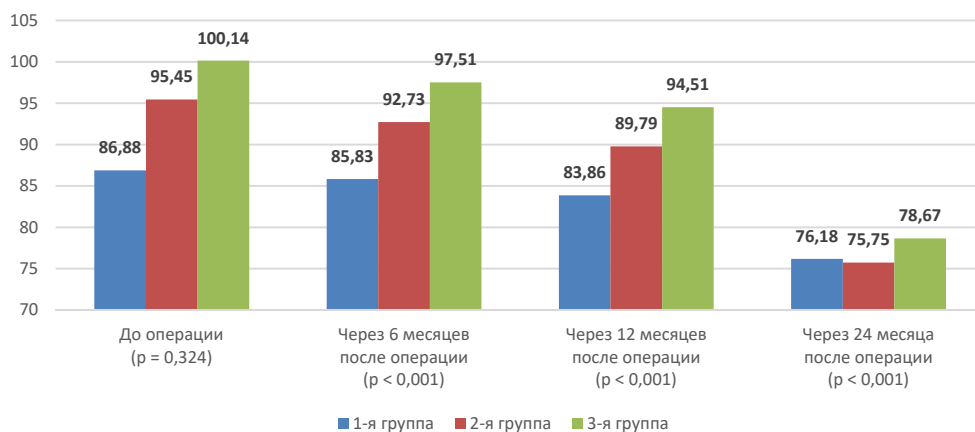


Рис. 3. Изменения качества жизни по данным MLHFQ на протяжении всего исследования

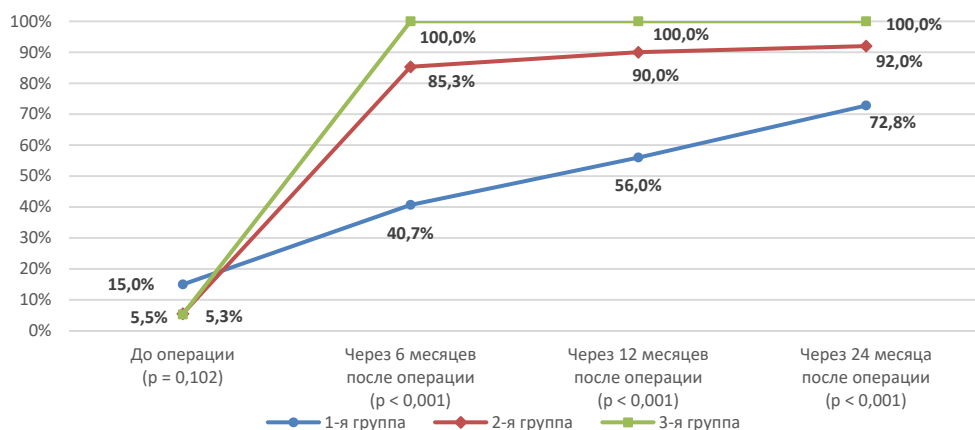


Рис. 4. Изменения качества жизни по данным MLHFQ на протяжении всего исследования

Выводы. При анализе данных, полученных по результатам опроса согласно SF-36 и MLHFQ, прослеживается положительная более существенная динамика показателей 3-й группы исследования ($p < 0,001$), пациентам которой выполнено сложное хирургическое лечение порока митрального клапана, нарушения ритма и выраженной ЛГ с влиянием на все патологические осложнения основного заболевания. Средние показатели определяются по данным опроса больных 2-й группы, в которой проводилось оперативное лечение порока митрального клапана и ФП без коррекции тяжелой ЛГ. Наименьшие изменения наблюдались в 1-й группе, в которой больным проводилась коррекция лишь основной патологии митрального клапана и сохранялись ФП и высокая ЛГ, что в значительной степени снижало КЖ у данной категории больных. Таким образом, использование методики циркулярной денервации легочных артерий сопровождается значительным улучшением качества жизни в сравнении с таковым у пациентов, которым не проводилась коррекция вторичной ЛГ.

Литература

1. Денервация легочных артерий у пациентов с пороками митрального клапана, осложненными фибрилляцией предсердий и высокой легочной гипертензией / Н.А. Трофимов, А.П. Медведев А.В., Никольский и др. // Современные технологии в медицине. 2019. № 11. С. 95–105. DOI: 10.17691/stm2019.11.4.11.
2. Bowling A., Bond M., Jenkinson C., Lamping D.L. Short Form 36 (SF-36) Health Survey questionnaire: which normative data should be used? Comparisons between the norms provided by the Omnibus Survey in Britain, the Health Survey for England and the Oxford Healthy Life Survey. *J Public Health Med.*, 1999, no. 21, pp. 255–270. DOI: 10.1093/pubmed/21.3.255.
3. Chatzinikolaou A., Tzikas S., Lavdaniti M. Assessment of Quality of Life in Patients With Cardiovascular Disease Using the SF-36, MacNew, and EQ-5D-5L Questionnaires. *Cureus*, 2021, no. 13, e17982. DOI: 10.7759/cureus.17982.
4. Keller S.D., Ware J.E., Bentler P.M. et al. Use of Structural Equation Modeling to Test the Construct Validity of the SF-36 Health Survey in Ten Countries. *Journal of Clinical Epidemiology*, 1998, no. 51, pp. 1179–1188. DOI: 10.1016/s0895-4356(98)00110-3.
5. Kularatna S., Senanayake S., Chen G., Parsonage W. Mapping the Minnesota living with heart failure questionnaire (MLHFQ) to EQ-5D-5L in patients with heart failure. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2020, no. 18(1), pp. 1–2. DOI: 10.1186/s12955-020-01368-2.
6. Lee F., Mielniczuk L.M. Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease-A Practical Approach to Diagnosis and Management. *Can J Cardiol.*, 2021, no. 37. С. 572–584. DOI: 10.1016/j.cjca.2020.11.003.
7. McGee H.M. Chronic Illness: Quality of Life. In: International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences, 2001, pp. 1779–1782. DOI: 10.1016/B0-08-043076-7/03825-0.
8. Rector T.S., Kubo S.H., Cohn J.N. Patients' self-assessment of their congestive heart failure. Part 2: Content, reliability and validity of a new measure, the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire. *Heart Failure*, 1987, Oct.-Nov., pp. 198–209.
9. The WHOQOL group: The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. *Social Science & Medicine*, 1995, no. 41, pp. 1403–1409. DOI: 10.1016/0277-9536(95)00112-k.
10. Ware J.E., Kosinski M. SF-36 Physical & Mental Health Summary Scales: A User's Manual. Boston, MA: Health Assessment Lab, 1994, 190 p.
11. Ware J.E., Sherbourne C.D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*, 1992, no. 30(6), pp. 473–483.

ЕГОРОВ ДМИТРИЙ ВЛАДИМИРОВИЧ – врач – сердечно-сосудистый хирург, Республиканский кардиологический диспансер; ассистент кафедры общей хирургии и онкологии, младший научный сотрудник кафедры хирургических болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (meddevil@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3538-8661>).

ТРОФИМОВ НИКОЛАЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ – доктор медицинских наук, главный внештатный сердечно-сосудистый хирург Министерства здравоохранения Чувашской Республики; доцент кафедры общей хирургии и онкологии, старший научный сотрудник кафедры хирургических болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (nikolai.trofimov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1975-5521>).

НИКОЛЬСКИЙ АЛЕКСАНДР ВИКТОРОВИЧ – кандидат медицинских наук, научный сотрудник кафедры хирургических болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (yachtsmen@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5605-0128>).

РОДИОНОВ АНДРЕЙ ЛЕОНИДОВИЧ – кандидат медицинских наук, научный сотрудник кафедры хирургических болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (a.rodionov.andrei@yandex.ru).

ИВАНОВ ДАНИЛА СЕРГЕЕВИЧ – студент II курса медицинского факультета, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары.

Dmitry V. EGOROV, Nikolay A. TROFIMOV, Aleksandr V. NIKOLSKIY,
Andrei L. RODIONOV, Danila S. IVANOV

IMPACT OF PULMONARY DENERVATION ON QUALITY OF LIFE AFTER COMPLEX MITRAL VALVE SURGERY

Key words: secondary pulmonary hypertension, pulmonary artery denervation, ganglionic plexus denervation, quality of life, mental state, physical state.

Relevance. In recent years, concepts for assessing the quality of life have been developed. According to the WHO definition, quality of life is a person's perception of his position in life, culture and value system, it is associated with his goals, expectations, standards and concerns. Approximately three people out of every thousand have pulmonary hypertension for various reasons. This can lead to decreased exercise tolerance, quality of life, increased hospital admissions, and early death. An objective assessment of the quality of life of such patients will help achieve better clinical outcomes for patients and develop new treatments.

Purpose of the study is to assessment of changes in the quality of life of patients with mitral valve disease associated with atrial fibrillation and high pulmonary hypertension (systolic blood pressure over 40 mmHg) during the first 24 months after radiofrequency denervation of the pulmonary arteries according to the SF-36 and MLHFQ questionnaires.

Materials and Methods. The general population of patients ($n = 202$) with mitral heart disease, concomitant atrial fibrillation and high pulmonary hypertension was divided into several groups according to the complexity of surgical treatment: patients of the 1st group ($n = 62$) underwent only surgical correction of the mitral valve pathology (repair or replacement); patients of the 2nd group ($n = 89$) – surgical correction of the mitral valve pathology, as well as the Maze IV procedure using the AtriCure® bipolar ablator; patients of the 3rd group ($n = 51$) received complex surgical treatment by correcting mitral valvular pathology, performing the Maze IV procedure, as well as using radiofrequency denervation of the pulmonary arteries. The quality of life was assessed over several periods: initially, 6 months later, 1 and 2 years after surgical treatment. The scores were also converted to physical health component scores and mental health component scores.

Results. The initial data of patients from different subgroups according to the criteria of the SF-36 questionnaire were comparable with each other. The indicators of the physical component and the psychological component of SF-36 characterize the 3rd group of patients with a lower level of quality of life in terms of the physical component, although no significant intergroup differences were found. Quality of life indicators after 6 months show positive changes in patients of all study groups without significant intergroup differences. Based on the results of 12 months, the greatest dynamics of the parameters of the questionnaire in terms of physical and mental components was observed in the 3rd group of patients. After 24 months, there is a significant advantage in changes in the indicators of patients of the 3rd group for all categories of the questionnaire. The target level after 6 months in the 3rd group was 100%, in the 2nd and 1st – 85.3% and 40.7%, respectively, maintaining differences up to 24 months.

Conclusions. The use of a circular radiofrequency pulmonary artery denervation procedure is associated with a significant improvement in health status in assessing the quality of life of patients who have not undergone correction of pulmonary hypertension.

References

1. Trofimov N.A., Medvedev A.P., Nikol'skii A.V. et al. Denervatsiya legochnykh arterii u patsientov s porokami mitral'nogo klapana, oslozhnennymi fibrillyatsiei predserdii i vysokoi legochnoi gipertenziei [Pulmonary artery denervation in patients with mitral valve disease complicated by atrial fibrillation and severe pulmonary hypertension]. *Sovremennye tekhnologii v meditsine*, 2019, no. 11, pp. 95–105. DOI: 10.17691/stm2019.11.4.11.
2. Bowling A., Bond M., Jenkinson C., Lamping D.L. Short Form 36 (SF-36) Health Survey questionnaire: which normative data should be used? Comparisons between the norms provided by the Omnibus Survey in Britain, the Health Survey for England and the Oxford Healthy Life Survey. *J Public Health Med.*, 1999, no. 21, pp. 255–270. DOI: 10.1093/pubmed/21.3.255.
3. Chatzinikolaou A., Tzikas S., Lavdaniti M. Assessment of Quality of Life in Patients With Cardiovascular Disease Using the SF-36, MacNew, and EQ-5D-5L Questionnaires. *Cureus*, 2021, no. 13, e17982. DOI: 10.7759/cureus.17982.
4. Keller S.D., Ware J.E., Bentler P.M. et al. Use of Structural Equation Modeling to Test the Construct Validity of the SF-36 Health Survey in Ten Countries. *Journal of Clinical Epidemiology*, 1998, no. 51, pp. 1179–1188. DOI: 10.1016/s0895-4356(98)00110-3.
5. Kularatna S., Senanayake S., Chen G., Parsonage W. Mapping the Minnesota living with heart failure questionnaire (MLHFQ) to EQ-5D-5L in patients with heart failure. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2020, no. 18(1), pp. 1–2. DOI: 10.1186/s12955-020-01368-2.
6. Lee F., Mielniczuk L.M. Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease-A Practical Approach to Diagnosis and Management. *Can J Cardiol.*, 2021, no. 37. C. 572–584. DOI: 10.1016/j.cjca.2020.11.003.

7. McGee H.M. Chronic Illness: Quality of Life. In: International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences, 2001, pp. 1779–1782. DOI: 10.1016/B0-08-043076-7/03825-0.
8. Rector T.S., Kubo S.H., Cohn J.N. Patients' self-assessment of their congestive heart failure. Part 2: Content, reliability and validity of a new measure, the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire. *Heart Failure*, 1987, Oct.-Nov., pp. 198–209.
9. The WHOQOL group: The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. *Social Science & Medicine*, 1995, no. 41, pp. 1403–1409. DOI: 10.1016/0277-9536(95)00112-k.
10. Ware J.E., Kosinski M. SF-36 Physical & Mental Health Summary Scales: A User's Manual. Boston, MA: Health Assessment Lab, 1994, 190 p.
11. Ware J.E., Sherbourne C.D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*, 1992, no. 30(6), pp. 473–483.

DMITRY V. EGOROV – Cardiovascular Surgeon, Republican Cardiological Dispensary; Assistant Lecturer, Department of General Surgery and Oncology; Junior Researcher, Department of Surgical Diseases, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (meddevil@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3538-8661>).

NIKOLAY A. TROFIMOV – Chief Freelance Cardiovascular Surgeon of the Ministry of Health of the Chuvash Republic, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Department of General Surgery and Oncology; Senior Researcher, Department of Surgical Diseases, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (nikolai.trofimov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1975-5521>).

ALEKSANDR V. NIKOLSKIY – Candidate of Medical Sciences; Researcher, Department of Surgical Diseases, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (yachtsmen@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5605-0128>).

ANDREI L. RODIONOV – Candidate of Medical Sciences; Researcher, Department of Surgical Diseases, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (a.rodionov.andrei@yandex.ru).

DANILA S. IVANOV – 2nd Year Student, Faculty of Medicine, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

Формат цитирования: Егоров Д.В., Трофимов Н.А., Никольский А.В., Родионов А.Л., Иванов Д.С. Влияние денервации легочных артерий на качество жизни после комплексной хирургии митрального клапана [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2023. – № 1. – С. 38–46. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/1/5>. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-1-38-46.

УДК 616-002.3
ББК 53.01

Б.Н. ЖУРАЕВ, С.С. КСЕМБАЕВ, А.К. САЛАХОВ, М.А. ХОЛМАТОВА

МЕДИКО-СТАТИСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ОДОНТОГЕННЫМИ ФЛЕГМОНАМИ (по материалам Республики Узбекистан)

Ключевые слова: одонтогенные флегмоны, статистический анализ, структура заболеваемости, распространенность, характеристика.

В клинике гнойной челюстно-лицевой хирургии одной из наиболее острых проблем являются одонтогенные флегмоны, возникающие вследствие распространения патогенного начала с очага хронической инфекции так называемого «причинного» зуба, что связывают с тяжестью самого гнойного процесса, быстротой его распространения на соседние клетчаточные пространства, высоким риском развития тяжелых осложнений и нередким летальным исходом. Рассматриваемая проблема имеет не только медицинское, но и важное социально-экономическое значение.

Цель работы заключалась в изучении распространенности одонтогенных флегмон в Республике Узбекистан для выявления основных тенденций развития и течения данной патологии. **Материалы и методы.** Изучены 845 историй болезни пациентов с одонтогенными флегмонами, госпитализированными в стационар челюстно-лицевой хирургии отделения взрослой челюстно-лицевой хирургии Ташкентского государственного стоматологического института в период с 2019 до 2021 г. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью прикладных программ Microsoft Excel 10 и статистического пакета STATISTICA for Windows 6.0 (Statsoft, USA) методом вариационной статистики с использованием параметрического критерия Стьюдента. Также использовали статистический метод исследования – χ^2 Пирсона. **Результаты исследования.** Установлен рост числа пациентов с одонтогенными флегмонами, среди которых преобладали жители районов Республики Узбекистан и чаще всего встречались лица трудоспособного возраста. Одонтогенной «причиной» в большинстве случаев явились моляры нижней челюсти. В структуре заболеваемости преобладали одонтогенные флегмоны одного клетчаточного пространства. Большинство госпитализированных пациентов, минуя догоспитальный этап, обращались в стационар самостоятельно. **Выводы.** С учетом увеличения числа пациентов с одонтогенными флегмонами вопросы их профилактики и эффективного лечения остаются актуальными.

Актуальность. В клинике гнойной челюстно-лицевой хирургии одной из наиболее острых проблем являются одонтогенные флегмоны, возникающие вследствие распространения патогенного начала с очага хронической инфекции так называемого «причинного» зуба.

Актуальность данной проблемы связана с тяжестью самого гнойного процесса, быстротой его распространения на соседние клетчаточные пространства, высоким риском развития тяжелых осложнений и нередким летальным исходом [5]. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что пациенты с флегмонами челюстно-лицевой области занимают более 50% коечного фонда челюстно-лицевых и стоматологических стационаров, а летальность, несмотря на постоянное совершенствование методов терапии, составляет 6–8% [1, 4, 7]. Вопреки развитию представлений об этиопатогенезе одонтогенных воспалительных заболеваний, совершенствованию методов диагностики, профилактики и лечения количество таких пациентов имеет тенденцию к росту, увеличивается доля тяжелых форм заболеваний и их осложнений [2, 3, 6].

Таким образом, рассматриваемая проблема имеет не только медицинское, но и важное социально-экономическое значение.

Цель исследования – изучить распространенность одонтогенных флегмон в Республике Узбекистан для выявления основных тенденций развития и течения данной патологии.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 845 историй болезни пациентов (мужчин – 479, или 56,7%, женщин – 366, или 43,3%) с одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области, госпитализированных в стационар челюстно-лицевой хирургии отделения взрослой челюстно-лицевой хирургии Ташкентского государственного стоматологического института и Городской клинической больницы скорой медицинской помощи (г. Ташкент) в период 2019–2021 гг.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью прикладных программ Microsoft Excel 10 и статистического пакета STATISTICA for Windows 6.0 (Statsoft, USA) методом вариационной статистики с использованием параметрического критерия Стьюдента. Также использовали статистический метод исследования – χ^2 Пирсона.

Результаты и их обсуждение. Установлено статистически значимое преобладание мужчин – 479 человек (56,7%) – в структуре госпитализированных пациентов с одонтогенными флегмонами ($p < 0,055$).

Обращаемость больных с острыми одонтогенными гнойно-воспалительными заболеваниями составила: в 1-е – 3-и сутки – 52%, на 4–7-е сутки – 39,9%, спустя 7 суток – 8,1% пациентов.

Чаще всего пациенты (мужчины – 57,6%, женщины – 55,8%) обращались в стационар самостоятельно. Остальные пациенты с данной патологией направлялись территориальными стоматологическими поликлиниками (22,6% мужчин и 21,2% женщин) или частными стоматологическими клиниками (9,1% мужчин и 10,2% женщин); доставлялись бригадой скорой медицинской помощи (10,7% мужчин и 12,8% женщин). Необходимо отметить, что при этом не было выявлено статистически значимых различий в направлениях пациентов в стационар в зависимости от пола ($p = 0,161$).

58% пациентов (28,6% мужчин и 29,4% женщин), обратившихся после 4-х суток с начала заболевания занимались самолечением (полоскания, сухое тепло, антибактериальные и симптоматические средства).

Амбулаторное лечение заключалось только в удалении «причинного» зуба у 32,8% пациентов. При этом периостотомия у них не проводилась. 18,7% пациентам при первичном обращении удаление «причинного» зуба не проводилось, а были назначены внутривантовые антисептические ванночки. В последующем все эти пациенты были направлены на стационарное лечение.

У 26,6% пациентов, первично обратившихся в конце недели, повторный осмотр был проведен только через 2 дня.

По показателю «Окончательный клинический диагноз по МКБ-10» пациентам (479 мужчин (56,7%), 376 женщин (43,3%)) выставлен диагноз: К 12.2 Одонтогенный абсцесс и флегмона полости рта (табл. 1).

Отмечалась сезонность пика обращаемости пациентов с одонтогенными флегмонами – начало осени, а затем, после незначительного спада, увеличение к маю (табл. 2).

Одонтогенными причинами развития острых гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области (ЧЛО) являлись зубы нижней челюсти: 3.8, 4.8 – 40,5%; 3.7, 4.7 – 24,5%; 3.6, 4.6 – 18%; 3.4, 3.5, 4.4, 4.5 – 7,6%.

Таблица 1

Анализ показателя «Выставленный клинический диагноз по МКБ-10»

Диагноз	Количество пациентов			p
	всего	мужчины	женщины	
Одонтогенная флегмона	773 (64,6%)	722 (60,4%)	51 (4,2%)	0,055*

Примечание. * различия показателей статистически значимы ($p > 0,050$).

Таблица 2

Сезонность обращений пациентов с одонтогенными флегмонами за 2019–2021 гг.

Сезон обращения	Количество обратившихся в стационар		χ^2	P
	абс.	$M \pm m, \%$		
Зима	100	11,83 \pm 1,11	84,898	0,000
Весна	244	28,88 \pm 1,56		
Лето	224	26,51 \pm 1,52		
Осень	277	32,78 \pm 1,61		
Всего	845	100,00		

Зубы верхней челюсти являлись причинами развития заболевания лишь в 9,4% случаев. Из них 3,8% – 3-и моляры (табл. 3).

Таблица 3

«Причинные» зубы, приводящие к развитию одонтогенных флегмон (2019–2021 гг.)

Причинный зуб	Количество обратившихся в стационар		P
	абс.	M, %	
Третий моляр н/ч	342	40,5%	< 0,05
Вторые моляры н/ч	207	24,5%	
Первые моляры н/ч	152	18%	
Премоляры н/ч	64	7,6%	
Клык н/ч	16	1,9%	
Резцы н/ч	10	1,2%	
Резцы в/ч	8	0,9%	
Премоляры в/ч	14	1,6%	
Моляры в/ч	32	3,8%	
Всего	845	100%	

Примечание. н/ч – нижняя челюсть; в/ч – верхняя челюсть.

В воспалительный процесс были вовлечены: одно клетчаточное пространство – в 512 (60,6%); два и более пространств – в 333 (39,4%) случаях.

У 28 пациентов развились такие угрожающие жизни осложнения, как медиастинит, сепсис.

Обсуждение. Ретроспективный анализ стационарных историй болезни пациентов с одонтогенными флегмонами позволил нам выделить ряд факторов, негативно влияющих на течение гнойно-воспалительного процесса.

Течение воспалительного заболевания без ярко выраженной клинической картины, которой нередко предшествует нерациональная терапия, ограниченное использование параклинических методов диагностики в условиях стоматологической поликлиники приводят к ошибочной оценке тяжести течения патологического процесса, назначению медикаментозного лечения вместо оперативного вмешательства либо его отсроченному проведению. В свою очередь, обращение таких пациентов в конце недели смещает сроки оценки динамики

течения заболевания и результатов проводимого лечения, нарушает преемственность лечения, не позволяет своевременно (на следующий день) провести перевязку послеоперационной раны и внести (при необходимости) коррективы в медикаментозную терапию.

На догоспитальном этапе лечения пациентов нередко допускаются две основные ошибки, касающиеся хирургического пособия в полости рта и дренирования послеоперационной раны. В частности, при показаниях к периостотомии проводится лишь удаление «причинного» зуба с последующим ожиданием «рассасывания» воспалительного инфильтрата на фоне проводимой медикаментозной терапии. При периостотомии рассечение слизистой оболочки нередко проводится лишь в пределах одного зуба. Последующее введение в такую рану дренажа оказывается малоэффективным. Следовательно, такой неполный объем хирургического вмешательства неблагоприятно влияет на течение гнойно-воспалительного заболевания. Также нужно иметь в виду, что у амбулаторных стоматологических пациентов нередко возникают проблемы с проведением полноценной антибактериальной, патогенетической и симптоматической терапии.

Необходимо подчеркнуть, что выявленные нами негативные факторы могут способствовать нарастанию тяжести течения заболевания, распространению гнойного процесса на смежные клетчаточные пространства, появлению показаний к госпитализации.

Выводы. 1. Большинство больных с флегмонами составили мужчины – 479 (56,7%). Различия в долях мужчин и женщин при одонтогенных абсцессах и флегмонах нижней челюсти оказались статистически значимы ($p < 0,055$).

2. Обращаемость больных с острыми одонтогенными гнойно-воспалительными заболеваниями составила: в 1-е – 3-и сутки – 52%, на 4–7-е сутки – 39,9%, спустя 7 суток – 8,1% пациентов.

3. Пик обращаемости приходился на начало осени – $32,78 \pm 1,61\%$.

4. «Причинными» зубами развития одонтогенных флегмон чаще являлись моляры нижней челюсти: третьи (40,5%), вторые (24,5%), первые (18%) ($P < 0,05$).

5. В воспалительный процесс были вовлечены: одно клетчаточное пространство – в 512 (60,6%); два и более пространств – в 333 (39,4%) случаях.

6. Необходимо обратить особое внимание на догоспитальный этап с целью устранения негативных факторов, влияющих на течение гнойно-воспалительных заболеваний.

Литература

1. Дрегалкина А.А., Костина И.Н. Структура заболеваний челюстно-лицевой области среди жителей Свердловской области // Проблемы стоматологии. 2018. Т. 14, № 2. С. 68–73.

2. Ретроспективный анализ историй болезней пациентов с флегмонами челюстно-лицевой области в РКБ им. Н.А. Семашко / Т.Э. Доржиев, В.Е. Хитрихеев, В.П. Саганов и др. // Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация. 2017. № 4. С. 3–10.

3. Ретроспективный анализ распространенности одонтогенных флегмон среди населения г. Нижнего Новгорода / Ю.В. Высельцева, Н.Е. Хомутинникова, Е.А. Дурново и др. // Смоленский медицинский альманах. 2020. № 3. С. 54–57.

4. Силкин А.М., Давыдов И.А., Ахтямов Д.В., Благих О.Е. Организация медицинской помощи пациентам с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области в Подмосковье // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2018. № 1. С. 48–51.

5. Флейшер Г.М. Лечение одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области // Academy. 2017. Т. 5, № 20. С. 105–108.

6. Opitz D., Camerer C., Camerer D.-M. et al. Incidence and management of severe odontogenic infections: a retrospective analysis from 2004 to 2011. *J. Cranio-Maxillofacial Surg.*, 2015, vol. 43(2), pp. 285–289.

7. Park J. Lee J.Y., Hwang D.S., Kim Y.D. et al. A retrospective analysis of risk factors of oromaxillofacial infection in patients presenting to a hospital emergency ward. *Maxillofac. Plast. Reconstr. Surg.*, 2019, vol. 41 (1), p. 49.

ЖУРАЕВ БАХОДИР НУРМАХАМАД УГЛИ – ассистент кафедры челюстно-лицевой хирургии, Ташкентский государственный стоматологический институт, Республика Узбекистан, Ташкент (baha_evil@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4689-7661>).

КСЕМБАЕВ САИД САЛЬМЕНОВИЧ – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, Казанский государственный медицинский университет, Россия, Казань (ksesa@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5712-9601>).

САЛАХОВ АЛЬБЕРТ КИРАМОВИЧ – кандидат медицинских наук, доцент кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, Казанский государственный медицинский университет, Россия, Казань (albert-salahov@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0791-1363>).

ХОЛМАТОВА МАТЛУБА АРТИКОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры челюстно-лицевой хирургии, Ташкентский государственный стоматологический институт, Республика Узбекистан, Ташкент.

Bahodyr N. ZHURAEV, Said S. KSEMBAEV,
Albert K. SALAKHOV, Matluba A. KHOLMATOVA

**MEDICAL AND STATISTICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS
WITH ODONTOGENIC PHLEGMONS
(based on the Materials of the Republic of Uzbekistan)**

Key words: odontogenic phlegmons, statistical analysis, structure of morbidity, prevalence, characteristics.

In the clinic of purulent maxillofacial surgery, one of the most acute problems is odontogenic phlegmons arising from the spread of pathogenic origin from the focus of chronic infection of the so-called "causal" tooth, which is associated with the severity of the purulent process itself, the rapidity of its spread to neighboring cellular spaces, a high risk of severe complications and frequent death]. The problem under consideration has not only medical, but also important socio-economic significance.

*The aim of the work was to study the prevalence of odontogenic phlegmon in the Republic of Uzbekistan to identify the main trends in the development and course of this pathology. **Materials and methods.** 845 case histories of patients with odontogenic phlegmon hospitalized in the hospital of maxillofacial surgery of the Department of adult maxillofacial surgery of the Tashkent State Dental Institute in the period from 2019 to 2021 were studied. Statistical processing of the research results was carried out using Microsoft Excel 10 application programs and the STATISTICA for Windows 6.0 statistical package (Statsoft, USA) by the method of variational statistics using the Student's parametric criterion. We also used a statistical research method – Pearson Chi-squared. **Results of the study.** There was an increase in the number of patients with odontogenic phlegmon, among whom residents of the districts of the Republic of Uzbekistan prevailed and were most often found among people of working age. The odontogenic "cause" in most cases were the molars of the lower jaw. The structure of morbidity was dominated by odontogenic phlegmons of one cellular space. Most of the hospitalized patients, bypassing the pre-hospital stage, went to the hospital on their own. **Findings.** Given the increase in the number of patients with odontogenic phlegmon, the issues of their prevention and effective treatment remain relevant.*

References

1. Dregalkina A.A., Kostina I.N. *Struktura zabolevanii chelyustno-litsevoi oblasti sredi zhitelei Sverdlovskoi oblasti* [The structure of diseases of the maxillofacial region among residents of the Sverdlovsk region]. *Problemy stomatologii*, 2018, vol. 14, no 2, pp. 68–73.

2. Dorzhiev T.E., Khitrikheev V.E., Saganov V.P. et al. *Retrospektivnyi analiz istorii boleznei patsientov s flegmonami chelyustno-litsevoi oblasti v RKB im. N.A. Semashko* [Retrospective analysis of medical histories of patients with maxillofacial phlegmon in the RCH N.A. Semashko]. *Vestnik Buryatskogo gosudarstvennogo universiteta*, 2017, no. 4, pp. 3–10.

3. Vysel'tseva Yu.V., Khomutinnikova N.E., Durnovo E.A. et al. *Retrospektivnyi analiz rasprostrannosti odontogennykh flegmon sredi naseleniya g. Nizhnego Novgoroda* [Retrospective analysis of the prevalence of odontogenic phlegmon among the population of Nizhny Novgorod]. *Smolenskii meditsinskii al'manakh*, 2020, no. 3, pp. 54–57.

4. Sipkin A.M., Davydov I.A., Akhtyamov D.V., Blagikh O.E. *Organizatsiya meditsinskoi pomoshchi patsientam s gnoino-vospalitel'nymi zabolevaniyami chelyustno-litsevoi oblasti v Podmoskov'e* [Organization of medical care for patients with purulent-inflammatory diseases of the maxillofacial region in the Moscow region]. *Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor*, 2018, no. 1, pp. 48–51.

5. Fleisher G.M. *Lechenie odontogennykh flegmon chelyustno-litsevoi oblasti* [Treatment of odontogenic phlegmon of the maxillofacial region]. *Akademiya*, 2017, vol. 5, no. 20, pp. 105–108.

6. Opitz D., Camerer C., Camerer D.-M. et al. Incidence and management of severe odontogenic infections: a retrospective analysis from 2004 to 2011. *J. Cranio-Maxillofacial Surg.*, 2015, vol. 43(2), pp. 285–289.

7. Park J. Lee J.Y., Hwang D.S., Kim Y.D. et al. A retrospective analysis of risk factors of oromaxillofacial infection in patients presenting to a hospital emergency ward. *Maxillofac. Plast. Reconstr. Surg.*, 2019, vol. 41 (1), p. 49.

BAHODYR N. ZHURAEV – Assistant Lecturer, Department of Maxillofacial Surgery, Tashkent State Dental Institute, Republic of Uzbekistan, Tashkent (baha_evil@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4689-7661>).

SAID S. KSEMBAEV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry, Kazan State Medical University, Russia, Kazan (ksesa@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5712-9601>).

ALBERT K. SALAKHOV – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry, Kazan State Medical University, Russia, Kazan (albert-salahov@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0791-1363>).

MATLUBA A. KHOLMATOVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Maxillofacial Surgery, Tashkent State Dental Institute, Republic of Uzbekistan, Tashkent.

Формат цитирования: Жураев Б.Н., Ксембаев С.С., Салахов А.К., Холматова М.А. Медико-статистическая характеристика пациентов с одонтогенными флегмонами (по материалам Республики Узбекистан) [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2023. – № 1. – С. 47–52. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/1/6>. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-1-47-52.

А.Л. ИВАНОВА, Л.М. КАРЗАКОВА, А.В. ОДИНЦОВА,
С.И. КУДРЯШОВ, М.В. БАГИЛЬДИНСКАЯ, Н.В. ЖУРАВЛЕВА

ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУННОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Ключевые слова: цирроз печени, иммунный статус, иммуноглобулины, Т-лимфоциты.

Цирроз печени продолжает оставаться острой проблемой современной медицины в связи с высокими показателями его распространенности и летальности. Высокий уровень летальности обусловлен развитием при декомпенсированных формах цирроза печени ряда жизнеугрожающих осложнений – гепаторенального синдрома, инфекций, варикозных кровотечений. Гепаторенальный синдром и инфекции являются следствием иммунологических сдвигов, происходящих при декомпенсации цирроза печени. Имеющиеся в настоящее время литературные данные не позволяют создать целостной картины функционального состояния различных звеньев адаптивного иммунитета при декомпенсированном циррозе печени. **Цель исследования** – изучение характерных черт адаптивного иммунитета у пациентов с декомпенсацией цирроза печени. **Материал и методы.** В проспективное когортное исследование было включено 136 пациентов с декомпенсированным циррозом печени, получавших стационарное лечение в гепатологическом отделении многопрофильной больницы. Когорта обследованных больных была разделена на две группы, одна из которых объединяла пациентов с циррозом печени вирусного происхождения ($n = 78$), другая – пациентов с алкогольным циррозом печени ($n = 58$). Помимо общепринятых стандартных методов программа обследования пациентов включала иммунологические тесты: идентификацию Т- и В-лимфоцитов, иммунорегуляторных и активированных субпопуляций Т-лимфоцитов методом иммунофенотипирования моноклеарных клеток периферической крови с помощью моноклональных антител. В сыворотке крови определяли уровни иммуноглобулинов IgM, IgG, IgA, циркулирующих иммунных комплексов иммунотурбидиметрическим методом. **Результаты.** Изучение показателей гуморального звена адаптивного иммунитета выявило у пациентов с декомпенсацией цирроза печени увеличение числа В-клеток, повышение IgM, IgG, IgA и циркулирующих иммунных комплексов. Клеточное звено адаптивного иммунитета отличалось увеличением относительного содержания Т-хелперных клеток, активированных Т-клеток на фоне уменьшения числа незрелых Т-клеток и Т-регуляторных клеток. **Выводы.** Отличительными чертами адаптивного иммунитета у больных с декомпенсацией цирроза печени является одновременная активация как гуморального, так и клеточного его компонентов, что, по всей видимости, поддерживает системный воспалительный процесс и связанный с ним прогрессирующий фиброз печени.

Цирроз печени (ЦП) продолжает оставаться острой проблемой современной медицины в связи с высокими показателями его распространенности и летальности. ЦП занимает четвертую позицию в ряду основных причин смертности в Европе и ежегодно приводит к более чем миллиону смертей по всему миру [2]. Высокий уровень летальности обусловлен развитием при декомпенсированных формах ЦП ряда жизнеугрожающих осложнений – гепаторенального синдрома (ГРС), инфекций, варикозных кровотечений. ГРС и инфекции являются следствием иммунологических сдвигов, происходящих при декомпенсации ЦП. Данные литературы по изучению профиля иммунологических изменений у пациентов с осложнениями ЦП весьма противоречивы. Так, в соответствии с результатами исследований одной группы авторов спектр иммунологических изменений при ЦП включает дефицит CD4⁺-Т-клеток [4, 18]. По данным других авторов, напротив, у пациентов с ЦП происходит накопление периферических и циркулирующих в крови CD4⁺Т-клеток [12, 25]. В ранее опубликованных работах сообщалось

об обнаружении повышенных уровней сывороточных иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) у больных ЦП [10, 13]. Однако в более поздних работах были представлены данные о повышении при ЦП уровней лишь двух классов иммуноглобулинов – IgG и IgA [7]. Имеющиеся к настоящему времени литературные данные не позволяют создать целостной картины функционального состояния различных звеньев адаптивного иммунитета при декомпенсированном ЦП.

Цель исследования – выявить характерные черты иммунного статуса у пациентов с декомпенсацией ЦП на основе исследования гуморального и клеточного звеньев адаптивного иммунитета.

Материал и методы исследования. Проведено проспективное когортное исследование. В группу исследования включали пациентов с декомпенсированным ЦП, получавших стационарное лечение в гепатологическом отделении БУ «Городская клиническая больница № 1» Министерства здравоохранения Чувашии. Как правило, госпитализация больных была связана с переходом компенсированной малосимптомной стадии ЦП в декомпенсированную, проявляющуюся присоединением по крайней мере одного из следующих осложнений – варикозного кровотечения, асцита, желтухи и/или энцефалопатии. Критериями включения служили: возраст старше 18 лет, больные ЦП, признаки декомпенсации (асцит, желтуха, варикозное кровотечение или энцефалопатия). Критерии исключения – первичный билиарный цирроз, ЦП в исходе неалкогольной жировой болезни печени, криптогенный ЦП, аутоиммунный гепатит, тяжелая дисфункция сердечно-сосудистой системы, туберкулез, психические заболевания, онкологические заболевания, включая гепатоцеллюлярную карциному, отсутствие информированного согласия на участие в настоящем исследовании. С учетом критериев включения и исключения в исследуемую группу вошли пациенты с ЦП вирусной (гепатит В – HBV, гепатит С – HCV, гепатит D – HDV) и алкогольной этиологии. Критериями установления вирусных гепатитов являлись: для гепатита В обнаружение HBs-антигена и ДНК HBV, гепатита С – РНК HCV, гепатита D – РНК HDV. Алкогольная этиология ЦП определялась на основании установления злоупотребления пациентами алкоголя (регулярный прием 40 г и более в день в пересчете на чистый алкоголь мужчинами и 20 г – женщинами), при этом для подтверждения употребления алкоголя использовали опросники «CAGE» и «AUDIT» [1, 22]. Кроме того, при установлении алкогольной этиологии ЦП учитывали клинко-лабораторные «стигматы» алкоголизма: тремор рук, яркие телеангиоэктазии, отечность носа и губ, преобладание повышения в сыворотке крови уровня аспаратаминотрансферазы (АсАт) над повышением уровня аланинаминотрансферазы (АлАТ) более чем в 2 раза, повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), макроцитоз эритроцитов, повышение сывороточного уровня IgA [1]. Диагноз ЦП устанавливали с учетом биохимических изменений в сыворотке крови, результатов ультразвукового и эластографического исследований печени. Помимо общепринятых стандартных методов программа обследования пациентов включала иммунологические тесты: идентификацию с помощью проточного лазерного цитометра Т- и В-лимфоцитов, иммунорегуляторных и активированных субпопуляций Т-лимфоцитов методом иммунофенотипирования мононуклеарных клеток периферической крови с помощью моноклональных антител, меченных двумя или тремя различными флюоресцирующими метками (реагенты производства «Beckman Coulter», США). При этом руководствовались методикой, предлагаемой производителем реактивов. В сыворотке крови определяли концентрации

иммуноглобулинов IgM, IgG, IgA иммунотурбидиметрическим методом с использованием автоматического биохимического анализатора DxС 700 AU («Beckman Coulter», США), исследовали содержание в сыворотке крови ЦИК иммунотурбидиметрическим методом с использованием тест-наборов реагентов «ЦИК – Хема» (ООО «Хема», Москва) на биохимическом анализаторе ILab 650 (Япония, Италия). Забор крови для выполнения иммунологических исследования проводили из локтевой вены на первый – второй дни госпитализации больных. Показатели иммунного статуса больных ЦП сравнивали с таковыми у здоровых лиц. Демографические показатели больных и здоровых не различались между собой. Когорта обследованных больных была разделена на две группы, одна из которых объединяла пациентов с ЦП вирусного происхождения ($n = 78$), другая – пациентов с алкогольным ЦП ($n = 58$). Статистическая обработка результатов была проведена с использованием программы Statistica версии 10 (США). Полученные в ходе исследования данные представляли в виде $M \pm SD$, где M – средняя арифметическая, SD – среднеквадратичное отклонение, различия показателей относительно группы здоровых лиц оценивали по критерию Стьюдента. Корреляционный анализ проводили с использованием критерия Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ показателей гуморального звена адаптивного иммунитета у пациентов с декомпенсированным ЦП, включенных в настоящее исследование, позволил установить увеличение числа В-клеток, повышение сывороточных уровней всех исследуемых классов иммуноглобулинов и ЦИК (табл. 1).

Таблица 1

Показатели гуморального звена адаптивного иммунитета у больных ЦП

Показатель	Здоровые ($n = 30$)	Больные ЦП вирусной этиологии ($n = 78$)		Больные алкогольным ЦП ($n = 58$)	
	$M \pm SD$	$M \pm SD$	$p_1 <$	$M \pm SD$	$p_2 <$
В-лимфоциты (CD20 ⁺), %	14,2±4,2	18,4±5,4	0,001	16,2±2,6	0,05
IgG, мг/дл	1160±140	1742±652	0,001	1640±556	0,001
IgA, мг/дл	176±46	312±101	0,001	632±160	0,001
IgM, мг/дл	114±22	174±44	0,001	202±54	0,001
ЦИК, усл. ед.	38±4	52±21	0,001	47±15	0,001

Примечание. p_1 – степень достоверности различий показателей группы больных ЦП вирусной этиологии относительно группы здоровых лиц; p_2 – степень достоверности различий показателей группы больных алкогольным ЦП относительно группы здоровых лиц.

В-клетки, как известно, представляют собой классический тип лейкоцитов и основной компонент гуморального иммунитета, участвующий в адаптивном иммунном ответе и выполняют такие важные иммунологические функции, как синтез антител, презентация антигена и секреция цитокинов [9]. На примере неалкогольной жировой болезни печени ранее было показано, что в печени пациентов с ЦП наблюдается накопление В-клеток, сопровождающееся выраженным воспалением и фиброзом печени [5]. В экспериментах на модели ЦП у мышей продемонстрированы заметное увеличение количества активированных внутрипеченочных В-клеток при прогрессирующем фиброзировании печени и угнетение процесса фиброгенеза в условиях дефицита В-клеток. Также отмечается, что развитие ЦП связано с изменениями кишечной микробиоты и повышенной проницаемостью кишечника для микрофлоры. Считается, что при этом печеночные В-клетки могут неадекватно сильно активироваться микробиотой и вызывать воспалительный процесс с повреждением клеток паренхимы печени с последующим развитием

фиброза [3]. Бактериальная транслокация поддерживает неконтролируемую активацию гуморального иммунитета. Липополисахариды (ЛПС) грамотрицательных бактерий или эндотоксин усиливают системную воспалительную активность за счет активации патогенраспознающих рецепторов, в роли которых выступают Toll-подобные рецепторы (TLR), в частности TLR-2- и TLR-4. В результате запускаются TLR-зависимые пути выработки цитокинов. Это, в свою очередь, приводит к повышенной секреции активных форм кислорода (АФК), что еще больше усиливает гиперпроницаемость кишечника и, таким образом, поддерживает порочный круг событий, широко известных как «дырявый кишечник» [24]. Содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови поддерживается на определенном уровне В-клетками памяти и антителообразующими клетками – плазматическими клетками. Большую роль в активации В-клеток играют TLR антигенпредставляющих клеток [21]. В исследованиях *in vitro* показано, что В-клетки при прогрессирующем ЦП более активно реагировали на стимуляцию TLR9 трансформацией в плазматические клетки и продукцией иммуноглобулинов, приводящей к гипериммуноглобулинемии [7]. Полагают, что повышение уровней иммуноглобулинов при прогрессирующем ЦП не зависит от этиологических факторов ЦП, а связано с активацией антителопродукции за счет активации В-клеток бактериальными лигандами TLR вследствие увеличения кишечной микробной транслокации, что было подтверждено в исследованиях *in vitro*. [8]. Другие авторы, используя систему стимуляции цельной крови, показали, что у больных с декомпенсацией ЦП наблюдается усиленный воспалительный ответ на стимуляцию ЛПС *E. coli* по сравнению со здоровыми и пациентами с компенсированным ЦП [15]. Таким образом, декомпенсированный ЦП ассоциирован с активацией гуморального звена адаптивного иммунитета, обуславливающей системный воспалительный процесс в организме больных.

Т-клетки представляют собой основной тип лимфоцитов в иммунной системе и играют решающую роль в адаптивном иммунном ответе. Клон Т-клеток может распознавать антиген по наличию Т-клеточного рецептора (TCR) на его клеточной поверхности. В соответствии с дифференциальными физиологическими функциями Т-клетки можно разделить на CD8⁺-цитотоксические Т-клетки (Цт) и CD4⁺ – Т-хелперные (Тх) субпопуляции [11, 20]. Клеточное звено адаптивного иммунитета у пациентов с ЦП отличалось увеличением процентного значения содержания Т-хелперных клеток и, соответственно, повышенным значением иммунорегуляторного индекса (Цт/Тх) (табл. 2). Кроме того, при ЦП было увеличено относительное содержание всех изучаемых субпопуляций активированных клеток на фоне уменьшения числа регуляторных Т-клеток (Трег-клетки) и незрелых Т-лимфоцитов. Абсолютные значения содержания клеток общей популяции Т-лимфоцитов и их субпопуляций были меньше значений аналогичных показателей здоровых лиц, что является, по всей видимости, отражением лимфоцитопении, установленной у больных ЦП.

С целью изучения характера взаимосвязи иммунологических параметров со стандартными показателями лабораторных (гематологических, биохимических) и инструментальных тестов, используемых при обследовании пациентов с ЦП, был проведен корреляционный анализ, результаты которого представлены в табл. 3. Обращает на себя внимание то, что корреляционные связи выявлены лишь у показателей клеточного звена иммунитета. Степень фиброза, устанавливаемая при эластографическом исследовании печени, коррелировала положительно с процентным числом Т-хелперных клеток, отрицательно – с числом цитотоксических клеток. Трег-клетки имели обратные связи со степенью выраженности фиброза печени и с такими показателями общего анализа мочи, как уровень белка и число

эпителиальных клеток. С уровнем протеинурии коррелировал отрицательно процентный показатель содержания незрелых Т-лимфоцитов. Относительное значение содержания активированных Т-лимфоцитов, экспрессирующих антиген HLA-DR, имело прямую связь с уровнем фибриногена.

Таблица 2

Показатели клеточного звена адаптивного иммунитета у больных ЦП

Показатель		Здоровые (n = 30)	Больные ЦП вирусной этиологии (n = 78)		Больные алкогольным ЦП (n = 58)	
		M±SD	M±SD	p ₁ <	M±SD	p ₂ <
Лимфоциты	%	30,1±4,2	14,5±4,8	0,001	12,3±4,1	0,001
	абс.	1950±244	1204±342	0,001	1134±302	0,001
Т-лимфоциты (CD3*CD19 ⁻)	%	71,1±6,5	67,2±8,5	NS	72,5±8,2	NS
	абс.	1328±185	806±232	0,001	790±229	0,001
Т-хелперы/индукторы (CD3*CD4*CD45 ⁺)	%	41,3±8,5	44,3±9,7	0,001	49,2±10,4	0,001
	абс.	779±101	528±174	0,001	539±171	0,001
Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3*CD8*CD45 ⁺)	%	22,1±5,1	21,3±5,4	NS	18,6±5,1	NS
	абс.	418±54	252±57	0,001	228±54	0,001
Незрелые Т-лимфоциты (CD4*CD8*CD45 ⁺)	%	0,9±0,05	0,6±0,13	0,001	0,6±0,11	0,001
	абс.	171±21	72±14	0,001	70±12	0,001
Иммунорегуляторный индекс Цт/Тх (CD3*CD4*CD45 ⁺ /CD3*CD8*CD45 ⁺)	%	1,84±0,3	2,1±0,6	0,001	2,7±0,5	0,001
	абс.	6,5±0,9	8,4±4,2	0,01	9,0±2,1	0,001
Активированные Т-лимфоциты (CD3*HLA-DR*CD45 ⁺)	%	123±14	100±23	0,001	105±21	0,001
	абс.	8,2±0,8	9,5±1,7	0,001	11,6±1,9	0,001
Активированные Т-лимфоциты (CD3+CD25+CD45 ⁺)	%	155±22	114±32	0,001	127±34	0,001
	абс.	2,1±0,19	4,6±1,0	0,001	4,2±0,9	0,001
Активированные цитотоксические Т-клетки, экспрессирующие HLA-DR (CD8+HLA-DR+CD45 ⁺), % от CD3	%	2,1±0,19	4,6±1,0	0,001	4,2±0,9	0,001
Регуляторные Т-клетки (Трег-клетки) (CD4+CD25brightCD127negCD45 ⁺), % от всех Т-хелперов	%	6,0±1,5	3,5±1,21	0,001	3,2±1,12	0,001

Примечания. абс. – абсолютное значение ($\times 10^6/\text{л}$); NS – различие статистически недостоверно; p_1 – степень достоверности различий показателей группы больных ЦП вирусной этиологии относительно группы здоровых лиц; p_2 – степень достоверности различий показателей группы больных алкогольным ЦП относительно группы здоровых лиц.

Таблица 3

Статистически значимые корреляционные связи иммунологических показателей у больных ЦП

Иммунологический показатель	Показатель лабораторно-инструментальных исследований	r_s	p
Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3*CD8*CD45 ⁺), %	эритроциты в моче	-0,32	0,048
	степень фиброза по шкале Метабир	-0,36	0,041
Т-хелперы/индукторы (CD3+CD4+CD45 ⁺), %	степень фиброза по шкале Метабир	0,36	0,041
	степень фиброза по шкале Метабир	0,42	0,017
Иммунорегуляторный индекс Цт/Тх (CD3*CD4*CD45 ⁺ /CD3*CD8*CD45 ⁺)	эпителиальные клетки в моче	-0,63	0,030
	белок в моче	-0,53	0,030
	степень фиброза по шкале Метабир	-0,32	0,048
Регуляторные Т-клетки (Трег-клетки) (CD4+CD25brightCD127negCD45 ⁺), %	белок в моче	-0,47	0,003
	фибриноген	0,46	0,004

Примечание. r_s – коэффициент корреляции по Спирмену.

Особого внимания заслуживают результаты изучения корреляционных взаимоотношений иммунологических показателей с осложнениями ЦП – варикозным кровотечением, печеночно-клеточной недостаточностью, острым повреждением почек (ОПП), ГРС и инфекциями (инфицированный асцит, инфекции мочевыводящих путей, пневмония) (табл. 4).

Таблица 4

Статистические значимые корреляционные связи иммунологических показателей с наиболее распространенными осложнениями у пациентов с ЦП

Иммунологический показатель	Осложнение ЦП	r_s	p
Т-хелперы/индукторы (CD3+CD4+CD45+), %	варикозное кровотечение	0,31	0,046
Иммунорегуляторный индекс Цт/Тх (CD3*CD4* CD45*/CD3*CD8* CD45*)	варикозное кровотечение	0,32	0,043
Регуляторные Т-клетки (Трег-клетки) (CD4+CD25brightCD127negCD45+), %	ОПП	-0,41	0,034

Примечание. r_s – коэффициент корреляции по Спирмену.

Данные, представленные в табл. 4, свидетельствуют о наличии прямой связи между показателями относительного содержания Т-хелперных клеток, иммунорегуляторного индекса, с одной стороны, и риском развития кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка – с другой. Число Трег-клеток коррелировало отрицательно с риском развития ОПП.

Таким образом, результаты исследования иммунного статуса у пациентов с декомпенсацией ЦП свидетельствуют об активации как гуморального, так и клеточного звеньев адаптивного иммунитета. При этом не обнаружено существенных различий в характере изменений адаптивного иммунитета в зависимости от этиологии ЦП. Показатели клеточного компонента адаптивного иммунитета проявляли корреляционные связи с рядом патогенетически значимых параметров ЦП и жизнеугрожающих осложнений, развивающихся при ЦП. Так, относительное значение содержания Т-хелперных клеток и иммунорегуляторный индекс, которые были увеличены у больных ЦП, имели прямую связь со степенью фиброза по шкале Метавир. Как известно, фиброз является основным патогенетическим механизмом развития ЦП в ответ на повреждение паренхимы печени этиологическими факторами данного заболевания (вирусы, алкоголь, токсические химические соединения) и постоянную активацию воспалительной реакции. Фиброгенез печени – это динамичный, высокоинтегрированный молекулярный, клеточный и тканевой процесс, ответственный за избыточное накопление компонентов внеклеточного матрикса, обеспечиваемое печеночными миофибробластами [16, 19]. В экспериментах на животных показано, что Т-хелперы (CD3+CD4+CD45+) оказывают фиброгенное действие на ткани печени за счет продукции провоспалительного цитокина интерферона-гамма (IFN- γ) [23]. В условиях дефицита IFN- γ у животных (мыши), содержащихся на пищевом рационе с высоким содержанием жиров, угнеталось развитие стеатогепатита и уменьшалось фиброзирование печени [17]. В совокупности эти данные демонстрируют, что Т-хелперные клетки оказывают при развитии ЦП провоспалительное и профибротическое действие, вероятно, связанное с продукцией провоспалительного цитокина – IFN- γ .

Уменьшение числа Трег-клеток, установленное при ЦП, коррелировало отрицательно с числом эпителиальных клеток и выраженной протеинурией, что косвенно свидетельствует о значимости уменьшения клеток данной популяции Т-лимфоцитов в развитии патологии почек при ЦП. Действительно, корреляционный анализ показал, что уменьшение числа Трег-клеток повышает

риск развития ОПП. Известно, что Трег-клетки продуцируют иммуносупрессивные цитокины – трансформирующий фактор роста бета (TGF- β) и интерлейкин-10 (IL-10) [6]. Кроме того уменьшение числа Трег-клеток может оказывать профиброгенное влияние на печень, свидетельством чему является наличие обратной связи между числом данных клеток и степенью фиброза печени. К тому же и данные литературы свидетельствуют о том, что Трег-клетки оказывают антифиброгенное действие благодаря секреции противовоспалительного и иммуносупрессирующего цитокина – IL-10 [26]. В эксперименте на лабораторных животных было показано, что перевязка желчных протоков и истощение Трег-клеток усугубляют фиброгенез печени [14].

Выводы. Результаты настоящего исследования позволили дать комплексную характеристику состоянию адаптивного звена иммунитета у пациентов с декомпенсированным ЦП. Как гуморальный, так и клеточный компоненты адаптивного иммунного ответа при ЦП находятся в активированном состоянии, что, по всей видимости, поддерживает системный воспалительный процесс и связанный с ним прогрессирующий фиброгенез печени у пациентов с данной патологией. Преобладающим в механизмах фиброгенеза печени является вклад активизации Т-клеточного звена иммунитета на фоне дефицита Трег-клеток. Увеличение относительного содержания числа CD4⁺- Т-клеток, установленное при декомпенсации ЦП, связано с увеличением риска развития варикозных кровотечений, в то время как уменьшение процентного числа другой популяции Т-лимфоцитов – Трег-клеток повышает угрозу другого жизнеугрожающего осложнения – ОПП.

Литература

1. Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых / Л.Б. Лазебник, Е.В. Голованова, Е.Ю. Еремина и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020. Т. 174. С. 4–28. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-4-28.
2. Asrani S.K., Devarbhavi H., Eaton J. et al. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol*, 2019, vol. 70, no. 1, pp. 151–171. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.014.
3. Barrow F., Khan S., Fredrickson G. et al. Microbiota-driven activation of intrahepatic b cells aggravates NASH through innate and adaptive signaling. *Hepatology*, 2021, vol. 74, pp. 704–722. DOI: 10.1002/hep.31755.
4. Basho K., Zoldan K., Schultheiss M. et al. IL-2 contributes to cirrhosis-associated immune dysfunction by impairing follicular T helper cells in advanced cirrhosis. *J Hepatol*, 2021, vol. 74, no. 3, pp. 649–660. DOI:10.1016/j.jhep.2020.10.012.
5. Bruzzi S., Sutti S., Giudici G. et al. B2-lymphocyte responses to oxidative stress-derived antigens contribute to the evolution of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Free Radic Biol Med*, 2018, vol. 124, pp. 249–259. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.06.015.
6. Chapel H., Haeney M., Misbah S. et al. Essentials of clinical immunology. *Wiley Blackwell*, 2014, vol. 6, pp. 3–24.
7. Doi H., Hayashi E., Arai J. et al. Enhanced B-cell differentiation driven by advanced cirrhosis resulting in hyperglobulinemia. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018, Feb. 10. DOI: 10.1111/jgh.14123.
8. Doi H., Iyer T.K., Carpenter E. et al. Dysfunctional B-cell activation in cirrhosis resulting from hepatitis C infection associated with disappearance of CD27-positive B-cell population. *Hepatology*, 2012, vol. 55, pp. 709–719. DOI: 10.1002/hep.24689.
9. Fillatreau S. B cells and their cytokine activities implications in human diseases. *Clin Immunol*, 2018, vol. 186, pp. 26–31. DOI: 10.1016/j.clim.2017.07.020.
10. Gluud C., Tage-Jensen U., Rubinstein E., Henriksen J.H. Autoantibodies and immunoglobulins in patients with alcoholic cirrhosis. Relation to measurements of hepatic function and hemodynamics. *Digestion*, 1984, vol. 30, no. 1, pp. 1-6. DOI: 10.1159/000199084.
11. Godfrey D.I., Uldrich A.P., McCluskey J. et al. The burgeoning family of unconventional T cells. *Nat Immunol*, 2015, vol. 16, pp. 1114–1123. DOI: 10.1038/ni.3298.
12. Her Z., Tan J.H.L., Lim Y.S. et al. CD4 + T cells mediate the development of liver fibrosis in high fat diet-induced NAFLD in humanized mice. *Front Immunol*, 2020, vol. 11, p. 580968. DOI: 10.3389/fimmu.2020.580968.
13. Joshi N., Ayesha Q., Habibullah C.M. Immunological studies in HBV-related chronic liver diseases. *Indian J Pathol Microbiol*, 1990, vol. 33, no. 4, pp. 351–354.

14. Katz S.C., Ryan K., Ahmed N. et al. Obstructive jaundice expands intrahepatic regulatory T cells, which impair liver T lymphocyte function but modulate liver cholestasis and fibrosis. *J Immunol*, 2011, vol. 187, pp. 1150–1156. DOI: 4049/jimmunol.1004077.
15. Kronsten V.T., Woodhouse C.A., Zamalloa A. et al. Exaggerated inflammatory response to bacterial products in decompensated cirrhotic patients is orchestrated by interferons IL-6 and IL-8. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2022, vol. 322, no. 5, pp. G489–G499. DOI:10.1152/ajpgi.00012.2022.
16. Lackner C., Tiniakos D. Fibrosis and alcohol-related liver disease. *J Hepatol*, 2019, vol. 70, no. 2, pp. 294–304. DOI:10.1016/j.jhep.2018.12.003.
17. Luo X.Y., Takahara T., Kawai K. et al. IFN- γ deficiency attenuates hepatic inflammation and fibrosis in a steatohepatitis model induced by a methionine- and choline-deficient high-fat diet. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2013, vol. 305, pp. G891–899. DOI: 10.1152/ajpgi.00193.2013.
18. McGovern B.H., Golan Y., Lopez M. et al. The impact of cirrhosis on CD4+ T cell counts in HIV-seronegative patients. *Clinical Infectious Diseases*, 2007, vol. 44, no. 3, pp. 431–437. DOI: 10.1086/509580.
19. Parola M., Pinzani M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. *Mol Aspects Med*, 2019, vol. 65, pp. 37–55. DOI:10.1016/j.mam.2018.09.002.
20. Pennington D.J., Vermijlen D., Wise E.L. et al. The integration of conventional and unconventional T cells that characterizes cell-mediated responses. *Adv Immunol*, 2005, vol. 87, pp. 27–59. DOI: 10.1016/S0065-2776(05)87002-6.
21. Pone E.J., Zan H., Zhang J. et al. Toll-like receptors and B-cell receptors synergize to induce immunoglobulin class-switch DNA recombination: relevance to microbial antibody responses. *Crit. Rev. Immunol*, 2010, vol. 30, pp. 1–29. DOI: 10.1615/critrevimmunol.v30.i1.10.
22. Reinert D.F., Allen J.P. The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): a review of recent research. *Alcohol Clin Exp Res*, 2002, vol. 26, no. 2, pp. 272–279.
23. Rolla S., Alchera E., Imarisio C. et al. The balance between IL-17 and IL-22 produced by liver-infiltrating T-helper cells critically controls NASH development in mice. *Clin Sci (Lond)*, 2016, vol. 130, pp. 193–203. DOI: 10.1042/CS20150405.
24. Strnad P., Tacke F., Koch A., Trautwein C. Liver – guardian, modifier and target of sepsis. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 2017, vol. 14, no. 1, pp. 55–66. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.168.
25. Sutti S., Albano E. Adaptive immunity: an emerging player in the progression of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, vol. 17, pp. 81–92. DOI: 10.1038/s41575-019-0210-2.
26. Zhang C., Li L., Feng K. et al. 'Repair' treg cells in tissue injury. *Cell Physiol Biochem*, 2017, vol. 43, pp. 2155–2169. DOI: 10.1159/000484295.

ИВАНОВА АНТОНИНА ЛЬВОВНА – аспирантка кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (ial.antonina@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2054-7591>).

КАРЗАКОВА ЛУИЗА МИХАЙЛОВНА – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (luizak58@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5899-6352>).

ОДИНЦОВА АНАСТАСИЯ ВИКТОРОВНА – студентка VI курса медицинского факультета, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (anastasia.od.99@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7069-5029>).

КУДРЯШОВ СЕРГЕЙ ИГОРЕВИЧ – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (medicpro21@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2277-9425>).

БАГИЛЬДИНСКАЯ МАРИНА ВЛАДИМИРОВНА – заведующая централизованной клинико-диагностической лабораторией, Городская клиническая больница № 1, Россия, Чебоксары (gkb1@med.cap.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1369-3902>).

ЖУРАВЛЕВА НАДЕЖДА ВЛАДИМИРОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (Zhuravlevanv@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6470-7724>).

Antonina L. IVANOVA, Luisa M. KARZAKOVA, Anastasia V. ODINTSOVA, Sergey I. KUDRYASHOV, Marina V. BAGILDINSKAYA, Nadezhda V. ZHURAVLEVA

CHARACTERISTICS OF THE IMMUNE STATUS IN PATIENTS WITH DECOMPENSATION OF LIVER CIRRHOSIS

Key words: liver cirrhosis, immune status, immunoglobulins, T-lymphocytes.

Liver cirrhosis continues to be an acute problem of modern medicine due to the high rates of its prevalence and mortality. The high mortality rate is caused by the development of the number of

life-threatening complications in decompensated forms of liver cirrhosis – hepatorenal syndrome, infections and varicose bleeding. Hepatorenal syndrome and infections are the result of immunological shifts occurring during decompensation of liver cirrhosis. Currently available literature data do not allow us to create a complete picture of the functional state of various links of adaptive immunity with decompensated liver cirrhosis. **The aim** of the research was to study the characteristic features of adaptive immunity in patients with decompensated liver cirrhosis. **Material and methods.** The prospective cohort study included 136 patients with decompensated liver cirrhosis, who received inpatient treatment in the hepatological department of the multidisciplinary hospital. The cohort of examined patients was divided into two groups, one of which included patients with liver cirrhosis of viral origin ($n = 78$), the other – patients with alcoholic liver cirrhosis ($n = 58$). In addition to the generally accepted standard methods, the patient examination program included immunological tests: identification of T- and B-lymphocytes, immunoregulatory and activated subpopulations of T-lymphocytes by the method of immunophenotyping peripheral blood mononuclear cells using monoclonal antibodies. The serum levels of immunoglobulins IgM, IgG, IgA, circulating immune complexes were determined by immunoturbidimetric method. **Results.** The study of indicators of the humoral link of adaptive immunity revealed an increase in the number of B cells, an increase in IgM, IgG, IgA and circulating immune complexes in patients with decompensated liver cirrhosis. The cellular link of adaptive immunity was characterized by an increase in the relative content of T helper cells, activated T cells against the background of a decrease in the number of immature T cells and T regulatory cells. **Conclusions.** The distinctive features of adaptive immunity in patients with decompensated liver cirrhosis are simultaneous activation of both humoral and cellular components, which, apparently, supports the systemic inflammatory process and the associated progressive liver fibrosis.

References

1. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V. et al. *Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni u vzroslykh: klinika, diagnostika, lechenie. Rekomendacii dlya terapevtov, tret'ya versiya* [Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnosis, treatment. Recommendations for therapists, third version]. *Experimental and clinical gastroenterology*, 2021, vol. 185, pp. 4–52. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.
2. Asrani S.K., Devarbhavi H., Eaton J. et al. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol*, 2019, vol. 70, no. 1, pp. 151–171. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.014.
3. Barrow F., Khan S., Fredrickson G. et al. Microbiota-driven activation of intrahepatic b cells aggravates NASH through innate and adaptive signaling. *Hepatology*, 2021, vol. 74, pp. 704–722. DOI: 10.1002/hep.31755.
4. Basho K., Zoldan K., Schultheiss M. et al. IL-2 contributes to cirrhosis-associated immune dysfunction by impairing follicular T helper cells in advanced cirrhosis. *J Hepatol*, 2021, vol. 74, no. 3, pp. 649–660. DOI:10.1016/j.jhep.2020.10.012.
5. Bruzzi S., Sutti S., Giudici G. et al. B2-lymphocyte responses to oxidative stress-derived antigens contribute to the evolution of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Free Radic Biol Med*, 2018, vol. 124, pp. 249–259. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.06.015.
6. Chapel H. Haeney M. Misbah S. et al. *Essentials of clinical immunology*. Wiley Blackwell, 2014, vol. 6, pp. 3–24.
7. Doi H., Hayashi E., Arai J. et al. Enhanced B-cell differentiation driven by advanced cirrhosis resulting in hyperglobulinemia. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018, Feb. 10. DOI:10.1111/jgh.14123.
8. Doi H., Iyer T.K., Carpenter E. et al. Dysfunctional B-cell activation in cirrhosis resulting from hepatitis C infection associated with disappearance of CD27-positive B-cell population. *Hepatology*, 2012, vol. 55, pp. 709–719. DOI: 10.1002/hep.24689.
9. Fillatreau S. B cells and their cytokine activities implications in human diseases. *Clin Immunol*, 2018, vol. 186, pp. 26–31. DOI: 10.1016/j.clim.2017.07.020.
10. Gluud C., Tage-Jensen U., Rubinstein E., Henriksen J.H. Autoantibodies and immunoglobulins in patients with alcoholic cirrhosis. Relation to measurements of hepatic function and hemodynamics. *Digestion*, 1984, vol. 30, no. 1, pp. 1–6. DOI:10.1159/000199084.
11. Godfrey D.I., Uldrich A.P., McCluskey J. et al. The burgeoning family of unconventional T cells. *Nat Immunol*, (2015, vol. 16, pp. 1114–1123. DOI: 10.1038/ni.3298.
12. Her Z., Tan J.H.L., Lim Y.S. et al. CD4 + T cells mediate the development of liver fibrosis in high fat diet-induced NAFLD in humanized mice. *Front Immunol*, 2020, vol. 11, pp. 580968. DOI: 10.3389/fimmu.2020.580968.
13. Joshi N., Ayesha Q., Habibullah C.M. Immunological studies in HBV-related chronic liver diseases. *Indian J Pathol Microbiol*, 1990, vol. 33, no. 4, pp. 351–354.
14. Katz S.C., Ryan K., Ahmed N. et al. Obstructive jaundice expands intrahepatic regulatory T cells, which impair liver T lymphocyte function but modulate liver cholestasis and fibrosis. *J Immunol*, 2011, vol. 187, pp. 1150–1156. DOI: 4049/jimmunol.1004077.

15. Kronsten V.T., Woodhouse C.A., Zamalloa A. et al. Exaggerated inflammatory response to bacterial products in decompensated cirrhotic patients is orchestrated by interferons IL-6 and IL-8. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2022, vol. 322, no. 5, pp. G489–G499. DOI:10.1152/ajpgi.00012.2022.
16. Lackner C., Tiniakos D. Fibrosis and alcohol-related liver disease. *J Hepatol*, 2019, vol. 70, no. 2, pp. 294–304. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.12.003.
17. Luo X.Y., Takahara T., Kawai K. et al. IFN- γ deficiency attenuates hepatic inflammation and fibrosis in a steatohepatitis model induced by a methionine- and choline-deficient high-fat diet. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2013, vol. 305, pp. G891–899. DOI: 10.1152/ajpgi.00193.2013.
18. McGovern B.H., Golan Y., Lopez M. et al. The impact of cirrhosis on CD4+ T cell counts in HIV-seronegative patients. *Clinical Infectious Diseases*, 2007, vol. 44, no. 3, pp. 431–437. DOI: 10.1086/509580.
19. Parola M., Pinzani M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. *Mol Aspects Med*. 2019, vol. 65, pp. 37–55. DOI:10.1016/j.mam.2018.09.002.
20. Pennington D.J., Vermijlen D., Wise E.L. et al. The integration of conventional and unconventional T cells that characterizes cell-mediated responses. *Adv Immunol*, 2005, vol. 87, pp. 27–59. DOI: 10.1016/S0065-2776(05)87002-6.
21. Pone E.J., Zan H., Zhang J. et al. Toll-like receptors and B-cell receptors synergize to induce immunoglobulin class-switch DNA recombination: relevance to microbial antibody responses. *Crit. Rev. Immunol*, 2010, vol. 30, pp. 1–29. DOI: 10.1615/critrevimmunol.v30.i1.10.
22. Reinert D.F., Allen J.P. The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): a review of recent research. *Alcohol Clin Exp Res*, 2002, vol. 26, no. 2, pp. 272–279.
23. Rolla S., Alchera E., Imarisio C. et al. The balance between IL-17 and IL-22 produced by liver-infiltrating T-helper cells critically controls NASH development in mice. *Clin Sci (Lond)*, 2016, vol. 130, pp. 193–203. DOI: 10.1042/CS20150405.
24. Strnad P., Tacke F., Koch A., Trautwein C. Liver – guardian, modifier and target of sepsis. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 2017, vol. 14, no. 1, pp. 55–66. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.168.
25. Sutti S., Albano S. Adaptive immunity: an emerging player in the progression of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, vol. 17, pp. 81–92. DOI: 10.1038/s41575-019-0210-2.
26. Zhang C., Li L., Feng K. et al. 'Repair' treg cells in tissue injury. *Cell Physiol Biochem*, 2017, vol. 43, pp. 2155–2169. DOI: 10.1159/000484295.

ANTONINA L. IVANOVA – Post-Graduate Student, Department of Internal Diseases, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (ial.antonina@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2054-7591>).

LUISA M. KARZAKOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Internal Diseases Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (luizak58@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5899-6352>).

ANASTASIA V. ODINTSOVA – 6th year Student, Medicine Faculty, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (anastasia.od.99@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7069-5029>).

SERGEY I. KUDRYASHOV – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Internal Diseases, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (medicpro21@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2277-9425>).

MARINA V. BAGILDINSKAYA – Head of the Centralized Clinical Diagnostic Laboratory, City Clinical Hospital No. 1, Russia, Cheboksary (gkb1@med.cap.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1369-3902>).

NADEZHDA V. ZHURAVLEVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (Zhuravlevanv@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6470-7724>).

Формат цитирования: Иванова А.Л., Карзакова Л.М., Одинцова А.В., Кудряшов С.И., Багильдинская М.В., Журавлева Н.В. Характеристика иммунного статуса у пациентов с декомпенсацией цирроза печени [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2023. – № 1. – С. 53–62. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/1/7>. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-1-53-62.

УДК 616.33-089.87
ББК Р457.445.22-86

Ю.А. ИГОНИН, Д.О. ДОЛГОВ, О.Ю. ДОЛГОВ

ДИНАМИКА КОЛЕБАНИЙ КИШЕЧНОГО СОДЕРЖИМОГО АНАСТОМОЗИРУЕМЫХ ПЕТЕЛЬ ТОНКОЙ КИШКИ КАК МАРКЕР В ДИАГНОСТИКЕ ДЕМПИНГ-СИНДРОМА РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА ПОСЛЕ ГАСТРЭКТОМИИ

Ключевые слова: гастрэктомия, демпинг-синдром, динамика количества забросов кишечного содержимого, анастомозируемые петли тонкой кишки, искусственно созданный анатомо-физиологический комплекс, внутриволокнистая лазеротерапия.

Цель исследования – изучить эффективность метода суточной фиброэзофагоэноскопии в определении количества забросов кишечного содержимого во вновь созданном анатомо-физиологическом комплексе и связанных с ним функциональных нарушений, сопровождающихся проявлением клинических симптомов демпинг-синдрома различной степени тяжести.

Материалы и методы исследования. Метод фиброгастроскопического исследования проведен 190 больным раком желудка после гастрэктомии. У всех пациентов был выявлен демпинг-синдром различной степени тяжести. Исследование показало, что тяжесть клинических проявлений демпинг-синдрома зависит от количества забросов кишечного содержимого во вновь созданном анатомо-физиологическом комплексе в зависимости от времени суток. Для доказательства, соблюдая этапность, 30 пациентам был проведен модифицированный эзофагогастроскопический метод исследования – суточная фиброэзофагоэноскопия, а также гистологические и гистохимические исследования с целью выявления воспалительных изменений в анастомозируемых петлях тонкой кишки. Для определения зависимости клинических проявлений демпинг-синдрома от количества забросов кишечного содержимого всем пациентам проведена внутриволокнистая лазеротерапия гелий-неоновым лазером УЛФ-01.

Результаты. При анализе и сопоставлении данных, полученных при суточной фиброэзофагоэноскопии, с клиническими проявлениями демпинг-синдрома различной степени тяжести было выявлено, что в разные периоды суток интенсивность забросов кишечного содержимого в анастомозируемых петлях тонкой кишки и клинические проявления болезни значительно различаются. Установлено, что в утренние часы при всех степенях тяжести демпинг-синдрома отмечалось минимальное количество забросов кишечного содержимого во вновь созданном анатомическом комплексе и, соответственно, клинические проявления болезни были минимальными. Исследование также показало, что нарастание клинических симптомов у больных демпинг-синдромом отчетливо проявляется именно в дневной период суток.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о том, что суточная фиброэзофагоэноскопия является патогномичным методом диагностики демпинг-синдрома у больных раком желудка после гастрэктомии. Метод позволил установить, что тяжесть клинических проявлений зависит от количества забросов кишечного содержимого и времени его экспозиции во вновь созданном анатомическом комплексе. Клиническая симптоматика демпинг-синдрома наиболее выражена в дневной период. Метод также позволил определить, что наиболее эффективным временем для проведения лазеротерапии является утренний период.

Актуальность. Демпинг-синдром является самым распространенным осложнением у пациентов после полного удаления желудка. По данным различных авторов, демпинг-синдром после гастрэктомии встречается в 15–85% случаев [9, 16, 18, 21]. Пусковым механизмом в развитии данных осложнений является разрушение пилорического и кардиоэзофагеального жома, что приводит к функциональному дисбалансу во вновь созданном анатомо-физиологическом комплексе, нарушению пассажа пищи по нему с развитием характерных клинических симптомов демпинг-синдрома различной степени тяжести [12, 13, 17, 19, 20, 26].

Следующей важной причиной развития демпинг-синдрома после гастрэктомии является травматическое повреждение слизистых оболочек с развитием хронического воспалительного процесса в сформированном новом резервуаре, а именно в пищеводе, пищеводно-кишечном анастомозе и анастомозированных петлях тонкой кишки в связи с возобновлением энтерального питания. Травмирование грубым пищевым комком, сопровождающееся высвобождением медиаторов воспаления серотонина, гистамина, ацетилхолина, приводит к хроническому воспалительному процессу в вышеуказанных структурах. Содержание этих веществ особенно повышено в двенадцатиперстной кишке и восходящем отделе тощей кишки, т.е. в анатомических структурах, связанных с созданием нового резервуара для приема пищи, ее переваривания и дальнейшего транспорта по желудочно-кишечному тракту [7, 14]. Образовавшиеся медиаторы воспаления в травмированных тканях во время операции в последующем при возобновлении энтерального питания приводят к активации свободных нервных окончаний, разрушению рефлексогенных зон, гиперактивации симпатической нервной системы, нарушению адренергической поддержки трофических энергетических и пластических процессов [6].

В процессе исследования было определено, что эти два механизма, способствующие возникновению демпинг-синдрома, связаны с динамикой колебаний уровня кишечного содержимого во вновь созданном анатомическом комплексе. Gudmundsson [22], используя метод суточной РН-метрии у больных желудочно-пищеводным рефлюксом, отметил наибольшую частоту забросов в вечернее время, Micaloff [24] – в дневное время. С целью разрешить эти разногласия и определить, в какой суточный период имеется наибольшее количество забросов кишечного содержимого именно у больных после полного удаления желудка, был предложен модифицированный вариант эзофагогастроскопического исследования – суточная фиброэзофагоюноскопия.

Исследование свидетельствует, что данный метод является основополагающим в диагностике колебаний забросов кишечного содержимого, что было подтверждено применением внутрисполостной кишечной лазеротерапии. Метод лечения показал, что выраженные клинические симптомы демпинг-синдрома развиваются именно в дневной период и их интенсивность связана с количеством забросов кишечного содержимого. Установлено, что в количественном отношении они значительно уменьшаются после лазерного воздействия, что кардинально отражалось на клинических проявлениях демпинг-синдрома, улучшая качество жизни пациентов. Соответственно метод суточной фиброэзофагоюноскопии позволяет проводить точный подсчет количества кишечного содержимого до и после лазерного лечения и влиять на эффективность проводимой терапии и планирование последующих этапов лечения.

Согласно данным отечественных и зарубежных авторов, на сегодняшний день отсутствуют четкие критерии в постановке диагноза, ведения пациентов и терапии демпинг-синдрома [3, 25, 27]. Исходя из вышеизложенного, можно считать, что суточная фиброэзофагоюноскопия может стать хорошим дополнительным методом исследования, особенно в выявлении болезни на ранних стадиях своего развития, иметь профилактическое направление, значительно улучшая конечные результаты лечения.

Цель исследования – изучить эффективность метода суточной фиброэзофагоюноскопии в определении количества забросов кишечного содержимого во вновь созданном анатомо-физиологическом комплексе и связанных

с ним функциональных нарушений, сопровождающихся проявлением клинических симптомов демпинг-синдрома различной степени тяжести.

Материалы и методы исследования. Для выявления характера перистальтической активности в анастомозируемых петлях тонкой кишки, функциональных нарушений и связанного с ним воспалительного процесса был использован эзофагогастроскопический метод исследования [2, 8, 15, 23, 27], который позволил установить не только патоморфологическую составляющую патологического процесса, но и определить функциональные расстройства, связанные с данным заболеванием [1, 5]. Метод эзофагогастроскопического исследования был проведен 190 больным, перенесшим гастрэктомию по поводу рака желудка. У всех оперированных пациентов был выявлен демпинг-синдром различной степени тяжести.

Из этого количества 30 больным был проведен модифицированный метод эзофагогастроскопического исследования – суточная фиброэзофагоюноскопия, чтобы показать, что тяжесть клинических и патоморфологических проявлений демпинг-синдрома зависит от динамики колебаний забросов кишечного содержимого в анастомозируемых петлях тонкой кишки в зависимости от времени суток. Для доказательства с соблюдением этапности всем 30 пациентам проведено стандартное гистологическое исследование с окрашиванием гистопрепаратов гематоксилин-эозином [10, 11]. С целью выявления содержания тканевого гистамина было проведено гистохимическое исследование с использованием жидкого азота для замораживания биологического материала. Для определения зависимости клинических проявлений от динамики колебаний содержимого химуса всем пациентам также была проведена внутриволокнистая кишечная лазеротерапия с использованием аппарата УЛФ-01. При статистической обработке забросов кишечного содержимого за сутки использовали критерии Стьюдента, где различия считались достоверными при $P < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Эзофагоюноскопия у наблюдаемых нами больных проводилась спустя 3-4 недели после тотального удаления желудка, независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений демпинг-синдрома. В начале оценивалась общая картина имеющихся изменений во вновь созданном анатомическом комплексе, а именно слизистых оболочек пищевода, пищеводноюнонального анастомоза, анастомозированных петель тонкой кишки, зоны межкишечного соустья по Брауну. Затем проводилось наблюдение за состоянием моторной функции стенок анатомо-физиологического комплекса, динамикой движений кишечного содержимого, регистрировались количество и его уровни заброса. В зависимости от состояния больного такой осмотр продолжался в среднем 30 мин. Осмотр завершался забором материала для гистологического и гистохимического исследования.

При эндоскопическом исследовании особое внимание уделяли осмотру анастомозируемых петель тонкой кишки, обращали внимание на присутствие изменений в макроструктуре слизистой оболочки. Наличие гидропсии, эктопии, гемморагии, конфигурации складок является характерным для воспалительных изменений слизистой анастомозируемых петель тонкой кишки. Их протяженность может достигать 15 см в длину. Чаще всего эти изменения определяются в области пищеводно-кишечного соустья. Происходит это вследствие травмирующего воздействия химуса и кишечного сока в целом на все структуры вновь созданного анатомо-физиологического комплекса, в том числе на приводящую и отводящую петли тонкой кишки, что неизбежно вызывает макро- и микроструктурные

перестройки эпителия. В частности, при гистологическом исследовании в анастомозированных петлях тонкой кишки была выявлена выраженная гидропсия слизистой оболочки с умеренной инфильтрацией макрофагами, с плазматическими клетками и лимфоцитами. Это подтверждалось повышенным содержанием гистамина в слизистой оболочке анастомозируемых петель тонкой кишки, что проявлялось наличием интенсивного желто-зеленого свечения при люминесцентно-гистохимическом исследовании (рис. 1).

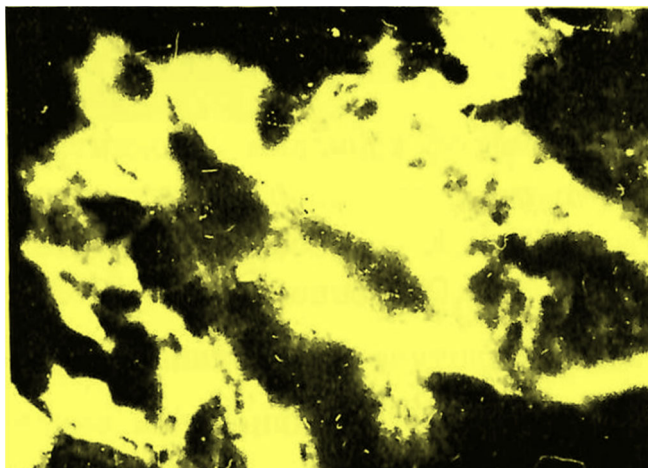


Рис. 1. Интенсивное ярко-желтое свечение гистамина в слизистой анастомозируемых петель тонкой кишки при демпинг-синдроме

В динамике после выполнения внутриполостной кишечной низкоинтенсивной лазерной терапии наблюдался положительный ответ на проводимое лечение. Имеющиеся ранее у этой группы пациентов эктопии и язвенные образования полностью эпителизировались, а геморагии и гидропсии подвергались обратному развитию. Значительно уменьшалась макрофагальная и плазматическая инфильтрация вплоть до полного исчезновения. В слизистой анастомозируемых петель тонкой кишки значительно уменьшались отек и степень инфильтрации стромы ворсинок. Содержание гистамина в эпителии тонкой кишки значительно снижалось, что подтверждалось наличием тусклой серо-зеленой люминесценции (рис. 2).

Параллельно патоморфологическим изменениям наблюдалась положительная динамика и в отношении клинических проявлений демпинг-синдрома. После проведения внутриполостной кишечной лазеротерапии интенсивность симптомов резко снижалась либо они полностью купировались. В ходе проведения динамического наблюдения за моторикой анастомозируемых петель тонкой кишки наблюдались две формы функциональных нарушений – гиперперистальтическая и гипоперистальтическая (атоническая). Первая из них характеризуется повышенной двигательной активностью петель тонкой кишки, т.е. гиперперистальтикой.

Частые забросы содержимого химуса во вновь созданном анатомо-физиологическом комплексе – отличительная черта этой формы функциональных нарушений. Из-за кратковременности контакта химуса с анастомозируемыми петлями тонкой кишки в большинстве случаев выраженных воспалительных

изменений в слизистой оболочке не возникает. Гиперперистальтическая форма характеризуется развитием атонии, сопровождающейся снижением перистальтической активности и формированием еюностаза в анастомозируемых петлях. Длительный контакт содержимого химуса в этих условиях приводит к появлению более тяжелых форм морфологических изменений слизистой, что усугубляет течение демпинг-синдрома.

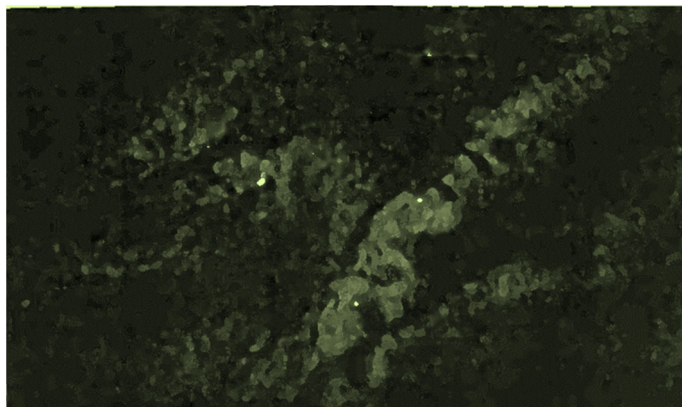


Рис. 2. Снижение содержания гистамина в слизистой анастомозируемых петель тонкой кишки у больного демпинг-синдромом после проведения курса лазеротерапии

Предварительные результаты исследования показали, что выраженность расстройств моторно-эвакуаторной функции петель тонкой кишки и связанных с ними клинических проявлений демпинг-синдрома у больных после полного удаления желудка зависит от количества колебаний забросов кишечного содержимого и выраженных воспалительных изменений во вновь созданном анатомическом комплексе.

При дальнейшем анализе и сопоставлении полученных вышеизложенных данных (эзофагогастроскопическое динамическое наблюдение за моторикой петель тонкой кишки, степень патоморфологических изменений в них) с клиническими проявлениями демпинг-синдрома различной степени тяжести было установлено, что в разные периоды суток интенсивность клинических проявлений демпинг-синдрома значительно различается. Для подтверждения того положения был предложен модифицированный метод эзофагогастроскопического исследования – суточная фиброэзоюноскопия. Фиброгастроскоп в положении больного «сидя» устанавливался выше пищеводно-кишечного анастомоза на 3–4 см, после чего проводилось наблюдение за динамикой движения кишечных соков. Исследование проводилось 4 раза в сутки: в утренний период – с 6:00 до 6:30, в дневной – с 12:00 до 12:30, вечерний – с 18:00 до 18:30, ночной – с 00:00 до 00:30 (табл. 1).

В процессе исследования было установлено, что в утренние часы при всех степенях тяжести демпинг-синдрома отмечалось минимальное количество забросов кишечного содержимого во вновь созданном анатомическом комплексе и, соответственно, были минимальными клинические проявления болезни. Наибольшее количество забросов отмечено в дневной период. В вечерний и ночной периоды их интенсивность снижалась, однако по отношению к утреннему периоду их количество было выше.

Таблица 1

Динамика изменений колебаний количества забросов кишечного содержимого в анастомозируемых петлях тонкой кишки у больных демпинг-синдромом

Степень тяжести демпинг-синдрома	Статистические показатели	Суточные периоды			
		утренний	дневной	вечерний	ночной
Первая (легкая)	$M \pm m$ P	2,4±0,32	7,8±0,41 < 0,001	6,0±0,26 < 0,001	3,6±0,26 < 0,001
Вторая (средней тяжести)	$M \pm m$ P	3,2±0,31	13,7±0,51 < 0,001	11,2±0,37 < 0,001	5,0±0,26 < 0,001
Третья (тяжелая форма заболевания)	$M \pm m$ P	3,6±0,49	13,4±0,80 < 0,001	11,8±0,66 < 0,001	6,4±0,24 < 0,001

Исследование также показало, что нарастание клинических симптомов у больных демпинг-синдромом отчетливо проявляется именно в дневной период суток, когда возрастает как эмоциональная, так и физическая активность больных. К тому же в этот период больным приходится многократно употреблять пищу из-за полного отсутствия желудка, что оказывает травмирующее влияние на слизистую анастомозируемых петель тонкой кишки, это ведет к развитию хронического воспалительного процесса и, как следствие, стимуляции перистальтической активности анастомозируемых петель тонкой кишки.

Следующий диагностический этап – воздействие лазерного излучения на слизистую анастомозируемых петель тонкой кишки – также подтвердил, что клинические проявления зависят от количества забросов кишечного содержимого, а именно их колебаний во вновь созданном анатомическом комплексе.

После проведения внутрисполостной кишечной лазерной терапии отмечается статистически достоверное уменьшение частоты забросов во все суточные периоды, независимо от степени тяжести демпинг-синдрома. Результаты лечения показывают значительное улучшение общего состояния больных: клинические симптомы и их интенсивность значительно снижались либо они полностью купировались (табл. 2).

Таблица 2

Динамика изменений колебаний количества забросов кишечного содержимого в анастомозируемых петлях тонкой кишки у больных демпинг-синдромом после проведения сеансов лазерной терапии

Степень тяжести демпинг-синдрома	Статистические показатели	Суточные периоды			
		утренний	дневной	вечерний	ночной
Первая (легкая)	$M \pm m$ P	1,2±0,16 < 0,001	2,6±0,26 < 0,001	2,8±0,25 < 0,001	1,8±0,22 < 0,001
Вторая (средней тяжести)	$M \pm m$ P	1,2±0,16 < 0,001	3,3±0,46 < 0,001	3,5±0,46 < 0,001	2,3±0,18 < 0,001
Третья (тяжелая форма заболевания)	$M \pm m$ P	1,4±0,39 0,01	3,4±0,67 < 0,001	3,6±0,51 < 0,001	2,4±0,39 < 0,001

Исследование показало, что практическое значение метода суточной фиброэзофагоюноскопии заключается в том, что на основе определения количества забросов кишечного содержимого стало возможным прогнозировать степень риска развития демпинг-синдрома. Связано это с тем, что развивающийся воспалительный процесс по отношению к количеству забросов кишечного содержимого является вторичным процессом, потому что он развивается на более поздних сроках, а именно тогда, когда начинаются энтеральное питание больного и вместе с ним травматизация структур вновь созданного нового комплекса

не только кишечным соком, но и грубым антифизиологическим пищевым комком. Поэтому лечение необходимо начинать с ближайшего послеоперационного периода, когда воспалительный процесс в анастомозируемых петлях тонкой кишки еще не развился. Согласно данным исследования, таким временем для лечения и профилактики демпинг-синдрома является утренний суточный период.

Выводы. Результаты исследования свидетельствуют о том, что суточная фиброэзофагоюноскопия является патогномичным методом диагностики демпинг-синдрома у больных раком желудка после гастрэктомии. Данный метод позволил установить, что тяжесть клинических проявлений и степень развития патоморфологических изменений в слизистой анастомозируемых петель тонкой кишки зависят от количества забросов кишечного содержимого и времени его экспозиции во вновь созданном анатомическом комплексе.

Исследование подтвердило, что клиническая симптоматика демпинг-синдрома наиболее выражена в дневной период, так как именно в этот период определяется наибольшее количество забросов кишечного содержимого. Метод суточной фиброэзофагоюноскопии позволил определить, что наиболее эффективным временем для проведения лазеротерапии является утренний период, когда при всех степенях тяжести демпинг-синдрома клинические симптомы менее выражены и больной может более комфортно перенести лазерное лечение.

Литература

1. Аспекты диагностики и реконструктивно-восстановительной хирургии функциональных нарушений пищеварительной системы / *В.Н. Репин, М.В. Репин, О.С. Гудков и др.* // Пермский медицинский журнал. 2016. Т. XXXIII, № 4. С. 33–42.
2. *Великолуе К.А., Сизова Ж.М., Баранская Е.К.* Роль эндоскопических исследований в экпертно-реабилитационной диагностике больных и инвалидов с оперированным желудком. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2012. № 1. С. 31–35.
3. *Гасиева О.Ю., Эмбутниекс Ю.В., Березина О.И., Бордин Д.С.* Демпинг-синдром: современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение // Эффективная фармакотерапия. 2022. Т. 18(14). С. 42–47.
4. *Гончарик И.И., Заря Н.А.* Постгастрэктомический синдром // Военная медицина. 2017. № 4. С. 2–6.
5. *Гренков Г.И., Луд Н.Г., Медведский В.Е., Вальшонок О.Н.* Моторно-эвакуаторная функция желудочно-кишечного тракта у больных, перенесших операции на желудке // Новости лучевой диагностики. 2000. № 1. С. 12–14.
6. *Забродин О.Н., Страшнов В.И.* Нейродистрофический компонент патогенеза острого послеоперационного панкреатита и его предупреждение с помощью эндуральной анестезии // Клиническая фармакология. 2018. Т. 16, № 4. С. 61–66.
7. *Корячкин В.А., Страшнов В.И.* Спинальная и эпидуральная анестезия: пособие для врачей. 3-е изд., перераб. и доп. СПб.: Санкт-Петербургское медицинское издательство, 2000. 95 с.
8. *Кривигина Е.В., Жигаев Г.Ф., Лудупова Е.Ю.* Эндоскопия в диагностике и лечении постгастрорезекционных осложнений // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2010. № 3(73). С. 360–363.
9. *Куртсеитов Н.Э.* Применение диафрагмокуротомии по методике А.Г. Савиных при реконструкции пищеводно-кишечного анастомоза после гастрэктомии // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2015. № 2(102). С. 21–24.
10. *Лойда З., Госсрау Р., Шиблер Т.* Гистохимия ферментов / пер. с англ. И.Б. Бухвалова, О.В. Кольева; под ред. Н.Т. Райхлина. М.: Мир, 1982. 272 с.
11. *Меркулов Г.А.* Курс патогистологической техники. 5-е изд. Л.: Медицина, 1969. 423 с.
12. Новый взгляд на патогенез демпинг-синдрома / *В.П. Акимов, Л.Г. Дваладзе, А.В. Шубин и др.* // Вестник хирургии. 2008. № 4. С. 37–38.
13. Оценка функциональной эффективности различных способов восстановления пищеварительной системы после гастрэктомии / *А.Г. Барышев, Н.В. Хачатурьян, Д.А. Валякис и др.* // Инновационная медицина Кубани. 2016. № 3. С. 27–32.

14. Послеоперационная продленная эпидуральная анальгезия при спинальных нейрохирургических вмешательствах / А.В. Соленкова, Ю.А. Лубнин, Н.А. Коновалов и др. // Анестезиология и реаниматология. 2017. Т. 62(3). С. 178–184.
15. Трофимов Д.Н., Игонин Ю.А., Долгов И.Ю. Осложнения гастрэктомии, современные тенденции в диагностике и лечении // Нижегородский медицинский журнал. 2006. № 1. С. 110–112.
16. Федоров И.В. Поздние осложнения желудочной хирургии // Московский хирургический журнал. 2015. № 3(43). С. 27–32.
17. Функциональные результаты реконструкции пищеварительного тракта после гастрэктомии / В.В. Алексеенко, С.В. Ефетов, В.А. Захаров и др. // Хирургия. 2017. № 1. С. 36–41. DOI: 10.17116/hirurgia2017136-41.
18. Хомичук А.Л. Динамика клинико-метаболических показателей у больных после гастрэктомии в процессе персонализированной диетотерапии с включением энтерального питания // Российский медицинский журнал. 2013. № 5. С. 19–23.
19. Чайченко Т.В. Постпрандиальный гипогликемический синдром // Обзор литературы / Review of Literature. 2017. Т. 12, № 2(1). С. 273-278.
20. Berg P., McCallum R. Dumping Syndrome: A Review of the Current Concepts of Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Digestive Diseases and Sciences*, 2016, vol. 61, iss.1, pp. 11–18.
21. Chaves Destefani A. C. Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of dumping syndrome and its relation to bariatric surgery. *And. Bras. Cir. Dig.*, 2016, 29 Suppl., 1(Suppl), pp. 116–119.
22. Gudmundsson K., Johnsson F., Joelsson B. The time pattern of gastroesophageal reflux. *Scand J Gastroenterol.*, 1988, vol. 23, no.1, pp. 75–79.
23. Hirschowitz B.I., Curtiss L.E., Peters C.W., Poland H. Demonstration of a new gastroscope, the fibroscope. *Gastroenterology*, 1958, vol. 35(1), p. 50.
24. Micaleff A., Richard-Berthe C., Huyghe J. Esophagite de reflux. Resultates d'une enquete epidemiologique et endoscopique cher 679 patients realisee par 146 gastroenterologues de ville. *Med. Chir. Digest.*, 1986, vol. 15, no. Spec., pp. 8–14.
25. Scarpellini E., Arts J., Karamanolis G. et al. International consensus on the diagnosis and management of dumping syndrome. *Nat. Rev. Endocrinol*, 2020, vol. 16(8), pp. 448–466.
26. Shibata C., Ueno T., Kakyou M. et al. Results of reconstruction with jejuna pouch after gastrectomy: correlation with gastrointestinal motor activity. *Dig. Surg.*, 2009, vol. 26, no. 3, pp. 177–186.
27. Van Beek, Emous M., Laville M., Tack J. Dumping syndrome after esophageal gastric or bariatric surgery: pathophysiology, diagnosis and management. *Obesity reviews*, 2017, vol. 18, iss. 1, pp. 68–85.

ИГОНИН ЮВЕНАЛИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой общей хирургии и онкологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (yuvig54@gmail.com; ORCID: <https://orid.org/0000-0001-8548-5569>).

ДОЛГОВ ДМИТРИЙ ОЛЕГОВИЧ – ординатор (специальность 31.08.57 Онкология), Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (ddolgov767@gmail.com; ORCID: <https://orid.org/0000-0002-8063-4745>).

ДОЛГОВ ОЛЕГ ЮРЬЕВИЧ – заведующий онкологическим отделением № 4 (онкоабдоминальное), Республиканский клинический онкологический диспансер, Россия, Чебоксары (oleg.dolgov.68@mail.ru; ORCID: <https://orid.org/0000-0003-0274-3652>).

Yuvenaliy A. IGONIN, Dmitry O. DOLGOV, Oleg Yu. DOLGOV

DYNAMICS OF INTESTINAL CONTENT FLUCTUATIONS ANASTOMOSED SMALL INTESTINE LOOPS AS MARKER IN DIAGNOSIS OF DUMPING SYNDROME OF DIFFERENT SEVERITY IN GASTRIC CANCER PATIENTS AFTER GASTRECTOMY

Key words: gastrectomy, dumping syndrome, dynamics of number of intestinal contents pellets, anastomosed small intestine loops, artificially created anatomical-physiological complex, intracavitary intestinal laser therapy.

The aim: to study the effectiveness of the method of daily fibroesophagojeunoscopy in determining the number of pellets of intestinal contents in the newly created anatomical-physiological complex and related functional disorders, accompanied by the manifestation of clinical symptoms of dumping syndrome of varying severity.

Materials and methods. The method of fibrogastrosopic examination was by 190 patients with gastric tract after gastrectomy carried out. All patients were diagnosed with dumping

syndrome of varying severity. The study showed that the severity of clinical manifestations of dumping syndrome depends on the number of intestinal contents in the newly created anatomical-physiological complex depending on the time of day. For proof of body, observing the stage, 30 patients underwent a modified esophagogastrosopic examination method, which was proposed by us – daily fibroesophagoendoscopy, as well as histological and histochemical studies to detect inflammatory changes in anastomosed loops of the small intestine. To determine the dependence of clinical manifestations of dumping syndrome on the number of intestinal pellets, all patients underwent intracavitary intestinal laser therapy with helium-neon laser ULF-01.

Results. When analyzing and comparing the data obtained during daily fibroesophagoendoscopy with the clinical manifestations of dumping syndrome of varying severity, it was found, that at different periods of the day the intensity of intestinal casting in anastomosed loops of the small intestine and clinical manifestations of the disease differ significantly. It was established, that in the morning hours, at all degrees of severity of dumping syndrome, there was a minimum number of pellets of intestinal contents in the newly created anatomical complex and, accordingly, there were minimal clinical manifestations of the disease. The study also showed that the increase in clinical symptoms in patients with dumping syndrome is clearly precisely in the daytime manifested.

Conclusions. The findings suggest that daily fibroesophagoendoscopy is a pathognomonic method for diagnosing dumping syndrome in gastric cancer patients after gastrectomy. The method made it possible to establish that the severity of clinical manifestations depends on the number of casts of intestinal content and the time of its exposure in the newly created anatomical complex. The clinical symptoms of dumping syndrome are most in the daytime pronounced. The method also made it possible to determine that the most effective time for laser therapy is the morning period.

References

1. Repin V.N., Repin M.V., Gudkov O.S. et al. *Aspekty diagnostiki i rekonstruktivno-vosstanovitel'noi khirurgii funktsional'nykh narushenii pishchevaritel'noi sistemy* [Aspects of Diagnosis and Reconstructive Surgery of Functional-Nal Disorders of the Digestive System]. *Permskii meditsinskii zhurnal*, 2016, vol. XXXIII, no. 4, pp. 33–42.
2. Velikolug K.A., Sizova Zh.M., Baranskaya E.K. *Rol' endoskopicheskikh issledovaniy v ekspertno-reabilitatsionnoi diagnostike bol'nykh i invalidov s operirovannym zheludkom* [The role of endoscopic examinations in the expert rehabilitation diagnosis of pain and disabled with operated stomach]. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 2012, no. 1, pp. 31–35.
3. Gasieva O.Yu., Embutnieks Yu.V., Berezina O.I., Bordin D.S. *Demping-sindrom: sovremenniy vzglyad na patogenez, diagnostiku i lechenie* [Dumping syndrome: a modern perspective on pathogenesis, diagnosis and treatment]. *Effektivnaya farmakoterapiya*, 2022, vol. 18(14), pp. 42–47.
4. Goncharik I.I., Zarya N.A. *Postgastrektomicheskii sindrom* [Postgastrectomy syndrome]. *Voennaya meditsina*, 2017, no. 4, pp. 2–6.
5. Grenkov G.I., Lud N.G., Medvedskii V.E., Val'shonok O.N. *Motorno-evakuatornaya funktsiya zheludochno-kishechnogo trakta u bol'nykh, perenesshikh operatsii na zheludke* [Motor-evacuation function of the gastrointestinal tract in patients undergoing gastric surgery]. *Novosti luchevoi diagnostiki*, 2000, no 1, pp. 12–14.
6. Zabrodin O.N., Strashnov V.I. *Neirodistroficheskii komponent patogeneza ostrogo posleoperatsionnogo pankreatita i ego preduprezhdenie s pomoshch'yu endural'noi anestezii* [Neurodystrophic component of the pathogenesis of acute postoperative pancreatitis and its prevention by endural anesthesia]. *Klinicheskaya farmakologiya*, 2018, vol. 16, no. 4, pp. 61–66.
7. Koryachkin V.A., Strashnov V.I. *Spinnomozgovaya i epidural'naya anesteziya: posobie dlya vrachei. 3-e izd., pererab. i dop.* [Cerebrospinal and epidural anesthesia: a manual for doctors, 3rd ed.]. St. Petersburg, 2000, 96 p.
8. Krivigina E.V., Zhigaev G.F., Ludupova E.Yu. *Endoskopiya v diagnostike i lechenii postgastrorezektsionnykh oslozhnenii* [Endoscopy in the diagnosis and treatment of post-gastroresection complications]. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*, 2010, no. 3(73), pp. 360–363.
9. Kurtseitov N.E. *Primenenie diafragmokruratomii po metodike A.G. Savinykh pri rekonstruktsii pishchevodno-kishechnogo anastomoza posle gastrektomii* [The use of diaphragmocrutomy according to the method of A.G. Savinykh in the reconstruction of food-water-intestinal anastomosis after gastrectomy]. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*, 2015, no. 2(102), pp. 21–24.
10. Loida Z., Gossrau R., Schibler T.H. *Enzyme Histochemistry: Laboratory manual*. Springer-Verlag, Berlin, 1979, 339 p. (Russ. ed.: *Gistokhimiya fermentov*. Moscow, Mir Publ., 1982, 272 p.).

11. Merkulov G.A. *Kurs patogistologicheskoi tekhniki. 5-e izd.* [Pathohistological technology course. 5th ed.]. Leningrad, Medicine Publ., 1969, 423 p.
12. Akimov V.P., Dvaladze L.G., Shubin A.V. et al. *Novyi vzglyad na patogenez demping-sindroma* [A New Look at the Pathogenesis of Dumping Syndrome]. *Vestnik khirurgii*, 2008, no. 4, pp. 37–38.
13. Baryshev A.G., Khachatur'yan N.V., Valyakis D.A. et al. *Otsenka funktsional'noi effektivnosti razlichnykh sposobov vosstanovleniya pishchevaritel'noi sistemy posle gastrektomii* [Evaluation of the functional effectiveness of various ways to restore the digestive system after gastrectomy]. *Innovatsionnaya meditsina Kubani*, 2016, no. 3, pp. 27–32.
14. Solenkova A.V., Lubnin Yu.A., Kononov N.A. et al. *Posleoperatsionnaya prodlennaya epidural'naya analgeziya pri spinal'nykh neirokhirurgicheskikh vmeshatel'stvakh* [Postoperative prolonged epidural analgesia in spinal neurosurgery]. *Anesteziologiya i reanimatologiya*, 2017, vol. 62(3), pp. 178–184.
15. Trofimov D.N., Igonin Yu.A., Dolgov I.Yu. *Oslozhneniya gastrektomii, sovremennye tendentsii v diagnostike i lechenii* [Complications of gastrectomy, current trends in diagnosis and treatment]. *Nizhegorodskii meditsinskii zhurnal*, 2006, no. 1, pp. 110–112.
16. Fedorov I.V. *Pozdnie oslozhneniya zheludochnoi khirurgii* [Late complications of gastric surgery]. *Moskovskii khirurgicheskii zhurnal*, 2015, no. 3(43), pp. 27–32.
17. Olekseenko V.V., Efetov S.V., Zakharov V.A. et al. *Funktsional'nye rezul'taty rekonstruktsii pishchevaritel'nogo trakta posle gastrektomii* [Functional outcomes of digestive tract reconstruction after gastrectomy]. *Khirurgiya*, 2017, no. 1, pp. 36–41. DOI: 10.17116 / hirurgia2017136-41.
18. Khomichuk A.L. *Dinamika kliniko-metabolicheskikh pokazatelei u bol'nykh posle gastrektomii v protsesse personalizirovannoi dietoterapii s vklucheniem enteral'nogo pitaniya* [Dynamics of Clinical and Metabolic Parameters in Patients after Gastrectomy during Personalized Dietary Therapy with Enteral Nutrition Inclusion]. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal*, 2013, no. 5, pp. 19–23.
19. Chaichenko T.V. *Postprandial'nyi gipoglikemicheskii sindrom* [Postprandial hypoglycemic syndrome]. *Oglyad literatury*, 2017, vol. 12, no. 2(1), pp. 273–278.
20. Berg P., McCallum R. *Dumping Syndrome: A Review of the Current Concepts of Pathophysiology, Diagnosis and Treatment*. *Digestive Diseases and Sciences*, 2016, vol. 61, iss. 1, pp. 11–18.
21. Chaves Destefani A.C., Pathophysiology G.Y. *Dignosis and Treatment of dumping syndrome and its relation to bariatric surgery*. *And. Bras. Cir. Dig.*, 2016, 29 Suppl., 1(Suppl), pp. 116–119.
22. Gudmundsson K., Johnsson F., Joelsson B. *The time pattern of gastroesophageal reflux*. *Scand J Gastroenterol.*, 1988, vol. 23, no.1, pp. 75–79.
23. Hirschowitz B.I., Curtiss L.E., Peters C.W., Poland H. *Demonstration of a new gastroscope, the fiberscope*. *Gastroenterology*, 1958, vol. 35(1), p. 50.
24. Micallef A., Richard-Berthe C., Huyghe J. *Esophagite de reflux. Resultates d'une enquete epidemiologique et endoscopique cher 679 patients realisee par 146 gastroenterologues de ville*. *Med. Chir. Digest.*, 1986, vol. 15, no. Spec., pp. 8–14.
25. Scarpellini E., Arts J., Karamanolis G. et al. *International consensus on the diagnosis and management of dumping syndrome*. *Nat. Rev. Endocrinol*, 2020, vol. 16(8), pp. 448–466.
26. Shibata C., Ueno T., Kakyou M. et al. *Results of reconstruction with jejuna pouch after gastrectomy: correlation with gastrointestinal motor activity*. *Dig. Surg.*, 2009, vol. 26, no. 3, pp. 177–186.
27. Van Beek, Emous M., LavilleM., Tack J. *Dumping syndrome after esophageal gastric or bariatric surgery: pathophysiology, diagnosis and management*. *Obesity reviews*, 2017, vol. 18, iss. 1, pp. 68–85.

YUVENALIY A. Igonin – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of General Surgery and Oncology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (yuvig54@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8548-5569>).

DMITRY O. Dolgov – Resident of the Oncology Specialty, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (ddolgov767@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8063-4745>).

OLEG Yu. Dolgov – Head of Oncology Department No. 4 (Oncoabdominal), Republican Clinical Oncology Dispensary, Russia, Cheboksary (oleg.dolgov.68@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0274-3652>).

Формат цитирования: Игонин Ю.А., Долгов Д.О., Долгов О.Ю. Динамика колебаний кишечного содержимого анастомозируемых петель тонкой кишки как маркер в диагностике демпинг-синдрома различной степени тяжести у больных раком желудка после гастрэктомии [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2023. – № 1. – С. 63–72. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/1/8>. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-1-63-72.

УДК 616.12-008.46
ББК 54.151

Т.С. СВЕКЛИНА, С.Н. КОЛЮБАЕВА, С.Б. ШУСТОВ,
А.Н. КУЧМИН, В.А. КОЗЛОВ, М.Б. НАГОРНЫЙ

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ, ОТВЕЧАЮЩИХ ЗА НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА У ЛИЦ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, фракция выброса, полиморфизм генов, сахарный диабет второго типа, нейрогуморальные механизмы.

Поиск генетических маркеров хронической сердечной недостаточности (ХСН), коморбидной с сахарным диабетом 2-го типа, является актуальной задачей.

Цель исследования: выявить генетические полиморфизмы, ассоциированные с нарушением нейрогуморальной регуляции, у пациентов с ХСН с сохранённой и низкой фракцией выброса и сахарным диабетом 2-го типа.

Материал и методы. У 167 пациентов (69,9±10,1 года) с сахарным диабетом 2-го типа, гипертонической болезнью, ХСН с сохранённой или низкой фракцией выброса и здоровых добровольцев исследовали полиморфизмы генов, ответственных за нейрогуморальные механизмы развития ХСН.

Результаты и обсуждение. Полиморфизмы гена ангиотензина, ангиотензинпревращающего фермента, рецепторов ангиотензина 1 и 2 не вовлечены в формирование ХСН у больных сахарным диабетом 2-го типа. В контрольной группе полиморфизм rs1403543 GA выявлен у 90,48% обследованных, у пациентов с ХСН с сохранённой фракцией выброса и сахарным диабетом 2-го типа в 20% случаев встречались GA и AA варианты, в группе ХСН с низкой фракцией выброса AA полиморфизм обнаружен у 53,85% обследованных. Возможно, что они в формировании ХСН у больных с сахарным диабетом 2-го типа не принимают участия либо оказывают защитное действие. Полиморфизм GNB: 825 C>T rs5443 обнаружен от 53,33 до 61,9% обследованных во всех группах. Полиморфизм rs1799998 не ассоциируется с развитием ХСН. Полиморфизм rs2070744 ассоциируется с развитием ХСН с сохранённой фракцией выброса, но не с ХСН с низкой фракцией выброса. У больных с ХСН с сохранённой фракцией выброса чаще встречался полиморфизм NOS3: 894 G>T rs1799983 в гетеро- и гомозиготном варианте (статистически незначимо).

Выводы. ХСН с сохранённой фракцией выброса и ХСН с низкой фракцией выброса у больных сахарным диабетом 2-го типа ассоциируются с разными полиморфизмами и имеют различающийся патогенез. Полиморфизм гена AGTR2 rs1403543 у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ХСН с сохранённой фракцией выброса встречается реже, чем в группе контроля. Полиморфизм гена GNB rs5443 у пациентов с ХСН с сохранённой фракцией выброса и ХСН с низкой фракцией выброса наблюдается значительно реже, чем в группе контроля. Полиморфизм гена NOS3 rs2070744 у пациентов с ХСН с сохранённой фракцией выброса встречается значительно чаще, чем в группе контроля и у больных с ХСН с низкой фракцией выброса.

Введение. Сердечная недостаточность с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохранённой фракцией выброса (ХСН-сФВ) представляет собой клинический синдром, при котором у пациентов появляются признаки сердечной недостаточности (СН) в результате высокого давления наполнения левого желудочка (ЛЖ), несмотря на нормальную фракцию выброса (ФВ) ЛЖ ($\geq 50\%$) [15]. Растущая распространённость заболевания и клиническая инертность стимулировали переосмысление патофизиологии ХСН-сФВ. В отличие от ХСН с низкой фракцией выброса (ХСН-нФВ) ХСН-сФВ имеет отчётливые клинические фенотипы, одним из которых является сахарный диабет 2-го типа (СД2).

Помимо макрососудистых осложнений СД2 в последнее десятилетие повышенное внимание уделяется прямому влиянию СД2 на миокард [11]. На молекулярном уровне у пациентов с СД2, сочетанным с ХСН-сФВ, наблюдаются повышенная плотность Т-трубочек в кардиомиоцитах и меньшее отложение коллагена по сравнению с таковыми при ХСН-нФВ. Пациенты с СД2 и ХСН-сФВ также имеют нарушение диастолического гомеостаза кальция, включая снижение активности Ca^{2+} -АТФазы сарко/эндоплазматического ретикулума, что предполагает другой патофизиологический процесс, нежели при ХСН-сФВ без СД2 [8]. Кроме того, СД2 приводит к ХСН за счёт увеличения реабсорбции натрия в почечных канальцах и увеличения объёма плазмы [13]. Перепроизводство альдостерона при СД2 и ожирении происходит двумя путями: 1) активация ренин-ангиотензиновой системы стимулирует секрецию альдостерона корой надпочечников и адипоцитами; 2) лептин напрямую стимулирует клетки коры надпочечников [7]. Натрийуретические пептиды снижают уровень альдостерона, но при СД2 и ожирении наблюдается повышенная активность неприлизина, что ограничивает их влияние на снижение секреции альдостерона [18]. Это подтверждает одну из теорий развития ХСН (преимущественно с низкой ФВ) – активация нейрогормональной системы, включая ренин-ангиотензин-альдостероновую (РААС) и симпатoadреналовую. Задействование данных систем у больных с СД2 вызывает фиброз и апоптоз миокарда напрямую или через каскад сигнальных посредников (ангиотензин II (АТII), ренин и альдостерон). АТII, возникающий в сердечной мышце под действием тканевой РААС, увеличивает проницаемость эндотелия артерий, регулирует процессы апоптоза, стимулирует митогены и факторы роста, участвующие в ремоделировании ЛЖ, активирует выработку цитокинов и прочих нейрогормонов (альдостерона, вазопрессина, эндотелина) [2]. Учитывая все эти механизмы, поиск маркеров ХСН-сФВ на фоне СД2, включая генетические, является актуальной задачей.

Цель исследования – выявить генетические полиморфизмы, ассоциированные с нарушением нейрогуморальной регуляции, у пациентов с ХСН-сФВ и СД2.

Материал и методы. В исследование было включено 200 пациентов (средний возраст $69,9 \pm 10,1$ года). В исследуемую группу включали пациентов с ожирением 1-2-й степеней, СД2, гипертонической болезнью и наличием одышки как одной из основных жалоб при сердечной недостаточности. Для выявления лиц с ХСН-сФВ всем пациентам была выполнена эхокардиография для определения ФВ и наличия диастолической дисфункции (ДД). Если у пациента отсутствовала ДД по данным эхокардиографии, выполнялся диастолический стресс-тест. Кроме того, у всех больных определялся N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). В окончательный анализ включались пациенты с NT-proBNP выше 125 пг/мл, положительным диастолическим стресс-тестом и/или ДД по данным трансторакальной эхокардиографии. В исследование не включались пациенты с клапанной патологией, кардиомиопатиями, болезнями накопления, онкологическими, инфекционными и заболеваниями дыхательной системы, фибрилляцией предсердий, синдромом обструктивного апноэ сна, а также с острыми состояниями, включая инфаркт миокарда. В итоговый анализ вошли три группы: пациенты с ХСН-сФВ и СД2 (52 человека), пациенты с ХСН-нФВ и СД2 (49 человек), пациенты без ХСН и СД2 – контрольная группа (66 человек). Перед включением в исследование все пациенты подписывали добровольное информированное согласие.

В работе изучали полиморфизмы генов (ОНП, SNP) методом ПЦР в режиме реального времени и проводили сравнительный анализ полученных результатов. Кроме того, частоту встречаемости аллелей риска в генах лиц контрольной группы сравнивали с частотой встречаемости этого показателя у лиц европейской популяции по данным литературы [3]. Полиморфизмы генов выявляли с применением наборов фирмы ДНК-технология (Россия). ДНК выделяли из образцов цельной крови по методике фирмы-производителя, чистоту и концентрацию выделенной ДНК контролировали на спектрофотометре Nanodrop2000C (Thermoscientific, США), амплификацию ДНК осуществляли в амплификаторе ДТ-прайм 5 (ДНК-технология, Россия).

Статистическая обработка результатов производилась с помощью онлайн-калькуляторов Харди Вайнберга для двух аллелей¹, точный критерий Фишера и критерий χ^2 с поправкой Йейтса². Оценку отношения шансов осуществляли с помощью онлайн-калькулятора³. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Оценку соответствия распределений генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди–Вайнберга осуществляли с помощью критерия χ^2 с поправкой Йейтса.

Результаты исследования. Полученные данные частот исследуемых полиморфизмов генов у больных ХСН с СД2 представлены в таблице. У обследованных нами пациентов контрольной группы полиморфизм гена *ADD1 rs4961* встречался только в гетерозиготном варианте с частотой 4,75%, тогда как у больных с ХСН-сФВ частота его обнаружения составила по 30,77% как в гетеро-, так и гомозиготном варианте. Тем не менее различия частот с группой контроля, несмотря на высокое отношение шансов (таблица), статистически незначимы (χ^2 с поправкой Йейтса = 0,0). В группе больных ХСН-нФВ полиморфизм гена *ADD1 rs4961* обнаружен только в гетерозиготном варианте, как и в группе контроля, однако без статистически значимого различия частот. Различия частот между группами ХСН-сФВ и ХСН-нФВ статистически значимы с отношением шансов 32,0 ($\chi^2 = 1,238$).

Результаты исследования полиморфизмов генов у больных ХСН и СД2

Название гена: полиморфизм	Исследуемая группа	Частота распределения генотипов, %				ОШ	ДИ	P =
		без аллеля «риска»	с аллелями «риска»					
			гомозиготный	гетерозиготный	гомозиготный			
<i>ADD1: 1378 G>T rs4961</i>	контрольная (n = 66)	95,24	4,75	0,00	4,75	10,0*	1,026–97,505	0,070
	ХСН-сФВ (n = 50)	38,46	30,77	30,77	61,54	0,313**	0,066–1,472	0,266
	ХСН-нФВ, (n = 47)	66,67	33,30	0,00	33,3	32,0***	3,214–318,633	0,002
<i>AGT: 521 C>T rs4762</i>	контрольная (n = 66)	100,00	0,00	0,00	0,00	3,077	0,253–37,485	0,326
	ХСН-сФВ (n = 50)	86,67	13,33	0,00	13,33	1,667	0,095–29,183	0,760
	ХСН-нФВ, (n = 47)	100,00	0,00	0,00	0,00	1,846	0,148–23,071	0,529

¹ <https://www.easycalculation.com/health/hardy-weinberg-equilibrium-calculator.php>

² <https://medstatistic.ru/calculators/calchi.html>

³ <https://medstatistic.ru/calculators/calcodds.html>

Окончание таблицы

Название гена: полиморфизм	Исследуемая группа	Частота распределения генотипов, %				ОШ	ДИ	P =
		без аллеля «риска»	с аллелями «риска»					
		гомозиготный	гетерозиготный	гомозиготный	Σ гомо- и гетерозиготных			
AGT: 704 T>C rs699	контрольная (n = 66)	38,10	4,76	57,14	61,90	1,692	0,399–7,127	0,720
	ХСН-сФВ (n = 50)	26,67	60,0	13,33	73,33	0,718	0,177–2,916	0,917
	ХСН-нФВ, (n = 47)	46,15	23,08	30,77	53,85	2,357	0,485–11,452	0,498
AGTR1: 1166 A>C rs5186	контрольная (n = 66)	95,24	4,76	0,00	4,76	7,273	0,721–73,383	0,167
	ХСН-сФВ (n = 50)	73,33	20,0	6,67	26,67	1,677	0,095–29,183	0,158
	ХСН-нФВ, (n = 47)	92,31	7,69	0,00	7,69	4,364	0,421–45,259	0,417
AGTR2: 1675 G>A rs1403543	контрольная (n = 66)	9,52	90,48	0,00	90,48	0,026	0,004–0,181	0,001
	ХСН-сФВ (n = 50)	80,00	6,67	13,33	20,00	0,123	0,020–0,758	0,043
	ХСН-нФВ, (n = 47)	46,15	0,00	53,85	53,85	0,214	0,040–1,139	0,214
ACE: I>D rs1799752	контрольная (n = 66)	26,67	60,00	13,33	73,33	0,764	0,253–2,037	0,844
	ХСН-сФВ (n = 50)	32,26	48,39	19,35	67,74	0,955	0,303–3,009	0,831
	ХСН-нФВ, (n = 47)	27,59	62,07	10,34	72,41	0,800	0,264–2,425	0,911
GNB: 825 C>T rs5443	контрольная (n = 66)	4,76	95,24	0,00	95,24	0,057	0,006–0,542	0,011
	ХСН-сФВ (n = 50)	46,67	53,33	0,00	53,33	0,058	0,006–0,573	0,014
	ХСН-нФВ, (n = 47)	46,15	38,46	15,38	53,85	0,980	0,221–4,344	0,725
YP11B2: -344 C>T rs1799998	контрольная (n = 66)	38,10	52,38	9,52	61,90	0,703	0,184–2,695	0,864
	ХСН-сФВ (n = 50)	46,67	13,33	40,00	53,33	0,985	0,237–4,085	0,733
	ХСН-нФВ, (n = 47)	38,46	15,38	46,15	61,54	0,714	0,158–3,231	1,000
NOS3: -786 T>C rs2070744	контрольная (n = 66)	63,46	0,00	36,54	36,54	9,032	2,973–27,437	0,001
	ХСН-сФВ (n = 50)	16,13	38,71	45,16	83,97	0,640	0,227–1,800	0,553
	ХСН-нФВ, (n = 47)	73,08	0,00	26,92	26,92	14,144	3,881–51,333	0,001
NOS3: 894 G>T rs1799983	контрольная (n = 66)	95,24	4,76	0,00	4,76	10,000	1,026–97,505	0,07
	ХСН-сФВ (n = 50)	66,67	20,00	13,33	33,33	1,538	0,088–26,823	0,692
	ХСН-нФВ, (n = 47)	100,0	0,00	0,00	0,00	6,500	0,598–60,161	0,072

Примечания. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; жирным шрифтом выделен статистически значимый результат; здесь и далее: * – контрольная группа по отношению к группе ХСН-сФВ; ** – контрольная группа по отношению к группе ХСН-нФВ; *** – группа ХСН-сФВ по отношению к группе ХСН-нФВ.

Полиморфизм гена ангиотензиногена *AGT: 521 C>T rs4762* не обнаружен ни в контрольной группе, ни в группе ХСН-нФВ. В то же время у 13,33% больных с сохранённой ФВ он выявлен в гетерозиготном варианте, но различия статистически незначимы.

Полиморфизм гена ангиотензиногена *AGT: 704 T>C rs699* у всех обследованных лиц встречался практически с аутентичной частотой, но в контрольной группе гомозиготный вариант в 12 раз чаще, чем гетерозиготный. У больных с сохранённой ФВ в 4,5 раза чаще обнаружена гетерозиготная форма, а в группе ХСН-нФВ гетеро- и гомозиготные формы полиморфизма встречались почти с одинаковой частотой.

Полиморфизм гена рецептора ангиотензина 1 *AGTR1: 1166 A>C rs5186* чаще встречался в группе ХСН-сФВ как в гомо-, так и гетерозиготной форме в 5,6 и 3,5 раза чаще по сравнению с таковым в группе контроля и ХСН-нФВ соответственно, но различия статистически незначимы. Полиморфизм гена рецептора ангиотензина 2 *AGTR2: 1675 G>A rs1403543* с большой частотой выявлен в контрольной группе, но не у больных с ХСН-сФВ. Несмотря на статистическое различие с высокой значимостью, отношение шансов между группами контроля и ХСН-сФВ – 0,026. У больных с ХСН-нФВ полиморфизм *rs1403543* выявлен в гомозиготном варианте с частотой 53,85% ($\chi^2 = 2,157$) и статистически значимым различием частот, но также с малым значением отношения шансов.

Полиморфизм гена ангиотензин превращающего энзима *ACE: I>D rs1799752* во всех трех группах встречался одинаково часто. Поэтому статистических различий между группами нет.

Полиморфизм гена субъединицы $\beta 3$ гуаниннуклеотидсвязывающего белка *825 C > T rs5443* в гетерозиготном варианте обнаружен у пациентов контрольной группы – 95,24% ($\chi^2 = 6,631$ и $\chi^2 = 6,073$ по отношению к таковым в группах ХСН-сФВ и ХСН-нФВ соответственно). Различия статистически значимы, но отношение шансов низкое. Сумма частот гетеро- и гомозиготных вариантов этого полиморфизма в группах ХСН-сФВ и ХСН-нФВ аутентична.

Частота встречаемости вариантного гена цитохрома *CYP11B2: -344 C>T rs1799998* в контрольной группе и у больных с низкой ФВ одинаковая, но в контрольной группе в 3,4 раза чаще полиморфизм *rs1799998* обнаруживался в гетерозиготном варианте, тогда как в группе ХСН-нФВ, напротив, в 4,9 раза чаще встречался гомозиготный вариант. При этом статистические различия между группами незначимы.

Полиморфизм синтазы оксида азота *NOS3: -786 T>C s2070744* в 2,3 раза чаще обнаруживался у больных с сохранённой ФВ, чем в группе контроля (отношение шансов 9,032), и в 3,1 раза чаще (отношение шансов 14,144), чем у больных с низкой фракцией. При этом и в контрольной группе, и в группе ХСН-нФВ он встречался только в гомозиготной форме, тогда как в группе ХСН-сФВ соотношение полиморфных вариантов частот гетеро- и гомозигот – 1,0:1,17, т.е. практически одинаковое.

Полиморфизм синтазы оксида азота *NOS3: 894 G>T rs1799983* обнаружен только у 4,76% пациентов контрольной группы и не выявлен в группе ХСН-нФВ, тогда как у больных группы ХСН-сФВ он выявлен у 33,33% с примерно одинаковой частотой гетеро- и гомозиготных вариантов. Однако, несмотря на высокие значения отношения шансов, статистически значимых различий нет.

Обсуждение. Популяционная частота полиморфизма *G1378T (Gly460Trp)* гена альфа-аддуцина *ADD1 (Gly460Trp)* составляет 20–25%. Полиморфный

вариант белка *Gly460Trp*, реабсорбирующего Na^+ и K^+ через мембрану эпителия почек белка-переносчика альфа-аддуцина, более активен, чем исходная форма, поэтому эта мутация сопровождается задержкой Na^+ и K^+ в организме с развитием Na^+ -зависимой ГБ [6]. У жителей севера Бельгии частота GT варианта составила 34,6%, а TT – 6,2% [16]. Как видим, частота полиморфизма *rs4961* у обследованных нами больных значительно отличается от данных литературы. В группе с ХСН-сФВ частота гетерозиготного варианта в пять раз выше, чем у жителей севера Бельгии. Возможно, что задержка Na^+ , вызванная полиморфизмом *rs4961*, может приводить к задержке воды, а также Na^+ -зависимой гипертрофии кардиомиоцитов [17] и гладких мышц сосудов [20], что может формировать ХСН.

Судя по полученным нами данным, полиморфизмы гена ангиотензина, ангиотензинпревращающего фермента и рецепторов ангиотензина 1 и 2 не вовлечены в процесс формирования ХСН у больных СД2. Тем не менее у больных СД2 контрольной группы полиморфный аллель *rs1403543 GA* встречался у 90,48% обследованных, тогда как у пациентов с ХСН-сФВ и СД2 в 20% случаев встречались и GA, и AA варианты, а в группе ХСН-нФВ обнаружен только AA полиморфизм у 53,85% обследованных. Исходя из полученного результата, можно предполагать, что в формировании ХСН у больных с СД2 эта группа полиморфизмов либо совсем не принимает участия, либо оказывает защитное действие, предупреждая развитие ХСН. Но при обследовании 70 здоровых лиц и 63 пациентов с заболеванием периферических сосудов (атеросклероз) генотип *AGT rs699 TT* был достоверно связан с плазменной концентрацией глюкозы натощак ($p = 0,023$) и липопротеинов высокой плотности ($p = 0,020$). У носителей генотипа *AGTR1 rs5186 CC* были обнаружены более высокие уровни липопротеинов низкой плотности ($p = 0,034$) и триглицеридов ($p = 0,007$) [12]. В другом исследовании ХСН была обнаружена у 73 пациентов из 160, а полиморфизм *rs699* оказался тесно связан с риском развития ХСН и летального исхода [10]. Метаанализ шести публикаций случай-контроль, охвативший 842 больных и контрольную группу из 1054 человек, выявил повышенный риск сердечной недостаточности у европеоидов с полиморфизмом *rs699* [5]. При этом публикаций о связи полиморфизма *AGTR2: 1675 G>A rs1403543* с риском развития ХСН в базе pubmed найти не удалось. Метаанализ 250 работ позволил выявить связь полиморфизма *rs1799752* аллель *D* с риском развития ХСН и ряда других заболеваний (гипертонии, преэклампсии, инфаркта головного мозга, диабетической нефропатии, энцефалопатии, астмы, тяжелой гипогликемии при диабете, рака желудка (у европеоидов)). При этом аллель *I* обеспечивал улучшенную выносливость, спортивные результаты и аэробную способность, но увеличивал риск плоскоклеточного рака полости рта и обструктивного апноэ во сне у гипертоников [9]. Таким образом, в настоящее время мы имеем набор противоречивых фактов о роли полиморфизмов генов, контролирующих ренин-ангиотензиновую систему, в развитии ХСН, включая больных с СД2.

Полиморфизм *GNB: 825 C>T rs5443* усиливает внутриклеточную передачу сигнала через G-белки. При исследовании 170 человек с постинфарктным кардиосклерозом у 47% пациентов выявлен полиморфизм *rs5443* в гетерозиготном варианте, 11 из 170 пациентов были гомозиготны по генотипу T. В течение 3 лет у пациентов, гомозиготных по T-аллелю, наблюдались увеличение конечного диастолического объема левого желудочка (на 6%, $p < 0,05$) и снижение величины фракции выброса левого желудочка (на 11%, $p < 0,05$) [14]. При этом есть

мнение, что ассоциация полиморфизма *C825T* гена *GNB3* с гипертрофией левого желудочка является популяционно-специфической [1].

По результатам метаанализа 12 исследований (5466 человек) было обнаружено, что полиморфизм *CYP11B2 rs1799998* достоверно связан с эссенциальной артериальной гипертензией и ХСН [19]. В нашем исследовании эта связь также прослеживается у пациентов с СД2 вне зависимости от отсутствия или наличия ХСН, поскольку этот полиморфизм обнаружен от 53,33 до 61,9% обследованных во всех трех группах. Очевидно, что полиморфизм *rs1799998* не ассоциируется с развитием ни ХСН-сФВ, ни ХСН-нФВ.

При обследовании 110 пациентов (51 человек с ХСН-сФВ гипертонического происхождения, 32 – с ХСН-нФВ ишемической этиологии и 27 с дилатационной кардиомиопатией) было значительно больше гетерозигот с полиморфизмом *NOS3: -786 T>C rs2070744* [4]. Однако в нашем исследовании, по сравнению с группой контроля, гетерозиготы встречались только в группе пациентов с ХСН-сФВ (38,71%, отношение шансов 9,032), а дикий генотип встречался только у 16,13% обследованных. В контрольной группе и группе ХСН-нФВ он обнаруживался только в гомозиготном варианте у 36,54% и 26,92% пациентов соответственно. Таким образом, можно утверждать, что полиморфизм *rs2070744* ассоциируется с развитием ХСН-сФВ, но не ХСН-нФВ у больных с СД2. Также у больных с ХСН-сФВ чаще встречался полиморфизм *NOS3: 894 G>T rs1799983* как в гетеро-, так и гомозиготном варианте, но различия статистически незначимы.

Полученные нами данные позволяют сделать вывод, что ХСН с сохранённой фракцией выброса и ХСН со сниженной фракцией выброса у больных с СД2 ассоциируются с разными генетическими полиморфизмами, а следовательно, имеют различающиеся патогенетические механизмы.

Выводы:

- 1) полиморфизм гена *AGTR2: 1675 G>A rs1403543* у пациентов с СД2 и ХСН-сФВ встречается значительно реже, чем в группе контроля;
- 2) полиморфизм гена *GNB: 825 C>T rs5443* у пациентов с ХСН-сФВ и ХСН-нФВ встречается значительно реже, чем в группе контроля;
- 3) полиморфизм гена *NOS3: -786 T>C rs2070744* у пациентов с ХСН-сФВ встречается значительно чаще, чем в группе контроля и у больных с ХСН-нФВ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело источника финансирования.

Литература

1. Арутюнян Л.В. Перспективы использования полиморфизма генов для определения прогноза и тактики лечения больных артериальной гипертензией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2020. 24 с.
2. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: новая теория старого заболевания? // Сердечная недостаточность. 2000. Т. 1, № 4, С. 135–138.
3. Ašić A., Salazar R., Storm N. et al. Population study of thrombophilic markers and pharmacogenetic markers of warfarin prevalence in Bosnia and Herzegovina. *Croat. Med. J.*, 2019, vol. 60, no. 3, pp. 212–220. DOI: 10.3325/cmj.2019.60.212.
4. Bielecka-Dabrowa A., Sakowicz A., Misztal M. et al. Differences in biochemical and genetic biomarkers in patients with heart failure of various etiologies. *Int. J. Cardiol.*, 2016, no. 221, pp. 1073–1080. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.07.150.
5. Chen S., Zhang L., Wang H.W. et al. The M235T polymorphism in the angiotensinogen gene and heart failure: a meta-analysis. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.*, 2014, vol. 15, no. 2, pp. 190–195. DOI: 10.1177/1470320312465455.

6. Cusi D., Barlassina C., Azzani T. et al. Polymorphisms of alpha-adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension. *Lancet*, 1997, vol. 349, no. 9062, pp. 1353–1357. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)01029-5.
7. Faulkner J.L., Bruder-Nascimento T., Belin de Chantemele E.J. The regulation of aldosterone secretion by leptin: implications in obesity-related cardiovascular disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2018, no. 27, pp. 63–69. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000384.
8. Frisk M., Le C., Shen X. et al. Etiology-Dependent Impairment of Diastolic Cardiomyocyte Calcium Homeostasis in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2021, no. 77, pp. 405–419. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.044.
9. Gard P.R. Implications of the angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism in health and disease: a snapshot review. *Int J Mol Epidemiol Genet.*, 2010, vol. 1, no. 2, pp. 145–157.
10. Imen T., Grissa M.H., Boubaker H. et al. AGT M235T polymorphism and heart failure in a cohort of Tunisian population: diagnostic and prognostic value. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2015, vol. 8, no. 9, pp. 16346–16351.
11. Jia G., Hill M.A., Sowers J.R. Diabetic Cardiomyopathy: an Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity. *Circ. Res.*, 2018, no. 122, pp. 624–638. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311586.
12. Junusbekov Y., Bayoglu B., Cengiz M. et al. AGT rs699 and AGTR1 rs5186 gene variants are associated with cardiovascular-related phenotypes in atherosclerotic peripheral arterial obstructive disease. *Ir. J. Med. Sci.*, 2020, vol. 189, no. 3, pp. 885–894. DOI: 10.1007/s11845-019-02166-6.
13. Obokata M., Reddy Y.N.V., Pislaru S.V. et al. Evidence Supporting. *Circulation.*, 2017, no. 136, pp. 6–19. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807.
14. Pyvovar S.M., Rudyk Yu.S., Lozyk T.V., Galchinska V.Yu. Polymorphism of c825t (rs5443) g-protein b3-subunit gene and the long-term prognosis for patients with heart failure. *Світ медицини та біології*, 2019, vol. 15, no. 1 (67), pp. 88–3.
15. Reddy Y.N., Borlaug B.A. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Curr Probl Cardiol.*, 2016, vol. 41, no. 4, pp. 145–188. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2015.12.002.
16. Seidlerová J., Staessen J.A., Bochud M. et al. Arterial properties in relation to genetic variations in the adducin subunits in a white population. *Am. J. Hypertens.*, 2009, vol. 22, no. 1, pp. 21–26. DOI: 10.1038/ajh.2008.261.
17. Wakabayashi S., Hisamitsu T., Nakamura T.Y. Regulation of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger in health and disease. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2013, no. 61, pp. 68–76. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2013.02.007.
18. Wang T.J., Larson M.G., Levy D. et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation.*, 2004, vol. 109, no. 5, pp. 594–600. DOI: 10.1161/01.CIR.0000112582.16683.EA.
19. Wang X., Li Y., Li Q. A comprehensive meta-analysis on relationship between CYP11B2 rs1799998 polymorphism and atrial fibrillation. *J. Electrocardiol.*, 2019, no. 52, pp. 101–105. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2018.11.009.
20. Wu S., Song T., Zhou S. et al. Involvement of Na⁺/H⁺ exchanger 1 in advanced glycation end products-induced proliferation of vascular smooth muscle cell. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2008, vol. 375, no. 3, pp. 384–389. DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.08.008.

СВЕКЛИНА ТАТЬЯНА СЕРГЕЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Россия, Санкт-Петербург (Sveklinats@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9546-7049>).

КОЛЮБАЕВА СВЕТЛАНА НИКОЛАЕВНА – доктор биологических наук, старший научный сотрудник отдела медико-биологических исследований Научно-исследовательского центра, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Россия, Санкт-Петербург (ksnwma@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2441-9394>).

ШУСТОВ СЕРГЕЙ БОРИСОВИЧ – доктор медицинских наук, профессор 1-й кафедры терапии (усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Россия, Санкт-Петербург (sbs5555@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9075-8274>).

КУЧМИН АЛЕКСЕЙ НИКОЛАЕВИЧ – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова (kuchmin.63@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2888-9625>).

КОЗЛОВ ВАДИМ АВЕНИРОВИЧ – доктор биологических наук, кандидат медицинских наук, профессор кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (pooh12@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7488-1240>).

НАГОРНЫЙ МИХАИЛ БОРИСОВИЧ – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Россия, Санкт-Петербург (ilikedm@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5542-0948>).

Tatiana S. SVEKLINA, Svetlana N. KOLYUBAEVA, Sergey B. SHUSTOV,
Alexey N. KUCHMIN, Vadim A. KOZLOV, Mikhail B. NAGORNY

**POLYMORPHISM OF GENES RESPONSIBLE
FOR NEUROHUMORAL MECHANISMS OF DEVELOPMENT
OF CHRONIC HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION
IN PERSONS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

Key words: chronic heart failure, ejection fraction, gene polymorphism, type II diabetes mellitus, neurohumoral mechanisms.

The search for genetic markers of chronic heart failure (CHF), comorbid with type II diabetes mellitus, is an urgent task.

The study aim was to identify genetic polymorphisms associated with impaired neurohumoral regulation in patients with CHF with preserved and low ejection fraction and type II diabetes mellitus.

Material and methods. Polymorphisms of genes responsible for neurohumoral mechanisms of CHF development were studied in 167 patients (69.9±10.1 years) with type II diabetes mellitus, hypertension, CHF with preserved or low ejection fraction, and healthy volunteers.

Results and discussion. The angiotensin gene, angiotensin-converting enzyme, angiotensin 1 and 2 receptors polymorphisms are not involved in the CHF formation in patients with type II diabetes mellitus. In the control group, rs1403543 GA polymorphism was found in 90.48% of the examined, in patients with CHF with preserved ejection fraction and type II diabetes mellitus, GA and AA variants were found in 20% of cases, in the CHF group with a low ejection fraction AA polymorphism was found in 53.85% of the examined. It is possible they do not participate in the formation of CHF in patients with type II diabetes mellitus, or have a protective effect. The gene GNB: 825 C > T rs5443 polymorphism was detected from 53.33 to 61.9% of the examined in all groups. rs1799998 polymorphism is not associated with the development of CHF. The rs2070744 polymorphism is associated with the development of CHF with a preserved ejection fraction, but not CHF with a low ejection fraction, in patients with type II diabetes mellitus. The gene NOS3: 894 G > T rs1799983 in heterozygous and homozygous variants polymorphism was more common in patients with CHF with preserved ejection fraction (statistically insignificant).

Conclusions. CHF with a preserved ejection fraction and CHF with a low ejection fraction in patients with type II diabetes mellitus are associated with different polymorphisms and have different pathogenesis. The gene AGTR2 polymorphism rs1403543 in patients with type II diabetes mellitus and CHF with preserved ejection fraction occurs less frequently than in the control group. The gene GNB polymorphism rs5443 in patients with CHF with a preserved ejection fraction and CHF with a low ejection fraction occurs much less frequently than in the control group. The gene NOS3 polymorphism rs2070744 in patients with CHF with a preserved ejection fraction occurs significantly more often than in the control group and in patients with CHF with a low ejection fraction.

References

1. Arutyunyan L.V. *Perspektivy ispol'zovaniya polimorfizma genov dlya opredeleniya prognoza i taktiki lecheniya bol'nykh arterial'noy gipertenziyey: avtoref. dis. ... kand. med. nauk.* [Prospects for the use of gene polymorphism to determine the prognosis and tactics of treatment of patients with arterial hypertension. Abstract of Cand. Diss.]. Moscow, 2020, 24 p.
2. Belenkov Yu.N., Ageev F.T., Mareev V.Yu. *Neirogormony i tsitokiny pri serdechnoi nedostatochnosti: novaya teoriya starogo zbolevaniya?* [Neurohormones and cytokines in heart failure: a new theory for old diseases?]. *Serdechnaya nedostatochnost'*, 2000, vol. 1, no. 4, pp. 135–138.
3. Ašić A., Salazar R., Storm N. et al. Population study of thrombophilic markers and pharmacogenetic markers of warfarin prevalence in Bosnia and Herzegovina. *Croat. Med. J.*, 2019, vol. 60, no. 3, pp. 212–220. DOI: 10.3325/cmj.2019.60.212.
4. Bielecka-Dabrowa A., Sakowicz A., Misztal M. et al. Differences in biochemical and genetic biomarkers in patients with heart failure of various etiologies. *Int. J. Cardiol.*, 2016, no. 221, pp. 1073–1080. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.07.150.
5. Chen S., Zhang L., Wang H.W. et al. The M235T polymorphism in the angiotensinogen gene and heart failure: a meta-analysis. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.*, 2014, vol. 15, no. 2, pp. 190–195. DOI: 10.1177/1470320312465455.
6. Cusi D., Barlassina C., Azzani T. et al. Polymorphisms of alpha-adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension. *Lancet*, 1997, vol. 349, no. 9062, pp. 1353–1357. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)01029-5.

7. Faulkner J.L., Bruder-Nascimento T., Belin de Chantemele E.J. The regulation of aldosterone secretion by leptin: implications in obesity-related cardiovascular disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2018, no. 27, pp. 63–69. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000384.
8. Frisk M., Le C., Shen X. et al. Etiology-Dependent Impairment of Diastolic Cardiomyocyte Calcium Homeostasis in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2021, no. 77, pp. 405–419. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.044.
9. Gard P.R. Implications of the angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism in health and disease: a snapshot review. *Int J Mol Epidemiol Genet.*, 2010, vol. 1, no. 2, pp. 145–157.
10. Imen T., Grissa M.H., Boubaker H. et al. AGT M235T polymorphism and heart failure in a cohort of Tunisian population: diagnostic and prognostic value. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2015, vol. 8, no. 9, pp. 16346–16351.
11. Jia G., Hill M.A., Sowers J.R. Diabetic Cardiomyopathy: an Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity. *Circ. Res.*, 2018, no. 122, pp. 624–638. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311586.
12. Junusbekov Y., Bayoglu B., Cengiz M. et al. AGT rs699 and AGTR1 rs5186 gene variants are associated with cardiovascular-related phenotypes in atherosclerotic peripheral arterial obstructive disease. *Ir. J. Med. Sci.*, 2020, vol. 189, no. 3, pp. 885–894. DOI: 10.1007/s11845-019-02166-6.
13. Obokata M., Reddy Y.N.V., Pislaru S.V. et al. Evidence Supporting. *Circulation.*, 2017, no. 136, pp. 6–19. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807.
14. Pyvovar S.M., Rudyk Yu.S., Lozyk T.V., Galchinska V.Yu. Polymorphism of c825t (rs5443) g-protein β_3 -subunit gene and the long-term prognosis for patients with heart failure. *Світ медицини та біології*, 2019, vol. 15, no. 1 (67), pp. 88–3.
15. Reddy Y.N., Borlaug B.A. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Curr Probl Cardiol.*, 2016, vol. 41, no. 4, pp. 145–188. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2015.12.002.
16. Seidlerová J., Staessen J.A., Bochud M. et al. Arterial properties in relation to genetic variations in the adducin subunits in a white population. *Am. J. Hypertens.*, 2009, vol. 22, no. 1, pp. 21–26. DOI: 10.1038/ajh.2008.261.
17. Wakabayashi S., Hisamitsu T., Nakamura T.Y. Regulation of the cardiac Na^+/H^+ exchanger in health and disease. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2013, no. 61, pp. 68–76. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2013.02.007.
18. Wang T.J., Larson M.G., Levy D. et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation.*, 2004, vol. 109, no. 5, pp. 594–600. DOI: 10.1161/01.CIR.0000112582.16683.EA.
19. Wang X., Li Y., Li Q. A comprehensive meta-analysis on relationship between CYP11B2 rs1799998 polymorphism and atrial fibrillation. *J. Electrocardiol.*, 2019, no. 52, pp. 101–105. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2018.11.009.
20. Wu S., Song T., Zhou S. et al. Involvement of Na^+/H^+ exchanger 1 in advanced glycation end products-induced proliferation of vascular smooth muscle cell. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2008, vol. 375, no. 3, pp. 384–389. DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.08.008.

TATIANA S. SVEKLINA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Internal Diseases Propedeutics Department, S.M. Kirov Military Medical Academy, Russia, St. Petersburg (Sveklinat@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9546-7049>).

SVETLANA N. KOLYUBAEVA – Doctor of Biological Sciences, Senior Researcher, Department of Biomedical Research, Research Center, S.M. Kirov Military Medical Academy, Russia, St. Petersburg (ksnwma@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2441-9394>).

SERGEY B. SHUSTOV – Doctor of Medical Sciences, Professor, 1st Department of Therapy (Advanced Medical Training), S.M. Kirov Military Medical Academy, Russia, St. Petersburg (sbs5555@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9075-8274>).

ALEXEY N. KUCHMIN – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Propedeutics of Internal Diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, Russia, St. Petersburg (kuchmin.63@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2888-9625>).

VADIM A. KOZLOV – Doctor of Biological Sciences, Candidate of Medical Sciences, Professor, Department of Medical Biology with a course of Microbiology and Virology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (pooh12@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7488-1240>).

MIKHAIL B. NAGORNY – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Internal Diseases Propedeutics Department, S.M. Kirov Military Medical Academy, Russia, St. Petersburg (iikedm@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5542-0948>).

Формат цитирования: Свеклина Т.С., Колубаева С.Н., Шустов С.Б., Кучмин А.Н., Козлов В.А., Нагорный М.Б. Полиморфизм генов, отвечающих за нейрогуморальные механизмы развития хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у лиц с сахарным диабетом 2-го типа [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2023. – № 1. – С. 73–82. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/1/9>. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-1-73-82.

В.С. ГОРДОВА, Е.А. ГРИГОРЬЕВА, В.Е. СЕРГЕЕВА,
Н.В. СМЕРНОВА, П.Б. КАРЫШЕВ

ИЗМЕНЕНИЕ ГИСТАМИНОВОГО СТАТУСА ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОНЦЕНТРАЦИИ КРЕМНИЯ В ПИТЬЕВОЙ ВОДЕ

Ключевые слова: кремний, аморфный диоксид кремния, печень, селезенка, семенники, гистамин, биогенные амины.

Приведены результаты исследования гистаминового статуса внутренних органов джунгарских хомячков при поступлении с питьевой водой кремния.

Целью исследования являлась оценка гистаминового статуса печени, селезенки и семенников джунгарских хомячков при поступлении в организм кремния с питьевой водой в течение трех месяцев в различных концентрациях.

Материал и методы. Хомячки содержались в виварии на стандартном рационе со свободным доступом к питьевой воде в течение трех месяцев. Хомячки контрольной группы ($n = 3$) получали питьевую бутилированную воду, хомячки подопытных групп – бутилированную воду с добавлением девятиводного метасиликата натрия в концентрации 10 мг/л в пересчете на кремний (первая подопытная группа, $n = 3$) и 20 мг/л в пересчете на кремний (вторая подопытная группа, $n = 3$). Для выявления и количественной оценки гистамина в криостатных срезах печени, селезенки и семенников использовали люминесцентно-гистохимический метод Кросса. Также были проведены общий анализ крови и анализ крови на содержание глюкозы и холестерина.

Результаты и их обсуждение. Общий анализ крови хомячков, получавших питьевую воду с различной концентрацией кремния, не отразил влияния поступления микроэлемента в организм, в то время как в зависимости от концентрации кремния в воде средний уровень глюкозы в крови имел тенденцию к повышению, а уровень холестерина – к снижению. Полученные результаты не противоречат нашим предыдущим исследованиям.

Показано, что концентрация в питьевой воде кремния 10 мг/л незаметно отражается на гистаминовом статусе таких органов, как печень, селезенка и семенники: статистически значимо возрастает только интенсивность люминесценции гистамина в макрофагах красной пульпы. При поступлении в организм с питьевой водой кремния в концентрации 20 мг/л гистаминовый статус органов меняется более заметно, в реакцию «включаются» клетки, окружающие центральные вены печени, и интерстициальные гистаминсодержащие клетки семенников, что визуально отражается на люминесцентной морфологии исследованных органов.

Выводы. Поступление кремния в концентрации 10 мг/л и 20 мг/л в течение трех месяцев отражается на гистаминовом статусе печени, селезенки и семенников джунгарских хомячков, при этом показатели общего анализа крови не изменяются.

Актуальность. Воздействие различных соединений кремния в последнее десятилетие резко возросло, также растет обеспокоенность по поводу их потенциального воздействия на здоровье [9, 16, 17, 19]. Известно, что вдыхание мелкодисперсных частиц кремния приводит к развитию силикоза легких [14, 15]. Однако данных о системном воздействии кремния, в том числе при поступлении соединений кремния с питьевой водой, в настоящий момент недостаточно. Также мало данных об их влиянии на биоаминный состав различных внутренних органов. Так, например, при поиске статей с использованием ключевых слов «silica» и «histamine» на сайте PubMed было найдено 214 результатов, при этом

22 опубликовано за последние пять лет. Ни одна из них не касалась нейромедиаторных биогенных аминов в органах и тканях, что еще раз подтверждает малоизученность данного вопроса.

Вопрос о том, насколько люминесцентно-гистохимический анализ содержания в тканях гистамина в эксперименте, моделирующем ежедневное поступление кремния в организм с питьевой водой, поможет в понимании адапционных процессов, десять лет назад был для авторов данной статьи дискуссионным, однако многолетние эксперименты подтвердили, что в биоаминной адаптации к кремнию этот диамин является «ведущим». Так, через два месяца при поступлении с питьевой бутилированной водой кремния в концентрации 10 мг/л в пересчете на кремний из «классической люминесцентно-гистохимической триады школы профессора Гордон» [10], а именно: гистамин, серотонин, катехоловые амины – статистическую значимость различий средних величин показало относительное содержание гистамина в лимфоидных узелках селезенки, а также абсолютное увеличение интенсивности люминесценции данного биоамин в подслизистых агрегированных узелках тонкой кишки и в клетках на кортико-медуллярной границе тимуса [3]. Кроме того, девятимесячные эксперименты также подтвердили, что в люминесцирующих гранулосодержащих клетках лимфоидных органов и в клетках собственной пластинки слизистой кишечных ворсинок интенсивность люминесценции гистамина у крыс, получавших с питьевой водой кремний, изменяется куда более выражено, чем таковая для катехоловых аминов и серотонина [4]. Повторные эксперименты, проведенные на мышах, показали, во-первых, что у мышей, получавших с питьевой водой кремний в течение трех месяцев, увеличивается относительная люминесценция гистамина как в лимфоидных узелках, так и в красной пульпе селезенки, при этом наблюдается тенденция к снижению абсолютных показателей. Если сравнивать данные по интенсивности люминесценции в печени и селезенке гистамина у мышей с этими же показателями, полученными для крыс, можно заметить, что наблюдаемые изменения в некоторой степени сходны. Кроме того, самое ценное, что нам удалось сделать, – это воспроизвести эксперимент, который был проведен с разницей в три года и в котором также наблюдалось изменение биоаминного статуса люминесцирующих гранулосодержащих клеток в лимфоидных узелках тонкой кишки, что подтверждает системное и универсальное действие кремния на двух видах лабораторных грызунов. В течение многих лет мы использовали для экспериментов концентрацию кремния, равную 10 мг/л в пересчете на кремний, что было обусловлено многолетней апробированной методикой и порогом содержания кремния в воде согласно нормативным документам. Однако с марта 2021 г. действие СанПиН 2.1.4.1116-02 прекратилось, и в настоящее время содержание в питьевой воде кремния регламентируется документом СанПиН 2.1.3684-21. Концентрация кремния рассчитывается в зависимости от жесткости воды и составляет при жесткости до 2,5 мг-экв/л – 25 мг/л; при жесткости более 2,5 мг-экв/л – 20 мг/л [6]. Это значит, что порог предельно допустимой концентрации кремния в воде питьевой систем централизованного, в том числе горячего, и нецентрализованного водоснабжения, воде подземных и поверхностных водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования, воде плавательных бассейнов, аквапарков вырос вдвое. В связи с этим интересно, во-первых, посмотреть на характер изменения гистаминового статуса другого вида лабораторных животных и, во-вторых, выяснить, будет ли реакция гистаминсодержащих структур одинакова на поступление кремния в различной концентрации.

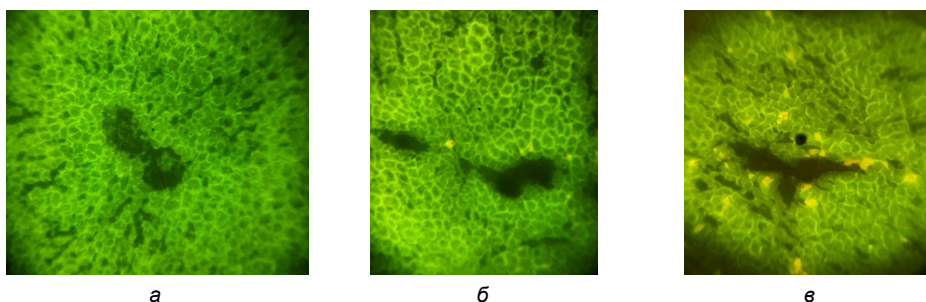
Цель исследования – оценка гистаминового статуса печени, селезенки и семенников джунгарских хомяков при поступлении в организм кремния с питьевой водой в течение трех месяцев в различных концентрациях.

Материалы и методы исследования. В качестве объекта исследования были выбраны джунгарские хомяки (*Phodopus sungorus*) [11]. Животные были разделены на три группы: первая опытная группа ($n = 3$) получала бутилированную воду с добавлением девятиводного метасиликата натрия (10 мг/л в пересчете на кремний); вторая опытная группа ($n = 3$) получала бутилированную воду с добавлением девятиводного метасиликата натрия в пересчете на кремний (20 мг/л в пересчете на кремний); контрольная группа ($n = 3$) получала бутилированную воду без добавления кремния. Хомяки находились в свободном доступе к воде и корму, получали питьевую воду *ad libitum* в течение трех месяцев. Накануне перед выведением из эксперимента у хомяков натошак забирали кровь, общий анализ крови был проведен в лаборатории казенного унитарного предприятия Чувашской Республики «Агро-Инновации» (г. Чебоксары), а анализ крови на содержание в ней глюкозы и холестерина проводили экспресс-методом с помощью многофункционального глюкометра «Speed Guc» и прибором для измерения уровня глюкозы в крови Contur TS, соответственно.

Из эксперимента животных выводили путем декапитации. Извлекали селезенку, печень, семенники, органы замораживали в криостате, затем готовили срезы толщиной 10 мкм. Для определения тканевого содержания гистамина использовали люминесцентно-гистохимический метод Кросса, Эвена, Роста (Cross, Ewen, Rost, 1971) по отработанной методике [2]. Люминесцирующие производные гистамина изучали под микроскопом ЛЮМАМ-4 (СССР) при длине возбуждающего света 360 нм (светофильтр № 7 с длиной волны эмиссионного свечения 515 нм) с установленной для идентификации и количественного выражения уровня гистамина в содержащих его структурах насадкой ФМЭЛ-1А (выходное напряжение 900 В). Показания снимались с ЖК-дисплея мультиметра (модель DT-830B) при постоянном напряжении 200 В – условных единицах флуоресценции (у.е.).

Для интенсивности люминесценции гистамина в содержащих их клетках определяли среднее арифметическое значение. В каждой изучаемой морфофункциональной зоне (печеночные дольки, лимфоидные узелки селезенки, извитые канальцы семенников) измеряли интенсивность люминесценции диамина в двадцати клетках из этой зоны в пяти случайных полях зрения сначала для каждого животного, затем для каждой группы [4]. Полученные данные представлены в виде $M \pm m$, где M – средняя, m – стандартная ошибка средней.

Результаты исследования и их обсуждение. Люминесцентно-гистохимическое исследование обнаружило в селезенке, печени и семенниках лабораторных хомяков люминесцирующие гранулосодержащие клетки (ЛГК). В печени ЛГК располагались вокруг центральных вен, между печеночными балками, между печеночными дольками. Нами обнаружены некоторые видовые отличия люминесцентной морфологии исследуемых органов. Так, у хомяков, в отличие от крыс, наблюдается появление люминесцирующих гранулосодержащих клеток между дольками, что позволяет видеть дольку более очерченной. У хомяков контрольной группы визуально ЛГК имели малые размеры, слабое желтое или желто-зеленое свечение. С увеличением концентрации кремния визуально возрастает яркость свечения ЛГК, при этом же возрастает количество ЛГК в поле зрения. У хомяков второй опытной группы наблюдалась тенденция к организации междольковых и параваскулярных ЛГК в группы по несколько клеток, при этом клетки имели выраженное ярко-желтое свечение или ярко-желтое свечение с небольшим оранжевым оттенком (рисунок).



а

б

в

Печень хомяка контрольной группы (а);
печень хомяка, получавшего в течение трех месяцев кремний
с питьевой водой в концентрации 10 мг/л (б);
печень хомяка, получавшего в течение трех месяцев кремний
с питьевой водой в концентрации 20 мг/л (в).

Метод Кросса. Микроскоп ЛЮМАМ-1. Об. 40. Ок. 10.

На фоне слабо люминесцирующих печеночных балок видны просветы центральных вен, вокруг которых располагаются гистаминсодержащие клетки ярко-желтого свечения.

Данные, иллюстрирующие интенсивность люминесценции гистамина в печени хомяков, представлены в табл. 1.

Таблица 1

**Интенсивность люминесценции гистамина (ИЛГ) в клетках печени
в зависимости от концентрации кремния в питьевой воде, усл. ед.**

Структуры печени	Группы животных		
	контроль	опыт (10 мг)	опыт (20 мг)
Стенка центральной вены	37,06±1,37	37±1,49	31,71±1,47
ЛГК вокруг центральной вены	55,11±2,09	50,73±1,98	57,68±2,65
МКО ЛГК вокруг центральной вены	42,17±1,72	40,53±1,50	40,42±1,47
Относительная ИЛГ	0,76±0,01	0,80±0,01	0,71±0,01*
ЛГК между печеночными балками	57,84±3,05	55,04±1,83	51,95±2,80
МКО ЛГК между печеночными балками	44,88±2,02	42,57±1,08	43,62±2,31
Относительная ИЛГ	0,78±0,01	0,77±0,01	0,84±0,01
ЛГК между печеночными дольками	57,8±2,63	54,5±2,42	56,56±3,12
МКО ЛГК между печеночными дольками	41,2±1,70	41,12±1,70	39,27±1,56
Относительная ИЛГ	0,72±0,01	0,75±0,01	0,72±0,01
Гепатоциты	39,25±1,05	38,32±0,90	36,70±1,02

Примечание. * – статистически значимые различия средних величин, $p < 0,05$. МКО ЛГК – микроокружение люминесцирующих гранулярных клеток.

Несмотря на то, что абсолютные значения интенсивности люминесценции гистамина не показали статистической значимости средних различий, можно проследить некоторые тенденции к изменению гистаминового статуса печени. Анализ данных, представленных в табл. 1, показал, что имеется тенденция к снижению интенсивности люминесценции гистамина в ЛГК, между печеночными балками и в гепатоцитах. Что интересно, статистически значимо ($p < 0,05$) меняется относительное содержание гистамина.

Люминесцентная морфология селезенки хомяков мало чем отличается от таковой у лабораторных крыс [11], однако обращают на себя внимание расширенные по сравнению с таковыми у крыс маргинальные синусы. Визуально селезенка хомяков, получавших кремний в концентрации 10 мг/л, не отличается от селезенки хомяков контрольной группы, в то время как в красной пульпе селезенки хомяков, получавших кремний в концентрации 20 мг/л, макрофаги светятся ярче по сравнению с таковыми в контрольной группе. Измерение

интенсивности люминесценции гистамина показывает, что реакция красной и белой пульпы селезенки хомяков на поступление с питьевой водой кремния неодинакова (табл. 2).

Таблица 2

Интенсивность люминесценции гистамина (ИЛГ) в клетках селезенки в зависимости от концентрации кремния в питьевой воде, усл. ед.

Структуры селезенки	Группы животных		
	контроль	опыт (10 мг)	опыт (20 мг)
ЛГК внутри лимфоидных узелков	32,59±1,54	32,03±1,09	31,63±1,36
МКО ЛГК внутри лимфоидных узелков	25,69±1,22	25,57±0,77	26,20±0,96
Относительная ИЛГ	0,79±0,02	0,80±0,01	0,86±0,04
ЛГК красной пульпы	37,93±1,02	44,38±1,09*	45,61±1,27*
МКО ЛГК красной пульпы	29,80±0,83	33,58±0,91	35,01±0,89
Относительная ИЛГ	0,79±0,01	0,76±0,01	0,78±0,01

Примечание. * – статистически значимые различия средних величин, $p < 0,05$. МКО ЛГК – микроокружение люминесцирующих гранулярных клеток.

Так, в белой пульпе имеется тенденция к увеличению относительного содержания гистамина, в то время как в красной пульпе хорошо прослеживается возрастание интенсивности люминесценции гистамина как в ЛГК красной пульпы, так и в их микроокружении, и эти данные сходны с реакцией селезенки крыс при поступлении кремния в течение девяти месяцев с питьевой водой [4]. То есть, с одной стороны, видны четкие видовые особенности (отличаются от мышей), а с другой стороны, можно заключить, что повышение концентрации кремния приводит к сходному эффекту (по сравнению с крысами) за более короткие сроки.

Люминесцентная морфология семенников позволяет выявить на общем серо-зеленоватом фоне люминесцирующие извитые каналцы округлой или слегка овальной формы, в которых хорошо различим темный просвет каналцев. Базальный и адлюминальный отделы каналцев визуалью не отличаются по свечению, которое можно охарактеризовать как слабое однородное серо-зеленоватое. Между извитыми каналцами (соответствует интерстициальной соединительной ткани, в которой находятся клетки Лейдига, тучные клетки, макрофаги) обнаруживаются скопления полигональных, яркого лимонно-желтого свечения клеток, содержащих гранулы различной величины. Визуально отмечается увеличение интенсивности свечения этих клеток у хомяков, получавших с питьевой водой кремний, по сравнению с аналогом у животных контрольной группы. При этом у хомяков, получавших кремний в концентрации 20 мг/л, яркость свечения более выражена, чем у тех, которые получали с питьевой водой 10 мг/л кремния. Отмеченная нами особенность полностью подтвердилась при замере интенсивности люминесценции гистамина в структурах семенников (табл. 3).

Данные табл. 3 свидетельствуют, что гистаминовый статус сперматогенного эпителия не зависит от того, сколько кремния поступает в организм. Эта структура, чутко реагирующая на световой день [11], максимально защищена гематотестикулярным барьером, чего, судя по данным табл. 3, не представляется возможным сказать об интерстициальных клетках. Конечно, метод Кросса не позволяет однозначно дифференцировать в скоплении люминесцирующих клеток тучные клетки, клетки Лейдига и макрофаги, но в данном случае важным является не столько источник гистамина, сколько сам факт повышения интенсивности люминесценции этого биогенного амина в микроокружении содержащих его клеток. Так, имеются сведения о том, что увеличение синтеза гистамина тучными клетками в семенниках способствует, во-первых, индукции

фиброзных процессов в интерстициальной соединительной ткани [20]. Кроме того, известно, что гистамин угнетает стероидогенез в клетках Лейдига, на которых имеются рецепторы к гистамину [13, 18].

Таблица 3

Интенсивность люминесценции гистамина (ИЛГ) в клетках семенника в зависимости от концентрации кремния в питьевой воде, усл. ед.

Структуры семенников	Группы животных		
	контроль	опыт (10 мг)	опыт (20 мг)
ЛГК между канальцами	30,26±0,78	27,65±0,48	34,73±1,11*
МКО ЛГК между канальцами	22,14±0,50	20,26±0,54	25,31±0,64*
Относительная ИЛГ	0,74±0,01	0,73±0,02	0,74±0,01
Отдел сперматогенного эпителия	базальный	22,13±0,33	23,55±0,34
	адлюминальный	23,03±0,28	21,64±0,20

Примечание. * – статистически значимые различия средних величин, $p < 0,05$. МКО ЛГК – микроокружение люминесцирующих гранулярных клеток.

Результаты общего анализа крови хомяков показали, что поступление с питьевой водой кремния в выбранных нами концентрации и сроках воздействия не приводит к каким-либо однозначным и однонаправленным изменениям по ряду показателей, а именно по таким, как абсолютное количество лейкоцитов, количество лимфоцитов (абсолютное и относительное), содержание смеси моноцитов, эозинофилов, базофилов и незрелых клеток (абсолютное и относительное), количество гранулоцитов (абсолютное и относительное), абсолютное количество эритроцитов, показатели гемоглобина, гематокрита, средний объем эритроцита, среднее содержание гемоглобина в эритроците, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, абсолютное количество тромбоцитов, средний объем тромбоцита, показатель гетерогенности тромбоцита, тромботокрит, коэффициент больших тромбоцитов. То есть ни по одному из двадцати параметров общего анализа крови нельзя сделать вывод о том, что поступление кремния как-то отражается на составе периферической крови.

Мы уже предпринимали попытку зафиксировать изменения в общем анализе периферической крови в сходном эксперименте на лабораторных крысах, которые получали в течение двух месяцев бутилированную воду с добавлением девятиводного натрия метасиликата в концентрации 10 мг/л в пересчете на кремний. Приготовленные мазки периферической крови крыс окрашивали по методу Романовского–Гимзы, подсчитывали общую лейкоцитарную формулу, проводили морфометрию нейтрофилов. Результаты показали, что при такой длительности эксперимента и при такой концентрации кремния в питьевой воде лейкоцитарная формула периферической крови крыс не отражает воздействия [7]. Другой наш эксперимент, с внутривенным введением девятиводного метасиликата натрия крысам в дозе 5 мг/кг, показал существенное изменение лейкоцитарной формулы периферической крови в зависимости от времени, прошедшего с момента введения. Количество базофилов, эозинофилов и мегакариоцитов не претерпевало статистически значимых изменений по сравнению с контролем вне зависимости от срока взятия крови. В среднем относительное количество лимфоцитов составляло 57% в контрольной пробе, далее снижалось и составляло 35%, 22%, 14%, 35% для сроков 1, 2, 3, 4 ч соответственно. Доля палочкоядерных нейтрофилов в среднем составляла в контроле 4% и впоследствии 53%, 12%, 59%, 18% для сроков 1, 2, 3, 4 ч соответственно. Доля сегментоядерных нейтрофилов в среднем составляла в контроле 22% и 3%, 49%, 15%, 40% для сроков 1, 2, 3, 4 ч

соответственно. Такие острые изменения лейкоцитарной формулы, на наш взгляд, были обусловлены прежде всего не столько концентрацией кремния, сколько путем его поступления в организм [8]. В пользу этого свидетельствует и такое наше наблюдение, что морфологическая картина печени крыс, получавших с питьевой водой кремний в концентрации 10 мг/л в течение 9 месяцев [5], визуалью сопоставима с таковой у крыс, получавших наночастицы кремния внутривенно [1]. Кроме того, мы наблюдали снижение интенсивности люминесценции гистамина в гепатоцитах крыс после поступления кремния в концентрации 10 мг/л в течение девяти месяцев [12], и такая же тенденция обнаруживается в эксперименте на хомяках при увеличении концентрации кремния в воде, и результат виден на меньшем сроке воздействия. Это показывает, что присутствует кумулятивный эффект, кроме того, вероятно, существует некая «критическая точка», на высоте которой наблюдается срыв адаптации организма к поступлению биоусвояемого кремния.

Среднее значение концентрации глюкозы в крови хомяков составило для контрольной группы 4,23 ммоль/л; для хомяков, получавших кремний в концентрации 10 мг/л, – 8,55 ммоль/л; для хомяков, получавших кремний в концентрации 20 мг/л, – 5,06 ммоль/л. При этом среднее содержание холестерина в крови хомяков составило 3,54 ммоль/л, 3,40 ммоль/л и 3,23 ммоль/л соответственно. Эти данные не противоречат результатам, полученным С.П. Сапожниковым более двадцати лет назад в экспериментах на лабораторных крысах [4]. Кроме того, обращает на себя внимание соотношение компонентов гистамина – глюкоза – холестерин, которое может быть интересно исследователям в области патофизиологии.

Выводы. Проведенное нами исследование в очередной раз показало, что при поступлении с питьевой водой кремния наблюдается системная реакция организма на тканевом уровне – происходит изменение гистаминового статуса трех органов из трех разных систем (лимфоидной, пищеварительной, репродуктивной). При этом имеет значение концентрация кремния в питьевой воде – при концентрации 20 мг/л у хомяков наблюдаются более выраженные изменения люминесцентной морфологии печени, селезенки и семенников, чем при концентрации 10 мг/л. Выявленные изменения гистаминового статуса внутренних органов лабораторных животных при неизменных показателях общего анализа крови только заостряют вопросы об адаптационных реакциях к поступлению с питьевой водой кремния и о необходимости регуляции ежедневного поступления в организм биоусвояемого кремния.

Литература

1. Влияние наночастиц диоксида кремния на морфологию внутренних органов у крыс при пероральном введении / Н.В. Зайцева, М.А. Землянова, В.Н. Звездин и др. // Анализ риска здоровью. 2016. № 4. С. 80–94. DOI: 10.21668/health.risk/2016.4.10.
2. Гистаминсодержащие клетки лимфоидных органов лабораторных грызунов в эксперименте / В.С. Гордова, В.Е. Сергеева, А.И. Коршунова и др. // Вестник новых медицинских технологий. 2018. Т. 25. № 3. С. 107–115.
3. Гордова В.С., Сергеева В.Е., Карышев П.Б. Гистаминсодержащие структуры лимфоидных органов лабораторных крыс при длительном поступлении кремния с питьевой водой // Наука и инновации – 2013: материалы Междунар. научной школы (7–12 июля 2013 г.). Йошкар-Ола: Поволжский государственный технологический университет, 2013. С. 159–164.
4. Гордова В.С., Сергеева В.Е., Сапожников С.П. Морфологическая адаптация внутренних органов к поступлению в организм водорастворимого соединения кремния. Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2021. 208 с.
5. Григорьева Е.А. Морфологические особенности печени при воздействии водорастворимого соединения кремния // Медицинский академический журнал. 2016. Т. 16. № 4. С. 71–72.

6. О гигиеническом нормировании соединений кремния в питьевой воде (обзор литературы) / Ю.А. Рахманин, Н.А. Егорова, Р.И. Михайлова и др. // Гигиена и санитария. 2021. Т. 100, № 10. С. 1077–1083.

7. Салмина А.Э. Характеристика нейтрофилов при поступлении в организм водорастворимого кремния // Медицинская Весна-2015: сборник материалов Всерос. науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов с междунар. участием (г. Москва, 19 мая 2015 г.). М.: Изд-во Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, 2015. С. 455.

8. Салмина А.Э., Гордова В.С. Характеристика периферической крови крыс при внутривенном введении водорастворимого соединения кремния // Сборник тезисов XI Междунар. (XX Всерос.) Пироговской медицинской конф. студентов и молодых ученых (г. Москва, 19 марта 2016). М.: Изд-во ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России, 2016. С. 239–240.

9. Сапожников С.П., Гордова В.С., Сергеева В.Е., Козлов В.А. Соединения кремния и атерогенез (обзор) // Микроэлементы в медицине. 2022. Т. 23. № 1. С. 4–13.

10. Сергеева В.Е., Гордова В.С., Гордон Д.С. Люминесцентная гистохимия биогенных аминов в морфофункциональном состоянии органов и тканей в эксперименте (научно-исторический обзор) // Acta medica Eurasica. 2017. № 3. С. 30–49.

11. Суров А.В., Феоктистова Н.Ю. Биология мохноногих хомячков и их использование в лабораторной практике // Биомедицина. 2006. № 2. С. 52–70.

12. Эозинофилы как возможные регуляторы уровня гистамина в печени крыс / С.С. Смирнова, Е.А. Григорьева, В.А. Голенкова и др. // Морфология в теории и практике: материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 95-летию со дня рождения д-ра мед. наук, профессора Дины Семеновны Гордон (г. Чебоксары, 22 ноября 2017 г.). Чебоксары: Изд-во Чуваш. унта, 2017. С. 221–223.

13. Abiuso A.M., Berensztein E., Pagotto R.M., Pereyra E.N. et al. H4 histamine receptors inhibit steroidogenesis and proliferation in Leydig cells. *The Journal of endocrinology*, 2014, vol. 223, no. 3, pp. 241–253.

14. Jumat M.I., Hayati F., Syed Abdul Rahim S.S., Saupin S. et al. Occupational lung disease: A narrative review of lung conditions from the workplace. *Ann Med Surg (Lond)*, 2021, vol. 64, e102245.

15. Leung C.C., Yu I.T., Chen W. Silicosis. *Lancet*, 2012, vol. 379, no. 9830, pp. 2008–2018.

16. Li X., Li Y., Lv S., Xu H. et al. Long-term respiratory exposure to amorphous silica nanoparticles promoted systemic inflammation and progression of fibrosis in a susceptible mouse model. *Chemosphere*, 2022, vol. 300, e134633.

17. Liu J.Y., Sayes C.M. A toxicological profile of silica nanoparticles. *Toxicol Res (Camb)*, 2022, vol. 11, no. 4, pp. 565–582.

18. Mondillo C., Falus A., Pignataro O., Pap E. Prolonged histamine deficiency in histidine decarboxylase gene knockout mice affects Leydig cell function. *Journal of andrology*, 2007, vol. 28, no. 1, pp. 86–91.

19. Murugadoss S., Lison D., Godderis L., Van Den Brule S. et al. Toxicology of silica nanoparticles: an update. *Arch Toxicol*, 2017, vol. 91, no. 9, pp. 2967–3010.

20. Safina F., Tanaka S., Inagaki M., Tsuboi K. et al. Expression of L-histidine decarboxylase in mouse male germ cells. *J Biol Chem*, 2002, vol. 277, no. 16, pp. 14211–14215.

ГОРДОВА ВАЛЕНТИНА СЕРГЕЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фундаментальной медицины медицинского института, Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, Россия, Калининград (crataegi@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5109-9862>).

ГРИГОРЬЕВА ЕВГЕНИЯ АЛЕКСАНДРОВНА – аспирантка кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (shgrev@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3626-2750>).

СЕРГЕЕВА ВАЛЕНТИНА ЕФРЕМОВНА – доктор биологических наук, профессор кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (kafedra-biology@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3471-5226>).

СМИРНОВА НАДЕЖДА ВЛАДИМИРОВНА – кандидат биологических наук, заведующая кафедрой медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (nadyas05@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7346-6301>).

КАРЫШЕВ ПАВЕЛ БОРИСОВИЧ – лаборант кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (pkarmol@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7703-8889>).

Valentina S. GORDOVA, Evgeniia A. GRIGOREVA,
Valentina E. SERGEEVA, Nadezhda V. SMIRNOVA, Pavel B. KARYSHEV

CHANGES IN THE HISTAMINE STATUS OF THE INTERNAL ORGANS OF LABORATORY ANIMALS DEPENDING ON THE SILICON CONCENTRATION IN DRINKING WATER

Key words: *silicon, amorphous silicon dioxide, liver, spleen, testes, histamine, biogenic amines.*

The results of a study of the histamine status of the internal organs of Djungarian hamsters when silicon was taken with drinking water are presented.

The aim of the study was to assess the histamine status of the liver, spleen and testicles of Djungarian hamsters when silicon was ingested with drinking water for three months at various concentrations.

Material and methods. The hamsters were kept in the vivarium on a standard diet with free access to drinking water for three months. Hamsters of the control group ($n = 3$) received bottled drinking water, hamsters of the experimental groups received the same bottled water with the addition of sodium metasilicate 9-hydrate at a concentration of 10 mg/l in terms of silicon (the first experimental group, $n = 3$) and 20 mg/l in terms of silicon (the second experimental group, $n = 3$). To detect and quantify histamine in organs and tissues in cryostat sections of the liver, spleen and testicles, the fluorescent-histochemical Cross method was used. A general blood test and a blood test for glucose and cholesterol were also performed.

Results and their discussion. A general blood test of hamsters that received drinking water with different concentrations of silicon did not reflect the effect of microelement intake into the organism, while, depending on the concentration of silicon in water, the average blood glucose level tended to increase, and the cholesterol level tended to decrease. The obtained results do not contradict our previous studies in that direction.

It has been shown that the concentration of silicon in drinking water from 10 mg/l hardly noticeably affects the histamine status of such organs as the liver, spleen and testes: only the intensity of histamine luminescence in macrophages of the red pulp increases statistically significantly. When silicon enters the body with drinking water at a concentration of 20 mg/l, the histamine status of organs changes more noticeably, the cells surrounding the central veins and the interstitial histamine-containing testes cells are "involved" into the reaction, which is visually reflected in the luminescent morphology of the investigated organs.

Conclusions. The intake of silicon at a concentration of 10 mg/l and 20 mg/l for three months affects the histamine status of the liver, spleen and testes of Djungarian hamsters, while the indicators of the general blood test do not change.

References

1. Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A., Zvezdin V.N. et al. *Vliyanie nanochastits dioksida kremniya na morfologiyu vnutrennikh organov u krysa pri peroral'nom vvedenii* [Influence of silicon dioxide nanoparticles on the morphology of internal organs in rats after oral administration]. *Analiz riska zdorov'yu*, 2016, no. 4, pp. 80–94. DOI: 10.21668/health.risk/2016.4.10.
2. Gordova V.S., Sergeeva V.E., Korshunova A.I. et al. *Gistaminsoderzhashchie kletki limfoidnykh organov laboratornykh gryzunov v eksperimente* [Histamine containing cells of lymphoid organs of laboratory rodents in experiment]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii*, 2018, vol. 25, no. 3, pp. 107–115.
3. Gordova V.S., Sergeeva V.E., Karyshev P.B. *Gistaminsoderzhashchie struktury limfoidnykh organov laboratornykh krysa pri dlitel'nom postuplenii kremniya s pit'evoi vodoi* [Histamine-Containing Structures of Lymphoid Organs of Laboratory Rats with Long-Term Silicon Intake with Drinking Water]. In: *Materialy Mezhdunarodnoi nauchnoi shkoly «Nauka i innovatsii – 2013» ISS «SI-2013» 7-12 iyulya 2013 g.* [Proc. of Int. Sci. School "Science and Innovation – 2013"]. Yoshkar-Ola, 2013, pp. 159–164.
4. Gordova V.S., Sergeeva V.E., Sapozhnikov S.P. *Morfologicheskaya adaptatsiya vnutrennikh organov k postupleniyu v organizm vodorastvorimogo soedineniya kremniya* [Morphological adaptation of internal organs to intake of a water-soluble compound silicon]. *Cheboksary*, 2021, 208 p.
5. Grigor'eva E.A. *Morfologicheskie osobennosti pecheni pri vozdeistvii vodorastvorimogo soedineniya kremniya* [Morphological features of the liver when exposed to a water-soluble silicon compound]. *Meditsinskii akademicheskii zhurnal*, 2016, vol. 16, no. 4, pp. 71–72.
6. Rakhmanin Yu.A., Egorova N.A., Mihaylova R.I. et al. *O gigiyenicheskom normirovanii soedineniy kremniya v pit'evoi vode (obzor literatury)* [On the hygienic rating of silicon compounds in drinking water (literature review)]. *Gigiena i sanitariya*, 2021, vol. 100, no. 10, pp. 1077–1083.
7. Salmina A.E. *Kharakteristika neitrofilov pri postuplenii v organizm vodorastvorimogo kremniya* [Characteristics of neutrophils upon intake of water-soluble silicon]. In: *Sbornik materialov Vseros. nauch.-*

prakt. konf. molodykh uchenykh i studentov s mezhdunar. uchastiem «Meditsinskaya Vesna-2015». (g. Moskva, 19 maya 2015 g) [Proc. of Russ. Sci. and Pract. Conf. "Medical Spring-2015"]. Moscow, 2015, p. 455.

8. Salmina A.E., Gordova V.S. *Kharakteristika perifericheskoi krovi kryis pri vnutri-vennom vvedenii vodorastvorimogo soedineniya kremniya* [Characteristics of the peripheral blood of rats with intravenous administration of a water-soluble silicon compound]. In: *Sbornik tezisov XI Mezhdunar. (XX Vseros.) Pirogovskoi meditsinskoi konf. studentov i molodykh uchenykh (Moskva, 19 marta 2016)* [Proc. of 11th Int. (10th Russ.) Pirogov Medical Conf. of Students and Young Scientists. Moscow, 2016, pp. 239–240.

9. Sapozhnikov S.P., Gordova V.S., Sergeeva V.E., Kozlov V.A. *Coedineniya kremniya i ateros-genez (obzor)* [Silicon chemicals and atherogenesis (a review)]. *Mikroelementy v medicine*, 2022, vol. 23, no. 1, pp. 4–13.

10. Sergeeva V.E., Gordova V.S., Gordon D.S. *Lyuminesstsentnaya gistokhimiya biogenykh aminov v morfo-funktsional'nom sostoyanii organov i tkanei v eksperimente (nauchno-istoricheskii obzor)* [Luminescent histochemistry of biogenic amines in morphofunctional status of organs and tissues in experiment (scientific and historical overview)]. *Acta medica Eurasica*, 2017, no. 3, pp. 30–49.

11. Surov A.V., Feoktistova N.Yu. *Biologiya mokhnonogikh khomyachkov i ikh ispol'zovanie v laboratornoi praktike* [Biology of legged hamsters and their use in laboratory practice]. *Biomeditsina*, 2006, no. 2, pp. 52–70.

12. Smirnova S.S., Grigor'eva E.A., Golenkova V.A. et al. *Eozinofily kak vozmozhnye regulatory urovnya gistamina v pečeni kryis* [Eosinophiles as possible regulators of histamine level in rat's liver]. In: *Morfologiya v teorii i praktike: materialy Vseros. nauch.-prakt. konf. s mezhdunar. uchastiem, posvyashch. i 95-letiyu so dnya rozhdeniya d-ra med. nauk, professora Diny Semenovny Gordon (Cheboksary, 22 noyabrya 2017 g.)* [Proc. of Russ. Sci. Conf. «Morphology in theory and practice»]. Cheboksary, 2017, pp. 221–223.

13. Abiuso A.M., Berensztein E., Pagotto R.M. et al. H4 histamine receptors inhibit steroidogenesis and proliferation in Leydig cells. *The Journal of endocrinology*, 2014, vol. 223, no. 3, pp. 241–253.

14. Jumat M.I., Hayati F., Syed Abdul Rahim S.S., Saupin S. et al. Occupational lung disease: A narrative review of lung conditions from the workplace. *Ann Med Surg (Lond)*, 2021, vol. 64, e102245.

15. Leung C.C., Yu I.T., Chen W. Silicosis. *Lancet*, 2012, vol. 379, no. 9830, pp. 2008–2018.

16. Li X., Li Y., Lv S., Xu H. et al. Long-term respiratory exposure to amorphous silica nanoparticles promoted systemic inflammation and progression of fibrosis in a susceptible mouse model. *Chemosphere*, 2022, vol. 300, e134633.

17. Liu J.Y., Sayes C.M. A toxicological profile of silica nanoparticles. *Toxicol Res (Camb)*, 2022, vol. 11, no. 4, pp. 565–582.

18. Mondillo C., Falus A., Pignataro O., Pap E. Prolonged histamine deficiency in histidine decarboxylase gene knockout mice affects Leydig cell function. *Journal of andrology*, 2007, vol. 28, no. 1, pp. 86–91.

19. Murugadoss S., Lison D., Godderis L., Van Den Brule S. et al. Toxicology of silica nanoparticles: an update. *Arch Toxicol*, 2017, vol. 91, no. 9, pp. 2967–3010.

20. Safina F., Tanaka S., Inagaki M., Tsuboi K. et al. Expression of L-histidine decarboxylase in mouse male germ cells. *J Biol Chem*, 2002, vol. 277, no. 16, pp. 14211–14215.

VALENTINA S. GORDOVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Fundamental Medicine of the Medical Institute, Immanuel Kant Baltic Federal University, Russia, Kaliningrad (crataegi@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5109-9862>).

EVGENIIA A. GRIGOREVA – Post-Graduate Student, Department of Medical Biology with a course of Microbiology and Virology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (shgrev@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3626-2750>).

VALENTINA E. SERGEEVA – Doctor of Biological Sciences, Professor, Department of Medical Biology with a course of Microbiology and Virology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (kafedra-biology@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3471-5226>).

NADEZHDA V. SMIRNOVA – Candidate of Biological Sciences, Head of Department of Medical Biology with a course of Microbiology and Virology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (nadyas05@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7346-6301>).

PAVEL B. KARYSHEV – Laboratory Assistant, Department of Medical Biology with a Course of Microbiology and Virology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (pkarmol@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7703-8889>).

Формат цитирования: Гордова В.С., Григорьева Е.А., Сергеева В.Е., Смирнова Н.В., Карышев П.Б. Изменение гистаминового статуса внутренних органов лабораторных животных в зависимости от концентрации кремния в питьевой воде [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2023. – № 1. – С. 83–92. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/1/10>. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-1-83-92.

УДК 615.036.8
ББК P52.817.19

Д.И. РЯБКИН, А.И. СОКОЛОВ, С.С. ДЫДЫКИН, Д.С. БЛИНОВ,
У.Е. КУРИЛОВА, Е.В. БЛИНОВА, С.П. ТИМОШКИН, А.Ю. ГЕРАСИМЕНКО

БИОЛОГИЧЕСКАЯ СОВМЕСТИМОСТЬ И ПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ФИБРОБЛАСТОВ, ЗАСЕЛЕННЫХ НА БИОКОМПОЗИТ, СФОРМИРОВАННЫЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ И ПРИПОЕВ*

Ключевые слова: фибробласты, пролиферация, адгезия, крысы, биокompозит, припои.

Цель работы заключалась в определении жизнеспособности, пролиферативного потенциала и адгезивных свойств фибробластов, заселенных на поверхность объемного биокompозита, сформированного с использованием лазерного излучения и припоев, в опытах *in vitro*. **Материалы и методы.** Для исследования использовались фибробласты крысы линии Wistar, полученные в Национальном исследовательском центре эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи. Биокompозит формировался с использованием лазерного излучения и припоев. Оценка жизнеспособности клеток на поверхности биокompозита проводили при помощи мультипараметрической системы анализа клеточных культур RTCA iCELLigence (США). Цитотоксичность биокompозита определяли в тесте с трифенилтетразолия бромидом (MTT-тест, Merck Sigma-Aldrich, Швейцария). Пролиферативный потенциал и адгезивные свойства фибробластов изучали с помощью сканирующего электронного микроскопа FEI Helios NanoLab 650. **Результаты и выводы.** С помощью электрофизической системы анализа клеточных культур доказана жизнеспособность клеток на поверхности и в объеме биокompозита, сформированного с использованием лазерного излучения и припоев. Продемонстрировано отсутствие цитотоксичности биокompозита при воздействии трифенилтетразолия бромида в спектрофотометрическом MTT-тесте. Установлено, что при инкубации фибробластов крысы в объеме биокompозита не наблюдается гибели клеток, а, напротив, происходит стимулирование их пролиферативного потенциала за счет увеличения адгезии, которая способствует формированию плотного клеточного слоя. **Выводы.** Биокompозит в целом, как и отдельные его элементы, создаёт благоприятную среду для роста культуры фибробластов и может быть использован при восстановлении целостности кровеносных сосудов с использованием лазерного излучения и припоев.

Актуальность. В настоящее время в связи с применением биоматериалов, заселенных клетками, связаны успехи регенеративной медицины в лечении широкого спектра патологических состояний, ассоциированных с повреждениями тканей и органов, а суммарный объем инвестиций в эту область здравоохранения оценивается в 1 млрд долл. США [4].

По данным ВОЗ, охватывающим период с 2000 по 2019 г., болезни сердца и магистральных сосудов остаются лидирующими причинами смертности в мире [1, 2]. Среди причин развития сердечно-сосудистой патологии важное место занимают мультифокальный атеросклероз, травматическое повреждение артерий, аневризмы аорты и других магистральных сосудов, ревматические заболевания сердца, а также более редкая патология. Частота развития ане-

* Исследования по взаимодействию лазерного излучения с белками и углеродными нано-трубками выполнены за счёт гранта Российского научного фонда № 22-75-00089, <https://rscf.ru/project/22-75-00089>, *in vitro* исследования выполнены при поддержке гранта Президента Российской Федерации НШ-843.2022.3 (соглашение № 075-15-2022-842 от 12 мая 2022 г.).

вризм брюшного отдела аорты составляет 29–38% от всех локализаций данного заболевания. При этом у 40% пациентов в течение первого года наблюдается разрыв аневризмы аорты, что является показанием к экстренному хирургическому лечению [2].

Применение синтетических конструкций для протезирования сосудов крупного калибра, чей диаметр превышает 8 мм (например, подвздошная артерия), демонстрирует 90% долгосрочного клинического успеха [3]. Почти такой же уровень надежности отмечен у синтетических конструкций при их применении для замещения участков сосудистых стволов среднего калибра (6–8 мм).

Скаффолды для замещения или пластики сосудистого фрагмента могут быть получены с использованием ряда полимерных соединений. Среди них поликапролактон, полилактат, полигликолевая кислота, поли (L-молочная) кислота, поликарбонат, термопластичный полиуретан, полиэстерифицированная мочевиная, полиглицерол себакат, поли-р-диоксанон. Из полимеров природного происхождения можно выделить полигидроксиканоаты, децеллюлиризованный мактрикс и др. [6]. К природным полимерам также относятся коллаген, эластин, фибрин, фибронектин и желатин. Все они принимают участие в формировании определенных слоев артериальной сосудистой стенки [5]. Эти полимерные вещества обладают сходством с природным межклеточным матриксом и тем самым могут создавать благоприятные условия для роста и дифференцировки клеточных элементов сосудистой стенки [5].

Биоматериалы, используемые в клинической хирургии, должны, с одной стороны, создавать оптимальные условия для колонизации целевыми клеточными популяциями, а с другой – обеспечивать необходимые для имплантации клеток условия в послеоперационном периоде. В этой связи идеальный биоматериал должен быть клеточно совместимым, обеспечивать механическую поддержку и функциональную активность клеток после трансплантации, активировать инфильтрацию аутологичными клетками и обладать свойствами управляемой или прогнозируемой биорезорбции.

Цель исследования – определение жизнеспособности, пролиферативного потенциала и адгезивных свойств фибробластов, засеянных на поверхности объемного биокомпозита, сформированного с использованием лазерного излучения и припоев, в опытах *in vitro*.

Материалы и методы исследования. Предметом исследования явились фибробласты крысы линии Wistar и структурные элементы биокомпозита, сформированные с использованием лазерного излучения и припоев (водных дисперсий на основе углеродных нанотрубок, бычьего сывороточного альбумина и прочих компонентов). Жизнеспособность фибробластов в присутствии элементов биокомпозита определяли в МТТ-тесте с трифенилтетразолия бромидом (МТТ-тест, Merck Sigma-Aldrich, Швейцария). Пролиферативный потенциал клеток оценивали при помощи мультипараметрической системы анализа клеточных культур RTCA iCELLigence (США). Для этого с помощью аналитического счетчика Scepter осуществляли подсчет клеток в лунке, при этом итоговое количество клеток составляло $1,17 \times 10^5$ в 1 мл, средний объем клеток составлял 1,71 пл, средний диаметр клетки – 14,36 мкм. После проведения настройки параметров эксперимента системы и аппарата iCELLigence производили снятие базового значения сопротивления в лунках относительно значения для среды культивирования. Длительность этого этапа составила 1 мин. Затем, на втором этапе проводили добавление клеток в лунку со средой и для контроля

чистую среду в лунку, после чего оценивали адгезию клеток ко дну лунки. Длительность данного этапа составляла 240 мин, при частоте регистрации показателя 1 раз в 1 мин. На третьем этапе осуществляли оценку пролиферативного потенциала клеток. Для этого в течение 20 ч с частотой 1 раз в 15 мин автоматически регистрировали показатель электрического сопротивления. На четвертом этапе эксперимента оценивали влияние биокомпозита, сформированного с использованием лазерного излучения и припоев, на клетки: проводили регистрацию короткого периода (продолжительностью 3 ч) и длительного периода (продолжительностью 163 ч) воздействия скаффолда на клетки при регистрации показателя электрического сопротивления каждые 15 мин наблюдения. Для исследования биосовместимости проводились эксперименты, связанные с культивированием клеток фибробластов на поверхности образцов. На каждый из образцов были высажены фибробласты. Клетки культивировали в среде DMEM-90% с добавлением 10% фетальной сыворотки. На дно каждой лунки культурального планшета помещали образец, далее добавлялась суспензия клеток в количестве $\sim 4 \times 10^4$ клеток/мл. Клетки на образцах инкубировались в культуральных планшетах в CO_2 термостате при 37°C в течение 3, 24, 48 и 72 ч, после чего производились их фиксация раствором глутарового альдегида и получение изображений с помощью сканирующего электронного микроскопа FEI Helios NanoLab 650.

Результаты исследования и их обсуждение. Многопараметрическая система анализа клеточных культур RTCA iCELLigence способна исследовать жизнеспособность клеток в режиме реального времени до, во время и после любого воздействия на них. Принцип определения жизнеспособности клеток в RTCA iCELLigence основан на непрерывном измерении электрического сопротивления в образце, расположенном на поверхности электрода, встроенного в реакционный модуль устройства. Значение импеданса, считываемое с электродов, отражает изменения количества клеток, их адгезии, размера и морфологии, а также жизнеспособности. Результаты проведенных экспериментов показали, что на протяжении первых 24 ч инкубации культур фибробластов без добавления образцов наблюдается активный рост клеток. При этом в первые 3 ч наблюдалась активная адгезия клеток к стенкам лунки, затем – активировались пролиферативные процессы.

Введение в среду культивации биокомпозитов через 24 ч после начала эксперимента сопровождалось появлением резкого скачка сопротивления во всех исследуемых лунках, что было связано с непродолжительным по времени изменением физико-химических свойств среды во всех лунках с внесенными образцами. После этого наблюдали постепенную стабилизацию клеточной пролиферации в экспериментальных образцах. Это представляло собой двухфазный процесс в виде инициального незначительного снижения сопротивления, за которым следовало постепенное и плавное нарастание пролиферативной активности с выходом на уровень плато к 55–60 ч инкубации (рис. 1).

Во всех исследуемых лунках пролиферативный потенциал фибробластов после добавления биокомпозита (интактный и размельченный образцы 0,001% диспергированные углеродные нанотрубки, 25% альбумин и 2% хитозан) не подавлялся, напротив, наблюдали продолжающуюся пролиферацию и рост клеточной популяции. Погрешность измерения пролиферативного потенциала в ходе эксперимента составляла не более 0,3.

Анализ клеток в реальном времени показал улучшение пролиферации клеток по сравнению с контролем в течение всего времени инкубации, при этом

самые большие различия наблюдались после 25 ч инкубации. По окончании эксперимента значение пролиферативного потенциала фибробластов в присутствии образца вдвое превышало значение для контроля клеток. Использование непрерывного анализа позволило увидеть небольшое снижение интенсивности пролиферации на промежутках 24–35 ч для контрольного образца и 35–42 ч для образца биоконструкта, которое может быть связано как с отдаленными эффектами процесса внесения образца, так и с особенностями распределения клеток по поверхности с промежутками повышенной клеточной плотности, где рост замедлялся ввиду нехватки свободного пространства.

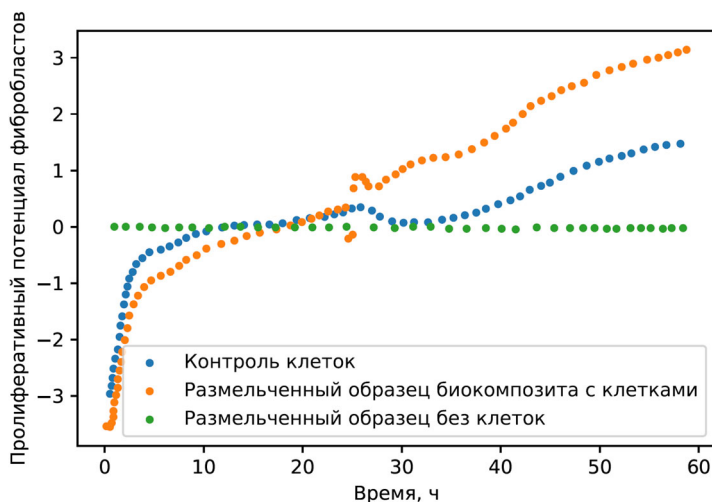


Рис. 1. Динамика пролиферации фибробластов с измельченным образцом конструкта: красная линия – контроль клеток; зеленая линия – измельченный образец конструкта с клетками; синяя линия – измельченный образец без клеток

МТТ-тест позволяет количественно оценить процесс пролиферации клеток на экспериментальных образцах по сравнению с контролем, где воздействие образца отсутствует (покрывное стекло). Результаты МТТ-теста фибробластов, культивированных с образцами биоконструкта, представлены на рис. 2. Спустя 3 ч количество клеток на контрольных и экспериментальных образцах практически одинаково. После 24 ч на экспериментальном образце наблюдается большее количество клеток по сравнению с контролем. Данный промежуток времени связан с окончанием процесса осаждения клеток и началом фазы активного распространения по поверхности. Повышенное количество клеток на образце биоконструкта связано с улучшенной адгезией клеток к его элементам. Через 48 ч культивирования количество клеток в образце возрастает более значительно, данная тенденция сохраняется и к окончанию эксперимента, через 72 ч. Таким образом, МТТ-тест наглядно показывает, что образцы биоконструкта не оказывают ингибирующего воздействия на клетки, повышают их адгезию и пролиферацию.

Рост клеток на биоматериале может быть успешен при соблюдении комплекса условий. Пористость биоматериала, размер пор, шероховатость поверхности влияют на адгезию клеток, их рост и способность выполнять свои функции. Результаты роста клеток фибробластов через разные периоды времени на изготовленных конструкциях представлены на рис. 3.

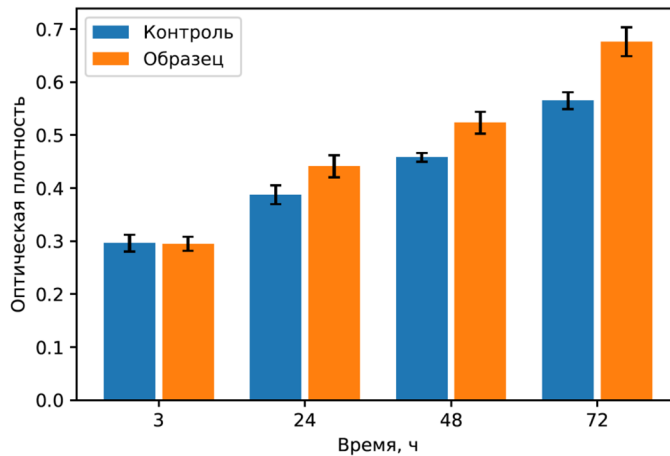


Рис. 2. Результаты МТТ-теста для образцов биокompозитов и контроля в течение 3 ч, 24 ч, 48 ч, 72 ч

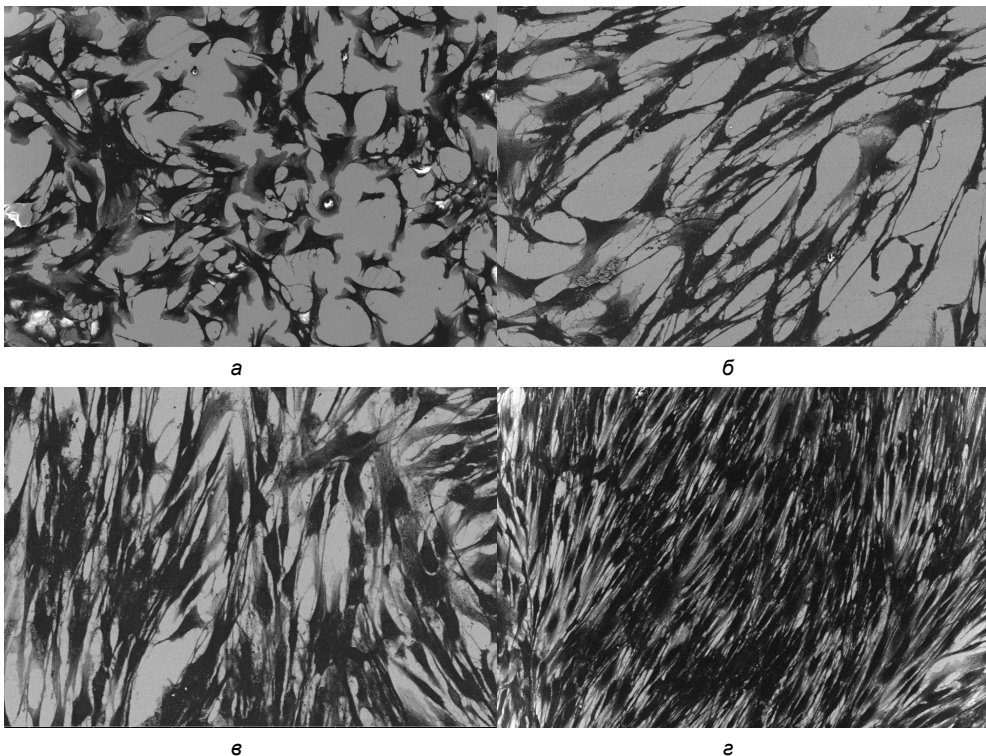


Рис. 3. Микроскопические изображения клеток фибробластов после культивирования в течение 3 ч (а), 24 ч (б), 48 ч (в), 72 ч (г)

Через 24 ч культивирования фибробласты приобретают более вытянутую форму, что является правильной морфологией в процессе их роста. Через 48 ч клетки продолжают вытягиваться и расплываться и спустя 72 ч покрывают всю доступную поверхность образца.

Выводы. Таким образом было показано, что ни сам биокомпозит, сформированный с использованием лазерного излучения и припоев, ни компоненты его нанокремниевый каркас, ни отдельные компоненты природного матрикса не оказывают цитотоксического действия на культуры фибробластов крысы. Биокомпозит в целом, как и отдельные его элементы, создают благоприятную среду для роста культуры фибробластов и может быть использован в реконструктивной хирургии сосудов.

Литература

1. Здравоохранение в России. 2015: стат. сб. / Росстат. М., 2015. 174 с.
2. Применение клеточно-инженерных конструкций в хирургическом лечении повреждений артерий крупного диаметра в эксперименте / О.В. Дракина, А.И. Соколов, Е.В. Блинова и др. // Вестник новых медицинских технологий. 2022. Т. 29, № 2. С. 43–46.
3. Brewster D.C., Hospital F.M.G., School H.M. Current controversies in the management of aortoiliac occlusive disease. *J. Vasc. Surg.*, 1997, vol. 25, pp. 365–379.
4. Capella-Monsonís H., De Pieri A., Peixoto R. et al. Extracellular matrix-based biomaterials as adipose-derived stem cell delivery vehicles in wound healing: a comparative study between a collagen scaffold and two xenografts. *Stem Cell Res Ther.*, 2020, vol. 11, p. 510.
5. Kakisis J.D., Liapis C.D., Breuer C. et al. Artificial blood vessel: The Holy Grail of peripheral vascular surgery. *J. Vasc. Surg.*, 2005, vol. 41, pp. 349–354.
6. Stowell C.E.T., Wang Y. Quickening: Translational design of resorbable synthetic vascular grafts. *Biomaterials*, 2018, vol. 173, pp. 71–86.

РЯБКИН ДМИТРИЙ ИГОРЕВИЧ – кандидат физико-математических наук, ассистент Института бионических технологий и инжиниринга, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Россия, Москва (ryabkin@bms.zone; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1327-5690>).

СОКОЛОВ АЛЕКСЕЙ ИЛЬЯСОВИЧ – аспирант кафедры факультетской хирургии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва, Россия, Саранск (dr.alex.sokolov@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7515-2314>).

ДЫДЫКИН СЕРГЕЙ СЕРГЕЕВИЧ – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Россия, Москва (dydykin_ss@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1273-0356>).

БЛИНОВ ДМИТРИЙ СЕРГЕЕВИЧ – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом молекулярной и клинической фармакологии, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва, Россия, Москва (blinov-pharm@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8385-4356>).

КУРИЛОВА УЛЬЯНА ЕВГЕНЬЕВНА – младший научный сотрудник, Центр цифрового биодизайна и персонализированного здравоохранения, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Россия, Москва (kurilova_10@mail.ru).

БЛИНОВА ЕКАТЕРИНА ВАЛЕРИЕВНА – доктор медицинских наук, профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет); кафедра фундаментальной медицины, Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Россия, Москва (bev-sechenov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0050-0251>).

ТИМОШКИН СЕРГЕЙ ПАВЛОВИЧ – кандидат медицинских наук, докторант кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Россия, Москва (timoshkin-sergej@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5518-6859>).

ГЕРАСИМЕНКО АЛЕКСАНДР ЮРЬЕВИЧ – кандидат физико-математических наук, доцент, Институт биомедицинских систем, Национальный исследовательский университет «Московский институт электронной техники», Россия, Зеленоград (gerasimenko@bms.zone; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6514-2411>).

Dmitrii I. RYABKIN, Aleksey I. SOKOLOV, Sergey S. DYDYKIN,
Dmitry S. BLINOV, Ulyana E. KURILOVA, Ekaterina V. BLINOVA,
Sergey P. TIMOSHKIN, Aleksandr Yu. GERASIMENKO

**BIOLOGICAL COMPATIBILITY AND PROLIFERATIVE POTENTIAL
OF FIBROBLASTS SEEDDED ON BIOCOMPOSITE FORMED USING
LASER RADIATION AND SOLDERS**

Key words: fibroblasts, proliferation, adhesion, rats, tissue engineering construct.

The aim of the work was to determine the viability, proliferative potential and adhesive properties of fibroblasts seeded on the surface and in the volume of a biocomposite formed using laser radiation and solders in *in vitro* experiments. **Materials and methods.** For the study, Wistar rat fibroblasts obtained at the National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamalei were used. The biocomposite was formed using laser radiation and solders. The viability of cells on the surface of the biocomposite was assessed using the multiparametric RTCA iCELLigence cell culture analysis system (USA). The cytotoxicity of the biocomposite was determined in combination with triphenyltetrazolium bromide (MTT test, Merck Sigma-Aldrich, Switzerland). The proliferative potential and adhesive properties of fibroblasts were studied using a FEI Helios NanoLab 650 scanning electron microscope. **Results and conclusions.** The viability of cells on the surface and in the volume of a biocomposite formed using laser radiation and solder was proved using an electrophysical system for analyzing cell cultures. The absence of cytotoxicity of the biocomposite under the action of triphenyltetrazolium bromide in the spectrophotometric MTT test was demonstrated. It was found that during incubation of rat fibroblasts in the volume of the biocomposite, cell death is not observed, but, on the contrary, their proliferative potential is stimulated by increasing adhesion, which contributes to the formation of a dense cell layer. **Conclusions.** Biocomposite as a whole, as well as its individual elements, creates a favorable environment for the growth of fibroblast culture and can be used to restore the integrity of blood vessels using laser radiation and solder.

References

1. *Zdravoohranenie v Rossii. 2015: stat. sb.* [Healthcare in Russia: Statistical compendium]. Moscow, Rosstat Publ., 2015, 174 p.
2. Drakina O.V., Sokolov A.I., Blinova E.V. et al. *Primenenie kletочно-инженерных конструкций в хирургическом лечении повреждений артерий крупного диаметра в эксперименте* [Implantation of cell-engineered structures in the experimental surgical treatment of large diameter arterial injuries]. *Vestnik novykh medicinskih tekhnologii*, 2022, vol. 29, no. 3, pp. 43–46.
3. Brewster D.C., Hospital F.M.G., School H.M. Current controversies in the management of aortoiliac occlusive disease. *J. Vasc. Surg.*, 1997, vol. 25, pp. 365–379.
4. Capella-Monsonis H., De Pieri A., Peixoto R. et al. Extracellular matrix-based biomaterials as adipose-derived stem cell delivery vehicles in wound healing: a comparative study between a collagen scaffold and two xenografts. *Stem Cell Res Ther.*, 2020, vol. 11, p. 510.
5. Kakisis J.D., Liapis C.D., Breuer C. et al. Artificial blood vessel: The Holy Grail of peripheral vascular surgery. *J. Vasc. Surg.*, 2005, vol. 41, pp. 349–354.
6. Stowell C.E.T., Wang Y. Quickening: Translational design of resorbable synthetic vascular grafts. *Biomaterials*, 2018, vol. 173, pp. 71–86.

DMITRII I. RYABKIN – Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Assistant Professor, Institute of Bionic Technologies and Engineering, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Russia, Moscow (ryabkin@bms.zone; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1327-5690>).

ALEKSEY I. SOKOLOV – Post-Graduate Student of Faculty Surgery Department, N.P. Ogarev Mordovian State University, Russia, Saransk (dr.alex.sokolov@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7515-2314>).

SERGEY S. DYDYKIN – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Operative Surgery and Topographic Anatomy Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Russia, Moscow (dydykin_ss@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1273-0356>).

DMITRY S. BLINOV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Molecular and Clinical Pharmacology Department, Dmitry Rogachev National Research Medical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Russia, Moscow (blinov-pharm@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8385-4356>).

ULYANA E. KURILOVA – Junior Researcher, Center for Digital Bioxy and Personalized Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Russia, Moscow (kurilova_10@mail.ru).

EKATERINA V. BLINOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University); Department of Fundamental Medicine, National Research Nuclear University MEPhI, Russia, Moscow (bev-sechenov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0050-0251>).

SERGEY P. TIMOSHKIN – Candidate of Medical Sciences, Operative Surgery and Topographic Anatomy Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Russia, Moscow (timoshkin-sergej@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5518-6859>).

ALEKSANDR Yu. GERASIMENKO – Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Associate Professor, Institute of Biomedical Systems, National Research University of Electronic Technology, Russia, Zelenograd (gerasimenko@bms.zone; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6514-2411>).

Формат цитирования: Рябкин Д.И., Соколов А.И., Дыдыкин С.С., Блинов Д.С., Курилова У.Е., Блинова Е.В., Тимошкин С.П., Герасименко А.Ю. Биологическая совместимость и пролиферативный потенциал фибробластов, заселенных на биокомпозит, сформированный с использованием лазерного излучения и припоев [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2023. – № 1. – С. 93–100. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/1/11>. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-1-93-100.

Н.Б. ШАБАНОВА, А.Д. ГЕРАЩЕНКО, М.П. ЕФРЕМОВА

**ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНОГО ПИРИМИДИНА И КАВИНТОНА
НА ИЗМЕНЕНИЕ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА
ГОЛОВНОГО МОЗГА В УСЛОВИЯХ
ФОКАЛЬНОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ КРЫС**

Ключевые слова: фокальная ишемия мозга, биоэлектрический потенциал, кавинтон, производные пиримидина.

Острые нарушения церебральной гемодинамики приводят к развитию социально и демографически значимых заболеваний, что является одной из основных проблем здравоохранения, требующих рационального фармакологического подхода. В патогенезе патологий мозгового кровообращения помимо снижения уровня кровотока немаловажную роль играет нарушение биоэлектрической активности тканей головного мозга, о которой свидетельствуют изменения частоты и амплитуды колебаний на энцефалограмме. Производные пиримидина ранее зарекомендовали себя как потенциальные церебропротекторы, вследствие чего рассматривались нами в качестве средств, способных скорректировать нарушения электроэнцефалограммы в ишемизированных мозговых тканях. В связи с этим **целью данной работы** явилось изучение влияния производного пиримидина и кавинтона на изменение биоэлектрического потенциала в условиях фокальной церебральной ишемии крыс. **Материалы и методы.** Исследование проводилось на 40 крысах-самцах линии Wistar ($m = 220\text{--}220$ г). Фокальную ишемию головного мозга крыс воспроизводили окклюзией левой средней мозговой артерии. Животных разделили на 4 равные группы, всем группам, кроме первой, моделировали патологию под хлоралгидратным наркозом (350 мг/кг). Первая группа – ложноперированные крысы, вторая – особи негативного контроля. Третьей и четвертой группам в течение 3 суток после операции вводили референтный препарат кавинтон (3,2 мг/кг) и производное пиримидина PIR-10 (50 мг/кг). Электрическую активность головного мозга крыс (дельта-, тета-, альфа-, высокочастотный бета-диапазон в лобной и теменной долях левого полушария) оценивали через 3-е суток методом электроэнцефалографии (ЭЭГ) с помощью энцефалографа «Нейрон-спектр 1» (Нейрософт, Россия). Статистическую обработку проводили с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 8.0 (StatSoft, Inc., США). **Результаты исследования.** У крыс группы негативного контроля наблюдалось выраженное ухудшение биоэлектрического потенциала, что отмечалось в увеличении тета- и дельта-ритмов и снижении альфа- и высокочастотных бета-ритмов. Введение животным соединения PIR-10 способствовало снижению дельта-ритма на 39,8% ($p < 0,05$) (FP1-A1) и 56,3% ($p < 0,05$) (C3-A1), тета-ритма – на 23,9% ($p < 0,05$) (FP1-A1) и 39,4% ($p < 0,05$) (C3-A1), амплитуда альфа-ритма выросла на 75,3% ($p < 0,05$) (C3-A1), высокочастотного бета-ритма – на 25,9% ($p < 0,05$) (FP1-A1) и 41,4% ($p < 0,05$) (C3-A1). **Выводы.** Экспериментальный дериват пиримидина PIR-10 в равной степени с кавинтоном способствовал восстановлению биоэлектрического ритма в виде понижения амплитуды дельта- и тета-ритмов и повышения амплитуды альфа- и высокочастотных бета-ритмов в лобной и теменной областях левого полушария мозга крыс.

Введение. Терапия острого нарушения мозгового кровообращения в наши дни требует подхода с позиции доказательной медицины для рационализации и решения основных проблем здравоохранения в странах первого и третьего мира [6]. Связанные с патологией исходы, как фармакоэкономические, так и фармакоэпидемиологические, не только увеличивают прямые и косвенные расходы на здравоохранение в государстве, но и снижают процент дееспособного работающего населения стран [13]. Снижение мозгового кровотока приводит к некротизации мозговой ткани, вокруг которой образуются зона ишемической

полутени, область легкой или умеренной гипоксии, которая может стать необратимо поврежденной без успешной фармакотерапии [12]. Оптимальное кровоснабжение головного мозга напрямую связано с механизмами генерации биоэлектрической активности. Изменения амплитудно-частотных характеристик на энцефалограмме свидетельствуют о возникновении патологических изменений электрического потенциала [5]. В основе негативных электроэнцефалографических изменений (ЭЭГ-изменений) во время ишемии головного мозга лежит снижение уровня мозгового кровотока, как следствие – недостаток субстратов аэробного окисления (глюкоза) с последующим переходом на путь анаэробного гликолиза, снижением синтеза АТФ, накоплением остатков молочной кислоты и окислительного стресса. Вышеперечисленные элементы «ишемического каскада» способствуют сбою электрофизиологического функционирования нейронов [8]. При успешной коррекции возникающего нарушения биоэлектрического потенциала можно добиться уменьшения последствий острого нарушения церебральной гемодинамики. Производные пиримидина, ранее зарекомендовавшие себя как соединения с высоким церебропротекторным потенциалом, способные снижать уровень неврологического [2], сенсомоторного [1] и мнестического дефицитов [11], могут рассматриваться как одни из перспективных соединений для восстановления электрической активности нейронов при острой ишемии мозга.

Целью данной работы явилось изучение влияния производного пиримидина и кавинтона на изменение биоэлектрического потенциала в условиях фокальной церебральной ишемии крыс.

Материалы и методы. Эксперимент проводился на половозрелых крысах-самцах линии Wistar массой 220–220 г. Животные были получены из питомника Рапполово (г. Санкт-Петербург) и содержались в естественных условиях вивария ПМФИ. Все вмешательства над животными выполнялись полностью в соответствии с требованиями GLP и Директивы ЕС 2010/63 «О защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях». Крысы содержались в естественном режиме освещения вивария, температура воздуха и влажность составили 22–24°C и 60%±5%, соответственно. Грызуны находились в клетках макролонового типа, где в качестве подстилки выступали древесные опилки. Для крыс был обеспечен свободный доступ к корму и воде. Ежедневно производилась смена клеток, подстилка и поилок.

Перед выполнением эксперимента животных делили на четыре равные группы. Первая группа – ложнооперированные животные (ЛО). Вторая группа – негативного контроля (НК), которая на всем протяжении эксперимента получала взвесь воды очищенной и твина-80. Третья группа получала референтный препарат кавинтон (3,2 мг/кг), так как он является препаратом первой линии при цереброваскулярных нарушениях и корректирует когнитивные функции [3]. Четвертая группа получала новое экспериментальное производное пиримидин-4(1H)-она под лабораторным шифром PIR-10 (50 мг/кг) [2]. Изучаемое соединение, препарат сравнения и вода очищенная+твин-80 (0,1 грамм твина-80 на 1 г воды) вводились после проведения операции внутрибрюшинно на протяжении трех суток (ежедневно). Всем экспериментальным группам (кроме ЛО) осуществляли модель фокальной ишемии путем окклюзии левой средней мозговой артерии десмокоагулятором под наркозом. В качестве наркозного средства использовали хлоралгидрат в дозировке 350 мг/кг [4, 10].

Биоэлектрический потенциал мозга животных (дельта-, тета-, альфа-, высокочастотный бета-диапазон в лобной и теменной долях левого полушария)

оценивали через 72 ч методом электроэнцефалографии (ЭЭГ) с помощью энцефалографа «Нейрон-спектр 1» (Нейрософт, Россия) [9].

Межгрупповые различия анализировались параметрическими и непараметрическими методами в зависимости от типа распределения. Данные выражали в виде среднего и его стандартной ошибки ($M \pm m$). В качестве параметрического критерия использован t -критерий Стьюдента. В качестве непараметрического – U -критерий Манна–Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для статистической обработки результатов исследования был использован пакет прикладных программ Microsoft Excel 2010 и STATISTICA 8.0 (StatSoft, Inc., США).

Результаты исследования и их обсуждение. В результате снижения уровня мозгового кровотока наблюдаются негативные изменения биоэлектрической активности, при этом на картировании ЭЭГ отмечается не только факт наличия ишемии, но и зоны пенумбры, которую при успешной терапии можно значительно уменьшить. Таким образом изучение биоэлектрического потенциала представляет собой интерес с точки зрения своевременной коррекции состояний, возникающих на фоне острого нарушения мозгового кровообращения.

Выраженное ухудшение механизмов генерации биоэлектрической активности мозга можно наблюдать у крыс группы негативного контроля. Данный факт проявлялся в росте средней амплитуды Δ -ритма (дельта-) в отведении FP1-A1 и C3-A1 в 3,6 ($p < 0,05$) и 5,6 ($p < 0,05$) раза, а также в повышении амплитуды θ -ритма (тета-) в 1,9 ($p < 0,05$) и 3 ($p < 0,05$) раза соответственно относительно аналогичного показателя в группе ложнооперированных животных (таблица). Мощность альфа-ритма нелеченых крыс снизилась в отведении FP1-A1 в 2 ($p < 0,05$) и 2,8 ($p < 0,05$) раза в C3-A1 в сравнении с таковой у ложнооперированных особей. В отведениях FP1-A1 и C3-A1 величина напряжения высокочастотного β -ритма особей без фармакотерапии снизилась в 2,2 ($p < 0,05$) и 2,7 ($p < 0,05$) раза в сравнении с таковой у ЛО животных. Полученные результаты согласуются с данными литературы и указывают на существенные изменения биоэлектрического потенциала мозга крыс в условиях фокальной церебральной ишемии [1, 7, 9].

Влияние соединения PIR-10 и кавинтона на изменения ЭЭГ в условиях окклюзии левой средней мозговой артерии у крыс

Группа исследования	Отведение	Биоэлектрический потенциал, мкВ ²				
		Δ -ритм	θ -ритм	α -ритм	низко-частотный β -ритм	высоко-частотный β -ритм
Первая (ЛО животные)	FP1-A1	1,92±0,06	3,08±0,08	2,05±0,11	2,18±0,15	4,15±0,21
	FP2-A2	1,97±0,08	3,11±0,09	2,09±0,09	2,25±0,13	4,06±0,26
	C3-A1	1,95±0,11	3,05±0,21	2,13±0,11	2,13±0,17	4,26±0,25
	C4-A2	1,93±0,14	3,11±0,15	1,97±0,14	2,34±0,21	4,12±0,27
Вторая (особи НК)	FP1-A1	6,88±0,33 [#]	5,93±0,48 [#]	1,03±0,16 [#]	2,15±0,18	1,89±0,15 [#]
	FP2-A2	2,26±0,19	3,32±0,30	2,13±0,30	2,06±0,15	3,30±0,47
	C3-A1	10,91±0,49 [#]	9,02±0,32 [#]	0,77±0,07 [#]	2,31±0,26	1,57±0,25 [#]
	C4-A2	2,04±0,16	4,58±0,63 [#]	2,14±0,23	2,13±0,31	3,26±0,49
Третья (особи после введения кавинтона)	FP1-A1	4,07±0,15*	4,59±0,25*	1,68±0,22*	2,17±0,14	2,88±0,21*
	FP2-A2	2,67±0,22	3,55±0,17	1,93±0,11	2,22±0,09	3,67±0,18
	C3-A1	4,56±0,13*	5,49±0,33*	1,39±0,13*	2,32±0,13	2,42±0,21*
	C4-A2	2,64±0,17	3,86±0,28	1,92±0,11	2,09±0,09	3,27±0,24
Четвертая (особи после введения PIR-10)	FP1-A1	4,14±0,32*	4,51±0,25*	1,39±0,17	2,17±0,10	2,38±0,16*
	FP2-A2	2,49±0,15	3,43±0,12	2,00±0,11	2,05±0,15	3,18±0,08
	C3-A1	4,77±0,27*	5,47±0,30*	1,35±0,23*	2,11±0,16	2,22±0,13*
	C4-A2	2,50±0,30	3,56±0,20	1,92±0,08	2,24±0,15	3,29±0,23

Примечание. # – статистически достоверно относительно показателей в первой группе крыс ($p < 0,05$); * – статистически достоверно относительно показателей во второй группе крыс ($p < 0,05$).

Внутрибрюшинное введение референтного препарата кавинтон привело к снижению Δ - и θ -ритмов в особенности в отведениях FP1-A1 и C3-A1 (таблица). Средняя амплитуда Δ -ритма в отведениях FP1-A1 и C3-A1 снизилась на 40,8% ($p < 0,05$) и 58,2% ($p < 0,05$) соответственно в сравнении с таковой в группе нелеченых крыс. Мощность θ -ритма была ниже показателя нелеченых крыс на 22,6% ($p < 0,05$) (отведение FP1-A1) и на 39,1% ($p < 0,05$) (отведение C3-A1). Вместе с тем получение животными кавинтона способствовало увеличению размаха колебаний альфа- и высокочастотного бета-ритмов. Наблюдалось повышение величины калибровочного сигнала α -ритма у особей, которым вводили кавинтон на 63,1% ($p < 0,05$) в отведении FP1-A1 и 80,5% ($p < 0,05$) – в отведении C3-A1 по отношению к аналогичному показателю в группе животных без фармакотерапии. Средняя амплитуда бета-высокочастотного-ритма (бета ВЧ-ритма) крыс, которым вводили кавинтон, была выше показателя крыс группы негативного контроля на 52,4% ($p < 0,05$) и 54,1% ($p < 0,05$) в отведениях FP1-A1 и C3-A1 соответственно.

Введение экспериментального вещества PIR-10 привело к достоверному снижению амплитуды дельта- и тета-ритмов относительно аналогичного показателя у животных негативного контроля (таблица). Так, мощность Δ -ритма у крыс, которым вводили PIR-10, снизилась на 39,8% ($p < 0,05$) (FP1-A1) и 56,3% ($p < 0,05$) (C3-A1), амплитуда θ -ритма – на 23,9% ($p < 0,05$) (FP1-A1) и 39,4% ($p < 0,05$) (C3-A1) в сравнении с таковыми у нелеченых крыс. Рост средней амплитуды альфа-ритма у животных, получавших соединение PIR-10, наблюдался только в отведении C3-A1 (на 75,3% ($p < 0,05$) относительно показателя в НК группе крыс), в то время как мощность бета ВЧ-ритма была выше у особей без фармакотерапии как в отведении FP1-A1 (на 25,9% ($p < 0,05$)), так и в отведении C3-A1 (на 41,4% ($p < 0,05$)).

Выводы. 1. Фокальная церебральная ишемия способствует ухудшению показателей ЭЭГ мозга крыс, что проявляется в увеличении амплитуды дельта- (отведение FP1-A1 – в 3,6 раза ($p < 0,05$), отведение C3-A1 – в 5,6 раза ($p < 0,05$)) и тета-ритмов (отведение FP1-A1 – в 1,9 раза ($p < 0,05$), отведение C3-A1 – в 3 раза ($p < 0,05$)), а также уменьшении мощности альфа-ритма (отведение FP1-A1 – в 2 раза ($p < 0,05$), отведение C3-A1 – в 2,8 раза ($p < 0,05$)) и высокочастотных бета-ритмов (отведение FP1-A1 – в 2,2 раза ($p < 0,05$), отведение C3-A1 – в 2,7 раза ($p < 0,05$)) у группы животных негативного контроля относительно аналогичного показателя у ложнооперированных крыс.

2. Введение производного пиримидина под лабораторным шифром PIR-10 (50 мг/кг) частично скорректировало нарушенный электрический потенциал мозга, о чем свидетельствуют достоверное снижение дельта- и тета-ритмов в лобной и теменной областях левого полушария головного мозга в сравнении с таковыми у животных без фармакотерапии (мощность дельта-ритма уменьшалась в отведениях FP1-A1 и C3-A1 на 39,8% ($p < 0,05$) и 56,3% ($p < 0,05$); амплитуда тета-ритма в отведениях FP1-A1 и C3-A1 – на 23,9% ($p < 0,05$) и 39,4% ($p < 0,05$)), а также повышение средней амплитуды альфа- (на 75,3% ($p < 0,05$) (C3-A1)) и высокочастотных бета-ритмов (на 25,9% ($p < 0,05$) (FP1-A1) и 41,4% ($p < 0,05$) (C3-A1)), что не имеет статистических отличий от показателей группы крыс, которым вводили референтный препарат кавинтон в дозе 3,2 мг/кг).

3. Суммируя полученные результаты, можно сделать вывод, что исследуемое соединение PIR-10 способно скорректировать возникшие нарушения биоэлектрической активности головного мозга на фоне его фокальной ишемии, не уступая по силе своего эффекта кавинтону.

Литература

1. Воронков А.В., Шабанова Н.Б., Кодониди И.П. Влияние кавинтона и производного пиримидина PIR-4 на неврологический и сенсомоторный дефицит в условиях экспериментальной ишемии головного мозга крыс // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2021. Т. 84, № 10. С. 10–14. DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-10-10-14.
2. Луговой И.С., Кодониди И.П., Воронков А.В., Шабанова Н.Б., Кодониди М.И. Целенаправленный синтез п-пептидных производных пиримидин-4(1н)-она, обладающих церебропротекторными свойствами // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2017. Т. 19, № 8. С. 195–199.
3. Назарова Л.Е., Дьякова И.Н. Влияние кислоты феруловой на зону некроза, возникающего в результате окклюзии средней мозговой артерии // Медицинский вестник Башкортостана. 2011. № 3. С. 133–135.
4. Трофименко А.И., Каде А.Х., Лебедев В.П., Занин С.А., Мясникова В.В. Моделирование церебральной ишемии посредством коагуляции средней мозговой артерии у крыс // Фундаментальные исследования. 2012. № 2. С. 215–218.
5. Ahmed S., Meng H., Liu T., Sutton B.C et al. Ischemic stroke selectively inhibits REM sleep of rats. *Experimental neurology*, 2011, vol. 232, no. 2, pp. 168–175. DOI: 10.1016/j.expneurol.2011.08.020.
6. Jiang S., Tian L., Ting J., Wei Y. et al. AMPK: potential therapeutic target for ischemic stroke. *Theranostics*, 2018, vol. 8, no. 16, pp. 4535–4551. DOI: 10.7150/thno.25674.
7. Kelly K.M., Jukkola P.I., Kharlamov E.A., Downey K.L. et al. Long-term video-EEG recordings following transient unilateral middle cerebral and common carotid artery occlusion in Long-Evans rats. *Experimental neurology*, 2006, vol. 201, no. 2, pp. 495–506. DOI: 10.1016/j.expneurol.2006.05.006.
8. Krnjević K. Electrophysiology of cerebral ischemia. *Neuropharmacology*, 2008, vol. 55, no. 3, pp. 319–333. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2008.01.002.
9. Leemburg S., Gao B., Cam E., Samthein J., Bassetti C.L. Power spectrum slope is related to motor function after focal cerebral ischemia in the rat. *Sleep*, 2018, vol. 41, no. 10, DOI: 10.1093/sleep/zsy132.
10. Wang-Fischer Y., ed. Manual of stroke models in rats. CRC Press, 2009, XIII, 332 p.
11. Shabanova N.B., Gerashchenko A.D., Voronkov A.V. The effect of PIR-20 compound on cognitive deficit reduction in experimental global cerebral ischemia in rats. *Archiv EuroMedica*, 2021, vol. 11, no. 3, pp. 26–28. DOI: 10.35630/2199-885X/2021/11/3/7.
12. Uzdensky A.B. Apoptosis regulation in the penumbra after ischemic stroke: expression of pro- and antiapoptotic proteins. *Apoptosis*, 2019, vol. 24, no. 9 pp. 687-702. DOI: 10.1007/s10495-019-01556-6.
13. Virani S.S., Alonso A., Aparicio H.J., Benjamin E J. et al. Heart disease and stroke statistics – 2021 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2021, vol. 143, no. 8, pp. e254–e743. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000950.

ШАБАНОВА НАТАЛЬЯ БОРИСОВНА – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета, Россия, Пятигорск (vahlushina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7693-5182>).

ГЕРАЩЕНКО АНАСТАСИЯ ДМИТРИЕВНА – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета, Россия, Пятигорск (anastasia_gerashchenko@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0294-2926>).

ЕФРЕМОВА МАРИНА ПАВЛОВНА – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета, Россия, Пятигорск (efremova.marinka26@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8713-8982>).

Natalia B. SHABANOVA, Anastasia D. GERASHCHENKO, Marina P. EFREMOVA

**THE EFFECT OF PYRIMIDINE AND CAVINTON DERIVATIVES
ON THE CHANGE BIOELECTRIC POTENTIAL IN THE CONDITIONS
OF FOCAL CEREBRAL ISCHEMIA OF THE RAT BRAIN**

Key words: focal cerebral ischemia, bioelectric potential, cavinton, pyrimidine derivatives.

Acute disorders of cerebral hemodynamics lead to the development of socially and demographically significant diseases, as a result of which they are one of the main health problems

requiring a rational pharmacological approach. In the pathogenesis of pathologies of cerebral circulation, in addition to a decrease in blood flow, an important role is played by a violation of the bioelectric activity of brain tissues, which is evidenced by changes in the frequency and amplitude of oscillations on the encephalogram. Pyrimidine derivatives have proven themselves as potential cerebroprotectors, as a result of which we considered them as means capable of correcting electroencephalogram disorders in ischemic brain tissues. In this regard, the **purpose of this work** was to study the effect of pyrimidine and cavinton derivatives on the change in bioelectric potential under conditions of focal central ischemia in rats. **Materials and methods.** The study was conducted on 40 male rats of the Wistar line ($m = 220\text{--}220$ g). Focal cerebral ischemia of rats was reproduced by occlusion of the left middle cerebral artery. The animals were divided into 4 equal groups, all groups, except the first, were simulated pathology under chloral hydrate anesthesia (350 mg/kg). The first group – falsely operated rats, the second – individuals of negative control. The reference drug cavinton (3.2 mg/kg) and the pyrimidine derivative PIR-10 (50 mg/kg) were administered to the third and fourth groups within 3 days after surgery. The electrical activity of the rat brain (delta-, theta-, alpha-, high-frequency beta-range in the frontal and parietal lobes of the left hemisphere) was evaluated after 3 days by electroencephalography (EEG) using the Neuron-Spectrum 1 encephalograph (Neurosoft, Russia). Statistical processing was carried out using the STATISTICA 8.0 application software package (StatSoft, Inc., USA). **Results of the study.** In the rats of the negative control group, there was a marked deterioration in bioelectric potential, which was noted in an increase in theta and delta rhythms and a decrease in alpha and high-frequency beta rhythms. The introduction of the compound PIR-10 to animals contributed to a decrease in delta rhythm by 39,8% ($p < 0,05$) (FP1-A1) and 56,3% ($p < 0,05$) (C3-A1), theta rhythm – by 23,9% ($p < 0,05$) (FP1-A1) and 39,4% ($p < 0,05$) (C3-A1), the amplitude of the alpha rhythm increased by 75,3% ($p < 0,05$) (C3-A1), the high-frequency beta rhythm by 25,9% ($p < 0,05$) (FP1-A1) and 41,4% ($p < 0,05$) (C3-A1). **Findings.** The experimental derivative of pyrimidine PIR-10, equally with cavinton, contributed to the restoration of bioelectric rhythm in the form of a decrease in the amplitude of delta and theta rhythms and an increase in the amplitude of alpha and high-frequency beta rhythms in the frontal and parietal regions of the left hemisphere of the rat brain.

References

1. Voronkov A.V., Shabanova N.B., Kodonidi I.P. Vliyanie kavintona i proizvodnogo piri-midina PIR-4 na neurologicheskii i sensomotorniye defitsit v usloviyakh eksperimental'noi ishemii golovnogo mozga krysa [Effect of cavinton and pyrimidine derivative PIR-4 on neurological and sensorimotor deficits in experimental rat brain ischemia]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*, 2021, vol. 84, no. 10, pp. 10–14. DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-10-10-14.
2. Lugovoi I.S., Kodonidi I.P., Voronkov A.V., Shabanova N.B., Kodonidi M.I. Tselenappravlennyy sintez n-peptidnykh proizvodnykh pirimidin-4(1n)-ona, obladayushchikh tserebroprotektornymi svoystvami [Targeted synthesis of n-peptide derivatives of pyrimidine-4(1h)-oh with cerebroprotective properties]. *Zhurnal nauchnykh statei Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*, 2017, vol. 19, no. 8, pp. 195–199.
3. Nazarova L.E., D'yakova I.N. Vliyanie kisloty ferulovoi na zonu nekroza, voznikayushche-go v rezul'tate okklyuzii srednei mozgovoii arterii [The effect of ferulic acid on the necrosis zone resulting from occlusion of the middle cerebral artery]. *Meditinskii vestnik Bashkortostana*, 2011, no. 3, pp.133–135.
4. Trofimenko A.I., Kade A.Kh., Lebedev V.P., Zanin S.A., Myasnikova V.V. Modelirovanie tserebral'noi ishemii posredstvom koagulyatsii srednei mozgovoii arterii u krysa [Modeling of cerebral ischemia by coagulation of the middle cerebral artery in rats]. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2012, no. 2, pp. 215–218.
5. Ahmed S., Meng H., Liu T., Sutton B.C et al. Ischemic stroke selectively inhibits REM sleep of rats. *Experimental neurology*, 2011, vol. 232, no. 2, pp. 168–175. DOI: 10.1016/j.expneurol.2011.08.020.
6. Jiang S., Tian L., Ting J., Wei Y. et al. AMPK: potential therapeutic target for ischemic stroke. *Theranostics*, 2018, vol. 8, no. 16, pp. 4535–4551. DOI: 10.7150/thno.25674.
7. Kelly K.M., Jukkola P.I., Kharlamov E.A., Downey K.L. et al. Long-term video-EEG recordings following transient unilateral middle cerebral and common carotid artery occlusion in Long-Evans rats. *Experimental neurology*, 2006, vol. 201, no. 2, pp. 495–506. DOI: 10.1016/j.expneurol.2006.05.006.
8. Krnjević K. Electrophysiology of cerebral ischemia. *Neuropharmacology*, 2008, vol. 55, no. 3, pp. 319–333. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2008.01.002.
9. Leemburg S., Gao B., Cam E., Samthein J., Bassetti C.L. Power spectrum slope is related to motor function after focal cerebral ischemia in the rat. *Sleep*, 2018, vol. 41, no. 10, DOI: 10.1093/sleep/zsy132.
10. Wang-Fischer Y., ed. Manual of stroke models in rats. CRC Press, 2009, XIII, 332 p.

11. Shabanova N.B., Gerashchenko A.D., Voronkov A.V. The effect of PIR-20 compound on cognitive deficit reduction in experimental global cerebral ischemia in rats. *Archiv EuroMedica*, 2021, vol. 11, no. 3, pp. 26–28. DOI: 10.35630/2199-885X/2021/11/3/7.
12. Uzdensky A.B. Apoptosis regulation in the penumbra after ischemic stroke: expression of pro-and antiapoptotic proteins. *Apoptosis*, 2019, vol. 24, no. 9 pp. 687-702. DOI: 10.1007/s10495-019-01556-6.
13. Virani S.S., Alonso A., Aparicio H.J., Benjamin E J. et al. Heart disease and stroke statistics – 2021 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2021, vol. 143, no. 8, pp. e254-e743. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000950.

NATALIA B. SHABANOVA – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Senior Lecturer, Department of Pharmacology with a course of Clinical Pharmacology, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – Branch of the Volgograd State Medical University, Russia, Pyatigorsk (vahlushina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7693-5182>).

ANASTASIA D. GERASHCHENKO – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Department of Pharmacology with a course of Clinical Pharmacology, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – Branch of the Volgograd State Medical University, Russia, Pyatigorsk (anastasia_gerashchenko@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0294-2926>).

MARINA P. EFREMOVA – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Senior Lecturer, Department of Pharmacology with a course of Clinical Pharmacology, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – Branch of the Volgograd State Medical University, Russia, Pyatigorsk (efremova.marinka26@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8713-8982>).

Формат цитирования: Шабанова Н.Б., Геращенко А.Д., Ефремова М.П. Влияние производного пиримидина и кавинтона на изменение биоэлектрического потенциала головного мозга в условиях фокальной церебральной ишемии крыс [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2023. – № 1. – С. 101–107. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/1/12>. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-1-101-107.

В.Н. ДИОМИДОВА, М.А. САФОНОВА,
Т.В. СТАРОСТИНА, А.А. ВАЗАНОВ, Д.С. ГЛЯКИН

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА СЕРОЗНОЙ КАРЦИНОМЫ ЯИЧНИКА БОЛЬШИХ РАЗМЕРОВ У ПАЦИЕНТКИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА (клинический случай)

Ключевые слова: яичник, рак, серозная карцинома, ультразвуковая диагностика, лучевая диагностика.

Актуальность. Среди опухолей женских генитальных органов одним из распространенных считается рак яичников. Из-за отсутствия специфической клинической картины на раннем этапе более чем в половине случаев отмечается запоздалое выявление рака яичников. Ввиду этого актуальной проблемой в онкогинекологии остается своевременная диагностика рака яичников.

Цель работы – демонстрация рисков несвоевременной диагностики на примере клинического случая запоздалой первичной лучевой диагностики серозной карциномы яичника больших размеров у пациентки постменопаузального возраста.

Результаты. В статье отражен некоторый опыт отечественных и зарубежных исследователей по изучению причин поздней диагностики рака яичников. Представлен случай из клинической практики с анализом развития клинической картины болезни, тактики ведения пациентки. Данный клинический случай является примером запоздалой диагностики рака яичников у пациентки постменопаузального возраста. К сожалению, в данной ситуации на момент первичной диагностики рака яичников опухоль уже имела большие размеры, вероятно, из-за этого клиническая картина болезни и объективная оценка состояния пациентки были расценены ошибочно.

Заключение. Анализ данного клинического примера доказывает, что только выполнение полного алгоритма комплексного применения анамнестических, лабораторных (в том числе онкомаркеров), инструментальных (прежде всего таких методов лучевой диагностики, как ультразвуковое исследование, компьютерная томография) и других методов диагностики является основой своевременной диагностики рака яичников.

Введение. Рак яичника (РЯ) является одним из распространенных онкологических заболеваний у женщин. К сожалению, при РЯ общая пятилетняя выживаемость пациенток составляет менее 40%. Этот факт объясняется тем, что в большинстве случаев РЯ удается диагностировать лишь на поздних стадиях [2, 17]. 90% всех злокачественных новообразований яичников имеют эпителиальное происхождение (аденокарциномы).

Сложность своевременной диагностики РЯ и установление его стадии в настоящее время объясняются тем, что под РЯ объединены в одну группу аденокарциномы, различные по клинике, происхождению и биологическим свойствам [9]. В новой 4-й редакции классификации опухолей яичника от 2014 г. представлены такие основные нозологические группы, как эпителиальные, стромальные, мезенхимальные опухоли, опухоли стромы полового тяжа, терминогенные опухоли, смешанные, лимфопролиферативные заболевания, опухолеподобные заболевания, вторичные опухоли. В этой классификации среди эпителиальных опухолей выделяют высокодифференцированные

серозные карциномы яичника (генетический тип I) и низкодифференцированные серозные карциномы яичника (генетический тип II) [19]. В последнее время для оценки стадии опухолевого процесса оптимальной и используемой в практике считается классификация РЯ по FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics – Международная федерация акушерства и гинекологии) от 2013 г. [15, 20].

Целью работы была демонстрация рисков несвоевременной диагностики РЯ на клиническом примере запоздалой первичной лучевой диагностики серозной карциномы яичника больших размеров у женщины постменопаузального возраста.

Клинический случай. Пациентка А., 62 года, в анамнезе – 4 беременности, роды – 1, менопауза – 7 лет; онкоанамнез семейный неотягощен. Обратилась по поводу абдоминальных болей, временами усиливающихся до сильных, особенно при физической активности, но не зависящих от приема пищи, чувства тошноты, слабости, одышки, отечности нижних конечностей, уменьшения количества мочи.

Считает себя больной около года, когда появились и в последующем усилились боли в области низа живота. Отмечает с этого же момента постепенное увеличение размеров живота.

Из анамнеза болезни известно, что пациентка обращалась за медицинской помощью по поводу болей в области низа живота около года назад и была госпитализирована в терапевтический стационар, где прошла стандартные общеклинические и лабораторно-инструментальные исследования (в том числе – ФГДС, УЗИ органов брюшной полости, эхокардиографию). Был выставлен основной клинический диагноз – гипертоническая болезнь, сопутствующие заболевания – хронический гастрит, рефлюксный эзофагит.

Необходимо отметить, что в момент нахождения пациентки в терапевтическом стационаре и после она не была осмотрена гинекологом и не было выполнено никаких исследований гинекологических органов.

После лечения в терапевтическом стационаре не отмечает улучшения состояния, характер болей в области живота не изменился. С течением времени интенсивность абдоминальной боли нарастала, параллельно с этим продолжалось увеличение размеров живота. Значительное ухудшение состояния и усиление болей по всему животу высокой интенсивности отмечает в последний месяц. Боли не уменьшались при приеме обезболивающих лекарственных препаратов, усиливались в положении стоя, при ходьбе и незначительной физической активности.

При УЗИ органов брюшной полости пациентки по стандартному протоколу на момент осмотра (обратилась по рекомендации врача скорой медицинской помощи, вызванной из-за сильных болей в животе) обнаружено следующее. В положении пациентки лежа на спине – живот значительно увеличен в размерах, при надавливании ультразвуковым датчиком – напряжен и болезненный во всех отделах. Из-за выраженной боли пациентка с трудом меняла положение тела. При этом в эпигастральной области во всех квадрантах живота и с переходом на область полости малого таза визуализировалось опухолевидное образование больших размеров с преобладанием кистоподобного компонента (максимальный размер по наружному диаметру опухоли составил 48,0 см). Опухоль имела четкие и ровные наружные и неровные внутренние контуры. Эхоструктура новообразования в В-режиме визуально была неоднородной, преимущественно – жидкостной (состояла из двух кистоподобных полостных структур

в диаметре 10,0 см и 28,0 см) и с наличием справа по внутреннему контуру задне-нижней части капсулы опухоли солидного экзогенного компонента опухоли на протяжении 10,0 см. В режиме ЦДК содержимое в полостях опухоли было аваскулярное и анэхогенное, недостаточно однородное из-за небольшого количества экзогенной взвеси, подвижной при надавливании датчиком и перемене положения тела пациентки. Данная опухоль сдавливала, оттесняла и деформировала практически все органы брюшной полости, структура которых была интактной по отношению к данному образованию и не имела видимых локальных и инфильтративных опухолевых изменений. В брюшной полости выявлено (преимущественно в правом верхнем квадранте) небольшое количество свободной жидкости.

Органы малого таза: мочевой пузырь, матка оттеснены влево и кзади, без видимых нарушений экоструктуры; визуально дифференцировать границы матки и яичников не удалось из-за наложения данного образования. В полости малого таза также определялся выпот в небольшом количестве.

По данным УЗИ высказано предположение о кистозной опухоли больших размеров, вероятнее всего исходящее из правого яичника (рис. 1), и пациентка направлена на рентгеновскую компьютерную томографию органов брюшной и тазовой полостей для уточнения органной принадлежности опухоли.

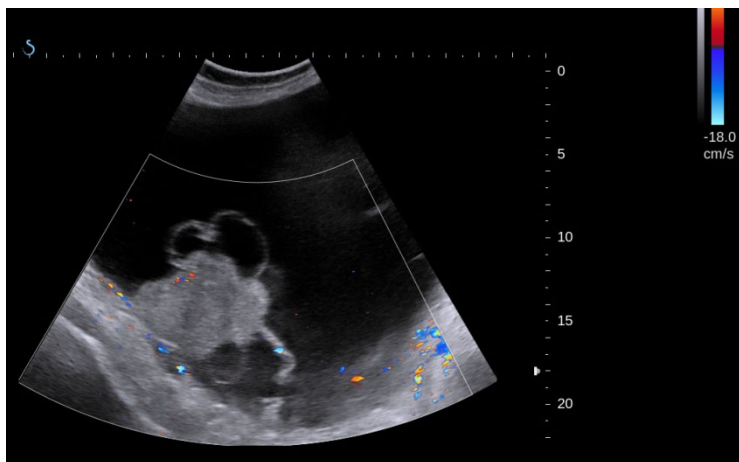


Рис. 1. Ультразвуковое визуальное изображение опухоли с преобладанием анэхогенного жидкостного компонента больших размеров с экзогенным ограниченным компонентом, выявленного при УЗИ органов брюшной полости и малого таза

Рентгеновская компьютерная томография (КТ) проведена без внутривенного контрастирования. Получены аксиальные сканы визуальных КТ-изображений органов в коронарной и сагиттальной реконструкциях. По результатам КТ в брюшной полости обнаружено больших размеров кистозное опухолевое образование с пристеночным солидным компонентом, распространяющееся на малый таз (вероятнее всего исходящее из органов малого таза – яичника). Максимальные КТ-размеры образования были: кососагиттальный – 150 мм, кософронтальный – 260 мм, вертикальный (частично) – 267 мм, плотность содержимого составила 18 НУ. Образование компримировало органы брюшной и тазовой полостей (рис. 2, а–в).

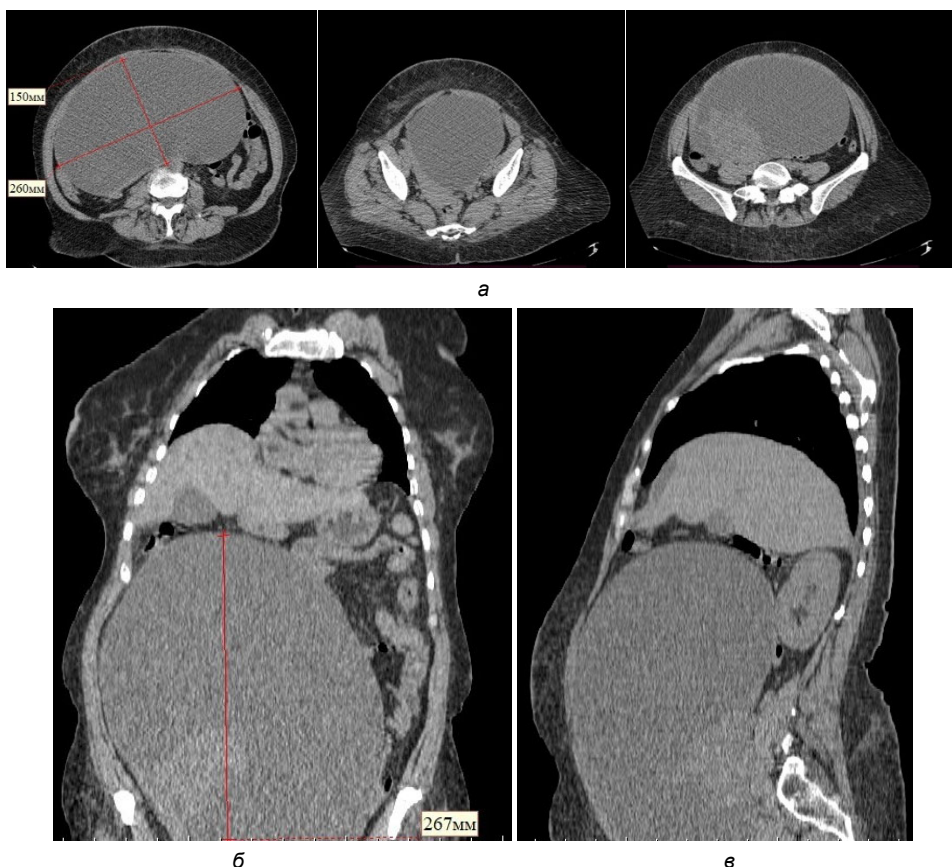


Рис. 2. Рентгеновская компьютерная томография органов брюшной полости без внутривенного контрастирования:

а – аксиальные сканы; б – коронарная реконструкция; в – сагиттальная реконструкция. Больших размеров кистозное опухолевое образование с пристеночным солидным компонентом, преимущественно локализованное в брюшной полости с распространением в полость малого таза (красные линии)

По данным КТ органов грудной полости – онкологической патологии не выявлено.

В общеклинических анализах мочи и крови без особенностей (уровень гемоглобина в пределах 122–135 г/л), особых отклонений в биохимических показателях крови также не обнаружено.

Эзофагогастродуоденоскопия: Эрозивный эзофагит. Недостаточность кардии. Эрозивный гастрит. Деформация антрального отдела желудка сдавлением извне.

Колоноскопия: Неоплазии ободочной кишки. Полипэктомия. Дивертикулы сигмовидной кишки.

Пациентка госпитализирована в онкогинекологический стационар, где выполнена чрезбрюшинная операция экстирпации матки с придатками и с резекцией большого сальника.

При оперативном вмешательстве обнаружено, что всю брюшную полость занимает опухоль размерами 30×40×45 см, с плотной эластической консистенции, умеренно напряженная, с гладкой наружной поверхностью без патологических наростов и сращений.

При пальпации установлено, что опухоль исходит из правого яичника. С помощью вакуум-аспиратора пунктирована капсула опухоли, эвакуировано 7 л жидкости желто-коричневого цвета. При ревизии органов брюшной полости опухолевой патологии не выявлено. Регионарные лимфатические узлы пальпаторно не увеличены.

При ревизии органов малого таза установлено: тело матки смещено влево и несколько увеличено, плотной консистенции, грушевидной формы, с ровными контурами, правильной формы, обычной окраски, без спаек; правый яичник полностью трансформирован в опухоль, маточная труба справа визуалью не изменена; левые придатки визуалью не изменены, атрофированы. На брюшине Дугласова кармана и на маточно-крестцовых связках, брыжейке сигмовидной кишки определяются метастатические узлы до 2,0 см в диаметре. В брюшной полости обнаружен выпот до 600 мл в объеме.

Заключение гистологического исследования операционного материала: низкодифференцированная серозная карцинома яичника (G3); в сальнике – метастаз серозной карциномы.

Заключение цитологического исследования жидкости из серозных полостей опухоли: кровь, макрофагально гистиоцитарные элементы, мезотелий; опухолевые клетки не обнаружены.

Таким образом, в представленном клиническом случае основным является злокачественное новообразование правого яичника (рак яичника) больших размеров (St.3c T3cN1Mo) с развитием асцита и канцероматоза, что демонстрирует позднюю диагностику РЯ.

Клинические проявления РЯ, в отличие от новообразований других репродуктивных органов, на раннем этапе не имеют характерных патогномичных признаков, что нередко является одной из причин несвоевременной диагностики болезни [18].

В практике нередки случаи, когда лишь при поздних стадиях опухолевого процесса начинают проявляться первые клинические симптомы РЯ. Различные варианты клинических проявлений злокачественных новообразований яичника обусловлены различной морфологической структурой опухоли [7, 14].

При распространении опухолевого процесса за пределы яичников пациентки проявляют жалобы на боли в области живота, малого таза, нарушения стула, вздутие живота и т.д. Ввиду отсутствия специфичности жалоб ко времени установления РЯ у большинства больных опухолевый процесс выявляется на III–IV стадиях. В связи с этим наибольшую значимость для своевременной диагностики злокачественных новообразований яичников приобрел метод ультразвуковой визуализации матки и придатков трансабдоминальным и трансректальным доступами [7, 13].

Варианты визуальной картины эхографической структуры РЯ, по данным исследования А.Н. Вострова с соавт., можно подразделить на четыре основных типа: солидный, кистозный, смешанные варианты с преобладанием солидного компонента – солидно-кистозный и с преобладанием кистозного компонента – кистозно-солидный типы [6].

А.Н. Востров с соавт. провели сравнительный анализ результатов ультразвукового и патоморфологического исследований 500 женщин с РЯ с данными оперативного материала. Авторы пришли к выводу, что во избежание ошибок при оценке состояния матки и придатков на предоперационном этапе необходимо выполнить все этапы УЗИ. При этом необходимо начинать с трансабдоминального

доступа и завершать трансвагинальным или трансректальным доступами, так как уменьшения числа ошибок при УЗИ можно добиться при правильном методическом подходе к выполнению полного протокола УЗИ [12]. Использование такой новой инновационной технологии, как ультразвуковая эластография, при ультразвуковом исследовании расширяет возможности и улучшает качество диагностики патологии гинекологических органов [4].

На основании обзора большого количества литературных источников отечественных и зарубежных исследователей, М.А. Антошечкина с соавт. представили анализ диагностической информативности различных методов лучевой диагностики в ранней диагностике РЯ [1]. Эти и другие авторы отмечают, что для улучшения показателей ранней диагностики РЯ наряду с УЗИ можно также успешно использовать неинвазивные визуальные технологии КТ и магнитно-резонансной томографии (МРТ) [8, 18].

В настоящее время выработан оптимальный алгоритм для своевременного выявления РЯ, заключающийся в следующем.

Диагностические мероприятия при осмотре женщин с подозрением на РЯ традиционно необходимо начинать со сбора жалоб и анамнестических данных с особым акцентом на наследственность, менструальные и детородные функции женщины, прием контрацептивных/гормональных препаратов. На втором этапе, уже при клиническом осмотре пациентки, оценивается состояние всех генитальных органов. В алгоритме инструментального обследования всем пациенткам проводится УЗИ органов тазовой и брюшной полостей, по показаниям используется КТ и МРТ органов малого таза, колоноскопия. Лабораторное исследование, кроме общеклинических и биохимических показателей крови, дополняется определением уровня сывороточных онкологических маркеров (альфа-фетопротеина, СА-125, хорионического гонадотропина) [3, 5, 16].

С.О. Никогосян с соавт. в своей публикации также отмечают диагностическую ценность каждого пункта представленного алгоритма для своевременного выявления первичного/метастатического РЯ [10].

На основании анализа рандомизированных исследований по оценке риска развития опухолей яичников, представленной международной группой IOTA (International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group), предложены ультразвуковые прогностические критерии доброкачественных и злокачественных опухолей яичников. Доказана высокая эффективность данной системы IOTA Group с уровнем доказательности I. При этом основными ультразвуковыми признаками злокачественных или малигнизированных опухолей яичников установлены: многокамерность опухоли (более одной камеры), наличие солидных элементов размерами более 7 мм, гладкостенная многокамерная опухоль размерами более 100 мм, выраженная васкуляризация компонентов опухолевого образования [3, 16, 21].

В целях своевременной диагностики РЯ в 2021 г. принят Консенсус между Европейским обществом гинекологической онкологии, Международной группой анализа опухолей яичников, Международным обществом ультразвука в акушерстве и гинекологии и Европейским обществом гинекологической эндоскопии. В данном документе указано, что немалое место в своевременной диагностике опухолей яичников имеет квалификация специалиста [11].

Данный клинический пример является примером запоздалой диагностики РЯ у пациентки постменопаузального возраста. К сожалению, в данной ситуации на момент первичной диагностики РЯ опухоль уже имела огромные размеры, вероятно, из-за этого клиническая картина болезни и объективная оценка состояния пациентки были расценены ошибочно.

Выводы. Представленный клинический пример и опыт отечественных и зарубежных исследователей подтверждают трудность своевременной диагностики рака яичников. Усложняет ситуацию и отсутствие конкретных клинических симптомов, указывающих на поражение яичников злокачественным опухолевым процессом.

Анализ данного клинического примера убедительно указывает, что только выполнение полного алгоритма комплексного применения анамнестических, лабораторных (в том числе онкомаркеров), инструментальных (прежде всего таких методов лучевой диагностики, как ультразвуковое исследование, компьютерная томография) и других методов исследования является основой своевременной диагностики РЯ.

Литература

1. Антошечкина М.А., Савинова Е.Б., Чуркина С.О. Анализ эффективности неинвазивных визуальных технологий в диагностике ранних стадий рака яичников // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2011. № 4. С. 94–97.
2. Диагностика и лечение доброкачественных новообразований яичников с позиции профилактики рака / Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева, Н.В. Артымук и др. // Проблемы репродукции. 2018. Т. 24, № S6. С. 827–855.
3. Диагностика и лечение доброкачественных новообразований яичников с позиции профилактики рака: клинические рекомендации (протокол лечения): утв. президентом Российского общества акушеров-гинекологов академиком РАН, профессором В.Н. Серов // О направлении клинических рекомендаций «Диагностика и лечение доброкачественных новообразований яичников с позиции профилактики рака»: письмо Минздрава России от 04.12.2018 г. № 15-4/10/2-7838 [Электронный ресурс]. Доступ из справ.-прав. системы КонсультантПлюс.
4. Диомидова В.Н., Захарова О.В., Петрова О.В., Сиordia А.А. Ультразвуковая эластография (компрессионная и сдвиговой волной) в акушерстве и гинекологии // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2016. Т. 15(2). С. 52–58. DOI: 10.20953/1726-1678-2016-2-52-58.
5. Жук Е.Г. Современные концепции в диагностике рака яичников // Онкологический журнал. 2020. Т. 14, № 4(56). С. 118–128.
6. История и принципы ультразвуковой диагностики опухолей женской репродуктивной системы / А.Н. Востров, В.И. Казакевич, Л.А. Митина и др. // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2017. Т. 4(3). С. 116–123.
7. Карелина О.Б., Фетисова Т.И. Рак яичника: факторы риска и профилактика // Женское здоровье и репродукция. 2018. № 2(21). С. 7–14.
8. Методы лучевой диагностики при раке яичника: роль в тактике ведения пациентов / А.Е. Солопова, К. Дадак, А.Д. Макацария и др. // REJR. 2018. Т. 8(3). С. 30–47. DOI: 10.21569/2222-7415-2018-8-3-30-47.
9. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) / пер. с англ. под ред. С.А. Тюляндина, Д.А. Носова, Н.И. Переводчиковой. М.: Издательская группа РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2010. 436 с.
10. Никогосян С.О., Загаштоков А.З., Левченко Н.Е., Тхакохов М.М. Прогностические модели в диагностике рака яичников // Опухоли женской репродуктивной системы. 2018. Т. 14(2). С. 82–89.
11. Озерская И.А. Стандартизация ультразвукового исследования патологии придатков матки по IOTA, O-RADS: метод. рекомендации. М.: МЕДпресс-информ, 2022. 48 с.
12. Ошибки эхографии в диагностике распространенности рака яичников / А.Н. Востров, В.И. Казакевич, Л.А. Митина и др. // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2017. Т. 4(1). С. 40–44. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-1-40-44>.
13. Первично-множественные злокачественные новообразования женских половых органов. История вопроса, эпидемиология, терминология и классификация / М.А. Сафонова, В.Н. Диомидова, О.В. Захарова и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2017. Т. 16, № 2. С. 59–64.
14. Поражение женских репродуктивных органов в структуре первично-множественных злокачественных новообразований / М.А. Сафонова, В.Н. Диомидова, О.В. Захарова и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2016. Т. 15, № 3. С. 48–53. DOI: 10.20953/1726-1678-2016-3-48-53.
15. Рак яичника: современные подходы к классификации, диагностике, стадированию и дифференцированной тактике ведения больных / А.Г. Солопова, В.О. Бицадзе, А.Е. Солопова и др. // Журнал акушерства и женских болезней. 2017. Т. 66, № 2. С. 55–66. DOI: 10.17816/JOWD66255-66.

16. Рак яичников / рак маточной трубы / первичный рак брюшины (МКБ 10:C48.0, C48.1, C48.2, C56, C57): клинические рекомендации / Ассоциация онкологов России; Российское общество клинической онкологии; Российское общество специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы; Одобрены Научно-практическим Советом Минздрава РФ; год утверждения: 2020 [Электронный ресурс]. URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_jaichnikov_matochnoj_truby.pdf.

17. Савинова А.Р., Гатауллин И.Г. Ранняя диагностика и скрининг рака яичников // Казанский медицинский журнал. 2022. Т. 103, № 3. С. 476–483.

18. Случай запущенного рака яичников у 18-летней пациентки / С.П. Синчихин, Р.В. Павлов, И.В. Телегина и др. // Астраханский медицинский журнал. 2022. Т. 17, № 2. С. 109–113. DOI: 10.48612/agmu/2022.17.2.109.113.

19. Франк Г.А., Москваева Л.В., Андреева Ю.Ю. Новая классификация опухолей яичника // Архив патологии. 2015. Т. 77(4). С. 40–50. DOI: <https://doi.org/10.17116/patol201577440-50>.

20. Prat J. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynecol Obstet*, 2014, vol. 124(1), pp. 1–5.

21. Van Calster B., Van Hoorde K., Valentin L. et al. Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: prospective multicentre diagnostic study. *BMJ*, 2014, vol. 349, g5920. DOI: 10.1136/bmj.g5920.

ДИОМИДОВА ВАЛЕНТИНА НИКОЛАЕВНА – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики, Чувашский государственный университет; заведующая отделением ультразвуковой диагностики, Городская клиническая больница № 1, Россия, Чебоксары (diomidovavn@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3627-7971>).

САФОНОВА МАРИНА АНАТОЛЬЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики, Чувашский государственный университет; заведующая отделением рентгенодиагностики, Республиканский клинический онкологический диспансер, Россия, Чебоксары (safmaran@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8578-6449>).

СТАРОСТИНА ТАТЬЯНА ВАЛЕРЬЕВНА – заведующая поликлиническим отделением, врач-онколог, Республиканский клинический онкологический диспансер, Россия, Чебоксары (rkod-pol-zav@med.cap.ru).

ВАЗАНОВ АНДРЕЙ АТТИКОВИЧ – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии и онкологии, Чувашский государственный университет; заместитель главного врача по медицинской части, врач-онколог, Республиканский клинический онкологический диспансер, Россия, Чебоксары (andvaz@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8530-4876>).

ГЛЯКИН ДМИТРИЙ СЕРГЕЕВИЧ – заведующий онкологическим отделением № 5, врач-онколог, Республиканский клинический онкологический диспансер, Россия, Чебоксары (gds16@mail.ru).

Valentina N. DIOMIDOVA, Marina A. SAFONOVA,
Tatyana V. STAROSTINA, Andrey A. VAZANOV, Dmitry S. GLYAKIN

RADIATION DIAGNOSIS OF SEROUS CARCINOMA OF THE OVARY OF ENORMOUS SIZE IN A PATIENT OF POSTMENOPAUSAL AGE (Clinical Case)

Key words: ovary, cancer, serous carcinoma, ultrasound diagnostics, radiation diagnostics.

Topicality. Among the tumors of the female genital organs, ovarian cancer is considered one of the most common. Due to the lack of a specific clinical picture at an early stage, in more than half of cases there is a delayed detection of ovarian cancer. In view of this, an urgent problem in oncogynecology remains the timely diagnosis of ovarian cancer.

The purpose of the work is to demonstrate the complexity and untimely diagnosis of ovarian cancer on the example of the presented clinical case of primary radiation diagnosis of serous ovarian carcinoma of enormous size in a postmenopausal patient.

Outcomes. The article reflects some experience of domestic and foreign researchers, where the reasons that explain the late diagnosis of ovarian cancer are studied. A case from clinical practice with an analysis of the development of the clinical picture of the disease, the tactics of patient management is presented. This clinical example is an example of a belated diagnosis

of ovarian cancer in a postmenopausal patient. Unfortunately, in this situation, at the time of the initial diagnosis of ovarian cancer, the tumor already had a huge size, probably because of this, the clinical picture of the disease and the objective assessment of the patient's condition were regarded erroneously.

Conclusion. The analysis of this clinical example convincingly indicates that only the implementation of a complete algorithm for the complex use of anamnestic, laboratory (including tumor markers), instrumental (primarily radiation diagnostic methods, such as ultrasound, computed tomography) and other diagnostic methods is the basis for the timely diagnosis of ovarian cancer.

References

1. Antoshechkina M.A., Savinova E.B., Churkina S.O. *Analiz effektivnosti neinvazivnykh vizual'nykh tekhnologii v diagnostike rannikh stadii raka yaichnikov* [Analysis of the effectiveness of non-invasive imaging technologies in the diagnosis of early stages of ovarian cancer]. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskii vestnik*, 2011, no. 4, pp. 94–97.
2. Adamyan L.V., Andreeva E.N., Artyuk N.V. et al. *Diagnostika i lechenie dobrokachestvennykh novoobrazovaniy yaichnikov s pozitsii profilaktiki raka* [Diagnosis and treatment of benign ovarian neoplasms from the standpoint of cancer prevention]. *Problemy reproduksii*, 2018, vol. 24, no. S6, pp. 827–855.
3. *Diagnostika i lechenie dobrokachestvennykh novoobrazovaniy yaichnikov s pozitsii profilaktiki raka: klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya): utv. prezidentom Rossiiskogo obshchestva akusherov-ginekologov akademikom RAN, professorom V.N. Serov* [Diagnosis and treatment of benign ovarian neoplasms from the standpoint of cancer prevention: clinical recommendations (treatment protocol): utv. President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor V.N. Serov]. In: *O napravlenii klinicheskikh rekomendatsii «Diagnostika i lechenie dobrokachestvennykh novoobrazovaniy yaichnikov s pozitsii profilaktiki raka»: pismo Minzdrava Rossii ot 04.12.2018 g. № 15-4/10/2-7838* [On the direction of clinical recommendations "Diagnosis and treatment of benign ovarian neoplasms from the standpoint of cancer prevention": letter of the Ministry of Health of Russia dated 04.12.2018 No. 15-4 / 10 / 2-7838]. Access from the reference and legal system ConsultantPlus.
4. Diomidova V.N., Zakharova O.V., Petrova O.V., Siordiya A.A. *Ul'trazvukovaya elastografiya (kompriionnaya i sdvigovoi volnoi) v akusherstve i ginekologii* [Ultrasound (Compression and Shear wave) Elastography in Obstetrics and Gynaecology]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*, 2016, vol. 15(2), pp. 52–58. DOI: 10.20953/1726-1678-2016-2-52-58.
5. Zhuk E.G. *Sovremennye kontseptsii v diagnostike raka yaichnikov* [Current Concepts in the Diagnosis of Ovarian Cancer]. *Onkologicheskii zhurnal*, 2020, vol. 14, no. 4(56), pp. 118–128.
6. Vostrov A.N., Kazakevich V.I., Mitina L.A. et al. *Istoriya i printsipy ul'trazvukovoi diagnostiki opukhlei zhenskoi reproduktivnoi sistemy* [History and Principles of Ultrasound Diagnosis of Tumors of the Female Reproductive System]. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegiryeva*, 2017, vol. 4(3), pp. 116–123.
7. Karelina O.B., Fetisova T.I. *Rak yaichnika: faktory riska i profilaktika* [Ovarian cancer: risk factors and prevention]. *Zhenskoe zdorov'e i reproduksiya*, 2018, no. 2(21), pp. 7–14.
8. Solopova A.E., Dadak K., Makatsariya A.D. et al. *Metody luchevoi diagnostiki pri rake yaichnika: rol' v taktike vedeniya patsientov* [Methods of radiation diagnosis in ovarian cancer: role in the tactics of patient management]. *REJR*, 2018, vol. 8(3), pp. 30–47. DOI: 10.21569/2222-7415-2018-8-3-30-47.
9. Tyulyandin S.A., Nosov D.A., Perevodchikova N.I., eds. *Minimal'nye klinicheskie rekomendatsii Evropeiskogo obshchestva meditsinskoi onkologii (ESMO)* [Minimum Clinical Guidelines of the European Society for Medical Oncology (ESPO)]. Moscow, 2010, 436 p.
10. Nikogosyan S.O., Zagastokov A.Z., Levchenko N.E., Tkhakokhov M.M. *Prognosticheskie modeli v diagnostike raka yaichnikov* [Malignant Ovarian Tumors Diagnostics Difficulties]. *Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy*, 2018, vol. 14(2), pp. 82–89.
11. Ozerskaya I.A. *Standartizatsiya ul'trazvukovogo issledovaniya patologii pridatkov matki po IOTA, O-RADS: metodicheskie rekomendatsii* [Standardization of ultrasound examination of the pathology of the uterine appendages by IOTA, O-RADS: methodological recommendations]. Moscow, MEDpress-inform Publ., 2022, 48 p.
12. Vostrov A.N., Kazakevich V.I., Mitina L.A. et al. *Oshibki ekhografii v diagnostike rasprostrannosti raka yaichnikov* [Errors of Sonography in the Diagnosis of the Prevalence Rate of Ovarian Cancer]. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva*, 2017, vol. 4(1), pp. 40–44. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-1-40-44>.
13. Safonova M.A., Diomidova V.N., Zakharova O.V. et al. *Pervichno mnozhestvennye zlokachestvennye novoobrazovaniya zhenskikh polovykh organov. Istoriya voprosa, epidemiologiya, terminologiya i klassifikatsiya* [Primary, multiple malignant neoplasms of the female genital organs.

Background, epidemiology, terminology and classification]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*, 2017, vol. 16, no. 2, pp. 59–64.

14. Safonova M.A., Diomidova V.N., Zakharova O.V. et al. *Porazhenie zhenskikh reproduktivnykh organov v strukture pervichno-mnozhestvennykh zlokachestvennykh novoobrazovaniy* [The defeat of the female reproductive organs in the structure of primary-multiple malignant neoplasms]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*, 2016, vol. 15, no. 3, pp. 48–53. DOI: 10.20953/1726-1678-2016-3-48-53.

15. Solopova A.G., Bitsadze V.O., Solopova A.E. et al. *Rak yaichnika: sovremennye podkhody k klassifikatsii, diagnostike, stadirovaniyu i differentsirovannoi taktike vedeniya bol'nykh* [Ovarian cancer: current approaches to classification, diagnostics, staging and differential management of patients]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*, 2017, vol. 66, no. 2, pp. 55–66. DOI: 10.17816/JOWD66255-66.

16. *Rak yaichnikov / rak matochnoi trub / pervichnyi rak bryushiny (MKB 10:C48.0, C48.1, C48.2, C56, S57): klinicheskie rekomendatsii* [Ovarian cancer / fallopian tube cancer / primary peritoneal cancer (ICD 10:C48.0, C48.1, C48.2, C56, C57): Clinical Guidelines]. Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_iaichnikov_matochnoj_truby.pdf.

17. Savinova A.R., Gataullin I.G. *Rannaya diagnostika i skrining raka yaichnikov* [Early diagnosis and screening of ovarian cancer]. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*, 2022, vol. 103, no. 3, pp. 476–483.

18. Sinchikhin S.P., Pavlov R.V., Telegina I.V. et al. *Sluchai zapushchennogo raka yaichnikov u 18-letnei patsientki* [A Case of Advanced Ovarian Cancer in Eighteen-Year-Old Woman]. *Astrakhanskii meditsinskii zhurnal*, 2022, vol. 17, no. 2, pp. 109–113. DOI: 10.48612/agmu/2022.17.2.109.113.

19. Frank G.A., Moskvina L.V., Andreeva Yu.Yu. *Novaya klassifikatsiya opukholei yaichnika* [New classification of ovarian tumors]. *Arkhiv patologii*, 2015, vol. 77(4), pp. 40–50. DOI: <https://doi.org/10.17116/patol201577440-50>.

20. Prat J. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynecol Obstet*, 2014, vol. 124(1), pp. 1–5.

21. Van Calster B., Van Hoorde K., Valentin L. et al. Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: prospective multicentre diagnostic study. *BMJ*, 2014, vol. 349, g5920. DOI: 10.1136/bmj.g5920.

VALENTINA N. DIOMIDOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Propaedeutics of Internal Medicine with a Course of Radiation Diagnostics, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (diomidovavn@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3627-7971>).

MARINA A. SAFONOVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Radiology, Chuvash State University; Head of X-ray Diagnostics Department, Republican Clinical Oncologic Dispensary, Russia, Cheboksary (safmaran@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8578-6449>).

TATYANA V. STAROSTINA – Head of the Polyclinic Department, Oncologist, Republican Clinical Oncology Dispensary, Russia, Cheboksary (rkod-pol-zav@med.cap.ru).

ANDREY A. VAZANOV – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General Surgery and Oncology, Chuvash State University; Deputy Chief Physician for Medical Department, Oncologist, Republican Clinical Oncology Dispensary, Russia, Cheboksary (andvaz@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8530-4876>).

DMITRY S. GLYAKIN – Head of the Oncology Department No. 5, Oncologist, Republican Clinical Oncology Dispensary, Russia, Cheboksary (gds16@mail.ru).

Формат цитирования: Диомидова В.Н., Сафонова М.А., Старостина Т.В., Вазанов А.А., Глякин Д.С. Лучевая диагностика серозной карциномы яичника больших размеров у пациентки постменопаузального возраста (клинический случай) [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2023. – № 1. – С. 108–117. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/1/13>. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-1-108-117.

DOI: 10.47026/2413-4864-2023-1-118-128

УДК 616.72-002-053.6

ББК 57.334.181.2

Н.В. ЖУРАВЛЕВА, А.В. АКСЕНОВА, С.П. ЯКУПОВА, Т.Л. СМИРНОВА,
Т.В. ПРОКОПЬЕВА, А.В. АРХИПОВА, Е.А. ГУРЬЯНОВА**ЛЕЧЕНИЕ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА
С СИСТЕМНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ИНГИБИТОРАМИ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1
(клинический случай)**

Ключевые слова: системный ювенильный идиопатический артрит, ингибиторы ИЛ-1, ингибиторы ИЛ-6, канакинумаб.

Цель данного исследования – оценка эффективности лечения ювенильного идиопатического артрита с системными проявлениями ингибиторами интерлейкина-1 (ИЛ-1).

Материал и методы. Был проведен проспективный анализ течения системного ювенильного идиопатического артрита у пациентки 15-летнего возраста, ей проведены обследования с применением лабораторных и инструментальных методов до назначения и после терапии ингибитором интерлейкина-1 (ИЛ-1) канакинумабом. Лабораторное исследование включало общий и биохимический анализы крови, определение ревматоидного фактора, С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, прокальцитонина, антинуклеарных антител, титра антител к цитруллинированному пептиду (АЦЦП), титра антистрептолизина-О. Пациентке проведены ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ), ультразвуковое исследование плевральных полостей, органов брюшной полости, почек, коленных суставов, рентгенография органов грудной полости и рентгенография кисти, компьютерная томография органов грудной и брюшной полостей.

Результаты. При обследовании у пациентки выявлены: синовит коленных суставов, двусторонний плеврит и перикардит, положительные маркеры воспалительного процесса, характерные для ювенильного идиопатического артрита с системными проявлениями. У больной обнаружены лейкоцитоз до $20,3 \times 10^9/\text{л}$ с палочкоядерным сдвигом до 18%, повышение скорости оседания эритроцитов 55 мм/ч, повышение С-реактивного белка до 288 мг/л, лактатдегидрогеназы до 500 Ед/л, в анализах мочи выявлены умеренная гематурия и протеинурия. При рентгенологическом исследовании выявлены структурные изменения в коленных и межфаланговых суставах. Мы наблюдали эффективность терапии канакинумабом. На фоне терапии канакинумабом после второго введения отмечалась положительная динамика: лейкоциты $5,1 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 6 мм/ч, СРБ 12 мг/л, купирование симптомов заболевания.

Выводы. На фоне терапии канакинумабом у пациентки отмечена положительная клиническая и лабораторная динамика заболевания. Исследование продемонстрировало эффективность ингибиторов интерлейкина-1 (ИЛ-1) – канакинумаба в достижении ремиссии заболевания.

Актуальность. Системный ювенильный идиопатический артрит (с-ЮИА) – это артрит неизвестной этиологии, который начинается у пациентов в возрасте до 18 лет и сохраняется не менее 6 недель [3, 4]. Данное заболевание является сложным по патогенезу и течению, имеет неблагоприятный прогноз из всех вариантов ювенильного идиопатического артрита.

Системный ЮИА составляет 10–20% пациентов при ЮИА. Заболевание развивается независимо от пола, мальчики страдают так же часто, как и девочки. Течение заболевания может быть непредсказуемым, варьируя от монофазного течения заболевания до хронических рецидивирующих периодов тяжелого полиартрита, сопровождающихся критическими внесуставными симптомами и осложнениями, высокой летальностью [5, 6].

Болезнь Стилла у взрослых – редкое аутовоспалительное заболевание, напоминает системный ювенильный идиопатический артрит. Системные клинические особенности болезни Стилла и системного ЮИА предполагают, что оба клинических фенотипа представляют один и тот же континуум заболеваний с разным возрастом начала [1].

Воспаление при системном ЮИА опосредуется семейством цитокинов – интерлейкинов, в частности существенную роль играет интерлейкин-1 (IL-1). Известно, что интерлейкины, продуцируемые лейкоцитами, являются частью иммунной системы и обеспечивают врожденный иммунный ответ. Нейтрализация IL-1 β и IL-1 α вызывает быструю и устойчивую блокаду воспаления. Другими цитокинами, участвующими в патогенезе с-ЮИА, являются IL-6, IL-18 [6].

Уровни IL-6 в сыворотке повышаются во время активности заболевания и коррелируют с тяжестью поражения суставов и тромбоцитозом, что указывает на его роль в патогенезе системного ЮИА.

Исследования показали, что IL-18 может использоваться в качестве диагностического биомаркера, отличающего системный ЮИА от других заболеваний, протекающих с лихорадкой [7, 8].

Следовательно, механизмы, связанные с врожденной иммунной системой, особенно управляемые интерлейкинами IL-1, IL-6 и IL-18, играют ключевую роль в патогенетических механизмах системного ЮИА. В связи с выраженной активацией отдельных звеньев врожденной иммунной системы системный ЮИА рассматривается как полигенный аутовоспалительный синдром.

При проведении иммунологических исследований установлено, что у больных с системным ЮИА антитела не обнаруживаются.

Системные признаки заболевания могут предшествовать развитию артрита на недели, месяцы или даже годы. Клиническая картина системного ЮИА может имитировать инфекционные или злокачественные заболевания, поэтому мультидисциплинарный подход в диагностике является обязательным [9].

Значительное повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), лейкоцитоз, тромбоцитоз, повышение скорости оседания эритроцитов, низкий уровень гемоглобина и низкий уровень альбумина являются типичными для системного ЮИА [10]; перечисленных изменений лабораторных показателей не отмечается при других подтипах ЮИА.

Согласно критериям Международной лиги ассоциации ревматологов (ILAR), диагноз системного ЮИА требует наличия артрита в одном или нескольких суставах с документально подтвержденной лихорадкой продолжительностью не менее 2 недель и сопровождается одним или несколькими из следующих признаков: эритематозной сыпью, увеличением лимфатических узлов, гепатомегалией и/или спленомегалией, серозитом [11–15].

Регулярная оценка активности воспалительного процесса у пациентов с системным ЮИА важна для мониторинга течения заболевания и оценки ответа на проводимую терапию [16].

Современное лечение ЮИА с системными проявлениями основывается на подходе «лечение до цели», что предполагает достижение полной клинической и лабораторной ремиссии заболевания, а в случаях, когда это невозможно, лечение направлено на достижение минимальной активности заболевания [17].

Системный ЮИА отличается от других типов ювенильных идиопатических артритов, поэтому неудивительно, что терапевтический подход, используемый при других формах ЮИА, к нему неприменим.

После верификации диагноза в лечении назначают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), модифицирующие противоревматические препараты (DMARD) и/или глюкокортикостероиды (ГКС).

НПВП блокируют выработку простагландинов путем ингибирования циклооксигеназы-1 и циклооксигеназы-2, оказывают обезболивающее и противовоспалительное действие. Системное введение высоких доз ГКС обеспечивает хороший

краткосрочный эффект у пациентов при системном ЮИА, но не влияет на долгосрочный исход заболевания.

Хотя ГКС по-прежнему занимают основное положение среди противовоспалительных препаратов с быстрым разрешением воспаления, долгосрочные побочные эффекты, включая остеопороз, подавление роста, иммуносупрессию и метаболические нарушения, ограничивают их длительное применение.

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) произвели революцию в лечении пациентов при ЮИА с системным началом, улучшив исходы при одновременном лечении [18, 19]. В случае тяжелого течения заболевания рекомендуется раннее назначение ГИБП, в частности анти-IL-1 терапии.

На основании результатов исследований было доказано, что в патогенезе системного ЮИА в начале заболевания происходит активация врожденного иммунного ответа. По-видимому, существует «окно возможностей» для назначения анти-IL-1 терапии на ранних стадиях течения заболевания [20, 21]. Если окно возможностей упущено, то при прогрессировании заболевания доминируют адаптивный иммунитет и цитокин IL-17A, который формирует иную клиническую картину.

В настоящее время ингибиторы IL-1 (анакинра, канакинумаб) и ингибитор IL-6 (тоцилизумаб) одобрены в России для лечения системного идиопатического ювенильного артрита [2].

Анакинра представляет собой рекомбинантную форму антагониста рецептора IL-1 (IL1-RA), который физиологически экспрессируется у людей. Механизм действия включает предотвращение связывания IL-1 α и IL-1 β с рецептором IL-1. Таким образом, анакинра служит конкурентным антагонистом цитокина IL-1 и блокирует его провоспалительные функции.

Канакинумаб представляет собой моноклональное антитело человека, связывает и нейтрализует интерлейкин-1 бета, который играет ключевую роль в воспалительном процессе sJIA.

Фармакологический эффект зависит от блокады взаимодействия между IL-1 β и рецептором IL-1. Таким образом, канакинумаб предотвращает активацию последующих воспалительных реакций [22].

В проведенных исследованиях было показано, что лечение канакинумабом у пациентов при системном ЮИА приводит к быстрому снижению экспрессии генов, связанных с воспалением, и снижению уровня воспалительных цитокинов IL-6, IL-1 [23].

При длительном применении ингибиторов IL-1 не наблюдается выраженных долгосрочных побочных эффектов. Если у некоторых пациентов все еще невозможно полностью избежать назначения ГКС, то раннее включение в схему лечения ингибиторов IL-1 позволяет значительно снизить кумулятивную дозу ГКС у большинства пациентов [24]. Это особенно важно у детей из-за влияния терапии ГКС на рост и развитие ребенка.

Цель исследования – оценить эффективность терапии канакинумабом у пациента с ювенильным идиопатическим артритом с системными проявлениями.

Описание клинического случая

Пациентка, 15 лет, госпитализирована в августе 2019 г. в инфекционное отделение городской больницы с жалобами на повышение температуры выше 38–39,0°C, с ознобами до нескольких раз в сутки, на боли за грудиной, усиливающиеся при глубоком дыхании, перемене положения тела, одышку в горизонтальном положении, а также появление высыпаний на коже, которые появляются на высоте лихорадки, слабость, боли в мышцах, боли в коленных суставах по визуально-аналоговой шкале боли (ВАШ) 5 баллов, утреннюю скованность в них в течение всего дня.

Наследственность по ревматическим заболеваниям не отягощена. Вакцинирована согласно национальному календарю прививок до настоящего заболевания.

Пациентка заболела остро в начале августа 2019 г., когда появились слизистые выделения из носа, боли в горле и повысилась температура тела до 39°C, она лечилась амбулаторно у педиатра с диагнозом острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ). Принимала анвимакс в течение 2 дней, после чего температура тела нормализовалась. Однако через 3 дня температура тела вновь повысилась до 40°C, на фоне приема жаропонижающих препаратов эффекта не было. В связи с ухудшением в состоянии по «неотложной помощи» доставлена в инфекционное отделение городской больницы.

При осмотре состояние тяжелое. Температура тела 38,5°C. Рост 157 см, масса 51 кг ИМТ 20,69 кг/м². При осмотре были увеличены задние шейные, подмышечные, паховые лимфатические узлы, размером 1,0×1,0 см подвижные, при пальпации безболезненные. В зеве патологии нет, полость рта санирована. На коже конечностей и туловища розового цвета полиморфная пятнисто-папулезная сыпь. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД – 21 в минуту. Сатурация кислорода – 95%. При аускультации сердца ритм правильный, тоны приглушены, ЧСС – 125 уд./мин, АД – 100/70 мм рт. ст. При пальпации живот мягкий, безболезненный, увеличение печени (+2 см). Симптом Пастернацкого отрицательный с двух сторон. Умеренная дефигурация в коленных суставах, движения в полном объеме, пальпация суставов болезненна.

В отделении у пациентки сохранялось повышение температуры до 38,0–39,5°C с незначительным эффектом от приема НПВП, боли в коленных суставах (по ВАШ 5 баллов). На пике температуры на кожных покровах туловища и конечностей появлялись обильные папулезные высыпания. Лабораторные исследования выявили лейкоцитоз до 20,3×10⁹/л с палочкоядерным сдвигом до 18%, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) 55 мм/ч, СРБ 171 г/л. В лабораторных анализах ревматоидный фактор и антинуклеарные антитела были отрицательными.

В анализах мочи выявлена умеренная гематурия (эритроциты 30–45 в поле зрения), протеинурия 0,33 г/л. На рентгенограмме органов грудной полости легочные поля без видимых очаговых и инфильтративных теней, корни структурные, границы сердца не расширены.

Эхокардиография (ЭхоКГ) и ультразвуковое исследование плевральных полостей выявили наличие небольшого количества жидкости в полости перикарда и в обеих плевральных полостях. По результатам ультразвукового исследования органов брюшной полости (УЗИ ОБП) и почек обнаружено увеличение размеров печени и селезенки.

На фоне назначенной инфузионной и антибактериальной терапии (цефтриаксон), приема НПВП (найз) сохранялись повышение температуры тела до 40°C, слабость.

С подозрением на дебют системных заболеваний соединительной ткани на 7-й день пребывания в стационаре пациентка переведена в ревматологическое отделение детской больницы для верификации диагноза. Была продолжена антибактериальная терапия (кларитромицин, ванкомицин), НПВП (мелоксикам), спиронолактон, гепарин.

С целью диагностического поиска проведено повторное ЭхоКГ и подтверждены признаки перикардита (расхождение листков перикарда в области верхушки – 20 мм, за левым желудочком (ЛЖ) – 14,4 мм, перед правым желудочком – 8,5 мм, за правым предсердием – 12 мм). По результатам компьютерной томографии органов грудной полости выявлен двусторонний плеврит. На электрокардиографии (ЭКГ) – синусовый ритм с ЧСС 150 в минуту, нормальное положение электрической оси сердца, подъем сегмента ST выше изолинии в I отведении на 2 мм.

В биохимических анализах крови обнаружено повышение СРБ до 288 мг/л, ЛДГ до 500 Ед/л; тест на прокальцитонин отрицательный (4,5 нг/мл), креатинин 75 мкмоль/л, ферритин 280 нг/мл, снижение уровня гемоглобина до 95 г/л. Антинуклеарные антитела на системные воспалительные заболевания соединительной ткани и HLA-B27, титр антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), титр антистрептолизина-О (АСЛО) были отрицательными. При ультразвуковом исследовании коленных суставов обнаружены признаки двустороннего синовита. При осмотрах ЛОР-врачом и стоматологом патологии не найдено.

Таким образом, полученные результаты исследований позволили исключить сепсис, острую ревматическую лихорадку и системные заболевания соединительной ткани.

Несмотря на проводимую терапию, у пациентки сохранялись лихорадка, боли в суставах (по ВАШ 5-6 баллов), высыпания на кожных покровах; кроме того, возникали преходящие боли в животе. Поэтому было решено исключить лимфопролиферативные заболевания. Выполнена пункция костного мозга, по данным миелограммы патологии не обнаружено. Вирус простого герпеса, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр и боррелиоз Лайма также были исключены. По результатам компьютерной томографии органов брюшной полости (КТ ОБП) документированы признаки увеличения размеров печени и селезенки.

С учетом лихорадки выше 38–39,0°C с ознобами до нескольких раз в сутки, одышки, а также преходящей эритематозной сыпи, слабости, болей в мышцах, лимфаденопатии, артрита, гепатоспленомегалии, плеврита, перикардита, повышения уровня СРБ, лейкоцитоза, тромбоцитоза, повышения скорости оседания эритроцитов (СОЭ), анемии, изолированного мочевого синдрома нами диагностирован ювенильный идиопатический артрит с системными проявлениями.

Пациентке проведена пульс-терапии метипредом 1000 мг № 3 ежедневно с последующим переходом на прием ГКС в таблетках из расчета 1 мг/кг массы тела; назначена базисная терапия метотрексатом 15 мг в неделю.

Однако данная терапия не контролировала лихорадку, сохранялись эритематозная сыпь на туловище и конечностях, боли в коленных суставах (ВАШ до 5 баллов). В анализах крови сохранялись лейкоцитоз до $18,7 \times 10^9$ /л, повышение уровня тромбоцитов до 660×10^9 /л, повышение уровня СРБ (110 мг/л), уровень ферритина 373 нг/мл, анемия (Hb 91 г/л); по ЭхоКГ сохранялись выпот в полости верхушки 8 мм, выпот за левым желудочком 7,1 мм, признаки легочной гипертензии (систолическое давление в легочной артерии 22 мм рт. ст.).

Из-за отсутствия клинического эффекта увеличена доза ГКС до 1,5 мг/кг/день. Тем не менее и после этого состояние не улучшалось. С учетом тяжелого течения заболевания было принято решение о назначении генно-инженерной биологической терапии (ГИБП) с целью купирования системных проявлений ЮИА согласно клиническим рекомендациям.

С родителями пациентки проведена беседа с необходимостью назначения биологической терапии по жизненным показаниям, от них получено письменное информированное добровольное согласие.

Инициирована терапия ГИБП ингибитором ИЛ-1 β канакинумабом в дозе 4 мг/кг подкожно 1 раз в 4 недели в условиях реанимационного отделения, продолжена терапия метотрексатом, преднизолоном, внутривенное введение иммуноглобулина в дозе 4 мг/кг внутривенно капельно. На фоне терапии канакинумабом после второго введения отмечалась положительная лабораторная динамика: гемоглобин 115 г/л, тромбоциты 271×10^9 /л, лейкоциты $9,5 \times 10^9$ /л, СРБ 12 мг/л, ферритин 362 нг/мл, фибриноген 4,2 г/л, билирубин

18 мкмоль/л АСТ 17 Ед/л АЛТ 16,3 Ед/л. Это свидетельствовало об эффективности проводимой терапии.

На фоне терапии канакинумабом, метотрексатом и глюкокортикоидами в течение следующих 7 месяцев наступил регресс симптомов с-ЮИА. Метилпреднизолон был отменен через 1 год.

В настоящее время пациентка продолжает наблюдение и лечение у ревматолога, с 2020 г. у нее нет клинических и лабораторных признаков активности заболевания. Продолжается терапия канакинумабом в дозе 300 мг подкожно 1 раз в 4 недели, метотрексатом 15 мг в неделю. На фоне терапии ГИБП пациентка проходит обследование у фтизиатра для исключения патологии легких.

Результаты анализов от апреля 2022 г. в пределах референсных значений: ОАК – Нв 141 г/л, лейкоциты $5,1 \times 10^9$ /л, тромбоциты 250×10^9 /л, СОЭ 6 мм/ч; изменений в ОАМ не выявлено.

Биохимические анализы – креатинин 88 мкмоль/л, белок общий 74 г/л, кальций 2,53 ммоль/л, СРБ 3,7 мг/л, АСТ 19 Ед/л АЛТ 17 Ед/л, фибриноген 3,77 г/л, протромбиновое время 10,4 с, протромбиновый индекс 109%, белок общий 74 г/л, альбумин 62,8 г/л, α -2-глобулин 8,3 г/л, гамма-глобулин 16,1%. ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 61 в минуту, нормальное положение электрической оси сердца.

На рентгенографии кисти: истончение кортикального слоя, замыкательных пластинок суставных поверхностей фаланг пальцев, незначительное сужение суставных щелей межфаланговых суставов.

Пациентке рекомендовано избегать инсоляций, психоэмоциональных нагрузок. Указано на необходимость употреблять продукты с повышенным содержанием кальция и витамина D для профилактики остеопороза.

Пациентка ведет такой же образ жизни, как и ее здоровые сверстники, она студентка вуза. Прогноз у неё благоприятный.

Все пациенты с системной формой ЮИА должны быть своевременно поданы в Федеральный регистр орфанных заболеваний (Постановление Правительства РФ от 26 апреля 2012 г. № 403). Заболевание, начавшись в детском возрасте, продолжается всю жизнь.

Взрослые больные с ювенильными артритами нуждаются в продолжении терапии ГИБП.

Проблемы преимущества генно-инженерной биологической терапии при ювенильных артритах у взрослых в Российской Федерации:

- необоснованное мнение «взрослых» ревматологов об «избыточности» терапии у детей с ЮИА;
- необоснованная отмена ГИБП на фоне ремиссии заболевания;
- снижение комплаентности «взрослых детей»;
- ухудшение доступности льготного лекарственного обеспечения из-за отмены статуса инвалидности.

Дети и подростки с ювенильными артритами нуждаются в особой переходной форме медицинской помощи («Transitional care»).

Данный клинический случай системного ювенильного идиопатического артрита интересен по ряду показателей. В дебюте заболевания высокая температура была первым и основным симптомом болезни. Через несколько дней манифестировали внесуставные симптомы заболевания, что полностью соответствует диагностическим критериям ЮИА с системными проявлениями [25].

Системный ЮИА является диагнозом исключения и требует исключения других заболеваний с аналогичными симптомами. Отсутствие доказательств предшествующей стрептококковой инфекции группы А позволило исключить диагноз острой ревматической лихорадки.

Очень важно было исключить злокачественное новообразование до начала лечения кортикостероидами, чтобы избежать ошибок и тяжелых осложнений. Проведено большое количество дополнительных лабораторных исследований, результаты которых позволили исключить новообразование, сепсис и системные заболевания соединительной ткани.

Несмотря на проводимое лечение, у пациентки сохранялись лихорадка и боли в суставах, лимфоаденопатия, гепатоспленомегалия (по МРТ ОБП), высыпания на кожных покровах, возникали преходящие боли в животе. Поэтому было принято решение исключить лимфопролиферативные заболевания. Результаты стеральной пункции патологии не выявили.

В связи с отсутствием эффекта на базисной терапии метотрексатом и на фоне приема ГКС принято решение о назначении ГИБП – канакинумаба.

Ответ на лечение канакинумабом был устойчивым и сопровождался отрицательной глюкокортикоидов [26–28]. До настоящего времени у пациентки не наблюдалось клинических и лабораторных признаков активности заболевания.

Результаты этого клинического случая продемонстрировали достижение и сохранение клинической ремиссии у пациентки при ЮИА с системными проявлениями в режиме базисной терапии метотрексатом и канакинумабом в течение двух лет. Данных о неблагоприятных явлениях при применении канакинумаба у пациентки не наблюдалось.

Выводы. За последнее десятилетие лечение с-ЮИА значительно улучшилось с появлением новых таргетных препаратов: блокаторов цитокинов, при этом ведущее место занимают анти-IL-1 агенты.

Долгосрочный исход заболевания у пациентов с с-ЮИА улучшился благодаря включению этих препаратов в лечение. Подход «лечение до цели» стал достижимым результатом. Раннее введение анти-IL-1 терапии в то время, когда преобладали системные признаки, в так называемом «окне возможностей», вызвало быструю и устойчивую блокаду воспаления и значительно изменило течение заболевания и его долгосрочный исход.

Таким образом, создание определенного уровня устойчивого ингибирования пути IL-1 на фоне терапии канакинумабом явилось важным условием для поддержания и сохранения клинической ремиссии у пациентки с системным ЮИА.

ГИБП представляют собой значительный шаг вперед в лечении с-ЮИА с очевидной эффективностью в контроле заболевания. Выбор лечения должен быть сделан в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению, в то время как врач всегда должен принимать окончательное решение с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента.

Презентация этого клинического случая и его обсуждение могут быть полезны для понимания причины заболевания, диагностики при системном ЮИА и улучшения результатов лечения.

Литература

1. Петрова Е.С., Журавлева Н.В., Архипова А.В. Болезнь Стилла у взрослых: трудности диагностики (Материалы конкурса молодых ученых, врачей и студентов. VIII Всероссийская научно-практическая конференция «Нестеровские чтения») // Клиницист. 2021. № 15(1-4). С. 87–88.
2. Юношеский артрит с системным началом: клинические рекомендации РФ 2021 [Электронный ресурс]. URL: http://disuria.ru/_id/11/1107_kr21M08p2MZ.pdf.

3. Dinarello C.A. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood*, 2011, vol. 117, no. 14, pp. 3720–3732. DOI: 10.1182/blood-2010-07-273417.
4. Palomo J., Dietrich D., Martin P., Palmer G. et al. The interleukin (IL)-1 cytokine family—Balance between agonists and antagonists in inflammatory diseases. *Cytokine*, 2015, vol. 76, no. 1, pp. 25–37. DOI: 10.1016/j.cyto.2015.06.017.
5. Martini A., Ravelli A., Avcin T., Beresford M.W. et al. Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J. Rheumatol.*, 2019, vol. 46, no. 2, pp. 190–197. DOI: 10.3899/jrheum.180168.
6. Ravelli A., Minoia F., Davi S., Horne A. et al. Classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation collaborative initiative. *Arthritis Rheumatol.*, 2016, no. 68, pp. 566–576. DOI: 10.1002/art.39332.
7. Świdrowska-Jaros J, Smolewska E. A fresh look at angiogenesis in juvenile idiopathic arthritis. *Cent. Eur. J. Immunol.*, 2018. vol. 43, no. 3, pp. 325–330. DOI: 10.5114/cej.2018.80052.
8. Giancane G., Minoia F., Davi S., Bracciolini G. et al. IL-1 Inhibition in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Front. Pharmacol.*, 2016, no. 7, p. 467. DOI: 10.3389/fphar.2016.00467.
9. Zhuravleva N., Smirnova T., Sharapova O., Gerasimova L. et al. Rheumatic masks of oncological diseases in children. *The EULAR J.*, 2022, no. 81, p. 1728.
10. Swart J.F., de Roock S., Prakken B.J. Understanding inflammation in juvenile idiopathic arthritis: How immune biomarkers guide clinical strategies in the systemic onset subtype. *Eur. J. Immunol.*, 2016, vol. 46, no. 9, pp. 2068–2077. DOI: 10.1002/eji.201546092.
11. Cimaz R. Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev.*, 2016, vol. 15, no. 9, pp. 931–934. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.07.004.
12. Shimizu M., Mizuta M., Yasumi T., Iwata N. et al. Validation of Classification Criteria of Macrophage Activation Syndrome in Japanese Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, 2018, vol. 70, no. 9, pp. 1412–1415. DOI: 10.1002/acr.23482.
13. Lee P.Y., Schuler G.S., Canna S.W., Huang Y. et al. Adenosine deaminase 2 as a biomarker of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2020, vol. 79, no. 2, pp. 225–231. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216030.
14. De Silvestri A., Capittini C., Poddighe D., Marseglia G.L. et al. HLA-DRB1 alleles and juvenile idiopathic arthritis: Diagnostic clues emerging from a meta-analysis. *Autoimmun. Rev.*, 2017, vol. 16, no. 12, pp. 1230–1236. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.10.007.
15. Ravelli A., Minoia F., Davi S., Horne A. et al. 2016 Classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a European league against rheumatism. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 2016, vol. 68, no. 3, pp. 566–576.
16. Minoia F., Consolaro A., Ravelli A. Filling the gap: Toward a disease activity tool for systemic juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatol.*, 2018, vol. 45, no. 1, pp. 3–5. DOI: 10.3899/jrheum.170703.
17. Blazina Š., Markelj G., Avramović M.Z., Toplak N. et al. Management of Juvenile Idiopathic Arthritis: A Clinical Guide. *Paediatr. Drugs*, 2016, vol. 18, no. 6, pp. 397–412. DOI: 10.1007/s40272-016-0186-0.
18. Grevich S., Shenoj S. Update on the management of systemic juvenile idiopathic arthritis and role of IL-1 and IL-6 inhibition. *Adolesc. Health Med. Ther.*, 2017, no. 8, pp. 125–135. DOI: 10.2147/AHMT.S109495.
19. Vanoni F, Minoia F, Malattia C. Biologics in juvenile idiopathic arthritis: a narrative review. *Eur. J. Pediatr.*, 2017, vol. 176, no. 9, pp. 1147–1153. DOI: 10.1007/s00431-017-2960-6.
20. Vastert S.J., de Jager W., Noordman B.J., Holzinger D. et al. Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist in steroid-naïve patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results of a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol.*, 2014, vol. 66, no. 4, pp. 1034–1043. DOI: 10.1002/art.38296.
21. Kessel C., Lippitz K., Weinhage T., Hinze C. et al. Proinflammatory Cytokine Environments Can Drive Interleukin-17 Overexpression by $\gamma\delta$ T Cells in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.*, 2017, vol. 69, no. 7, pp. 1480–1494. DOI: 10.1002/art.40099.
22. Ruperto N., Brunner H.I., Quartier P., Constantin T. et al. Canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis and active systemic features: results from the 5-year long-term extension of the phase III pivotal trials. *Ann. Rheum. Dis.*, 2018, vol. 77, no. 12, pp. 1710–1719. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213150.
23. Brachat A.H., Grom A.A., Wulffraat N., Brunner H.I. et al. Early changes in gene expression and inflammatory proteins in systemic juvenile idiopathic arthritis patients on canakinumab therapy. *Arthritis Res. Ther.*, 2017, vol. 19, no. 1, p. 13. DOI: 10.1186/s13075-016-1212-x.
24. Canny S., Mellins E. New frontiers in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *F1000Res.*, 2017, no. 6, p. 971. DOI: 10.12688/f1000research.11327.1.

25. Martini A., Ravelli A., Avcin T., Beresford M.W. et al. Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J. Rheumatol.*, 2019, vol. 46, no. 2, pp. 190–197. DOI: 10.3899/jrheum.180168.

26. Schulert G.S., Minoia F., Bohnsack J., Cron R.Q. et al. Effect of Biologic Therapy on Clinical and Laboratory Features of Macrophage Activation Syndrome Associated With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, 2018, vol. 70, no. 3, pp. 409–419. DOI: 10.1002/acr.23277.

27. Grom A.A., Ilowite N.T., Pascual V., Brunner H.I. et al. Rate and Clinical Presentation of Macrophage Activation Syndrome in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Treated With Canakinumab. *Arthritis Rheumatol.*, 2016, vol. 68, no. 1, pp. 218–228. DOI: 10.1002/art.39407.

28. Hoy S.M. Canakinumab: a review of its use in the management of systemic juvenile idiopathic arthritis. *BioDrugs*, 2015, vol. 29, no. 2, pp. 133–142. DOI: 10.1007/s40259-015-0123-8.

ЖУРАВЛЕВА НАДЕЖДА ВЛАДИМИРОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (zhuravlevanv@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6470-7724>).

АКСЕНОВА АНГЕЛИНА ВАСИЛЬЕВНА – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии имени академика А.И. Нестерова, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Россия, Москва (aksyonovaav@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4259-3807>).

ЯКУПОВА СВЕТАНА ПЕТРОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии, Казанский государственный медицинский университет; главный внештатный ревматолог, Министерство здравоохранения Республики Татарстан, Россия, Казань (yakupovaSP@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8590-4839>).

СМИРНОВА ТАТЬЯНА ЛЬВОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (tismr@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8224-1515>).

ПРОКОПЬЕВА ТАИСИЯ ВЛАДИМИРОВНА – заведующая ревматологическим отделением, Республиканская клиническая больница; главный внештатный ревматолог, Министерство здравоохранения Чувашской Республики, Россия, Чебоксары (rkb@med.cap.ru).

АРХИПОВА АНАСТАСИЯ ВЛАДИМИРОВНА – врач-ревматолог, Республиканская клиническая больница, Россия, Чебоксары (nasty_arh83@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0553-3135>).

ГУРЬЯНОВА ЕВГЕНИЯ АРКАДЬЕВНА – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (z-guryanova@bk.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1519-2319>).

Nadezhda V. ZHURAVLEVA, Angelina V. AKSIONOVA, Svetlana P. YAKUPOVA, Tatiana L. SMIRNOVA, Taisiya V. PROKOPYEVA, Anastasia V. ARKHIPOVA, Evgenya A. GURYANOVA

TREATMENT OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS WITH SYSTEMIC MANIFESTATIONS WITH INTERLEUKIN-1 INHIBITORS-1 (Clinical Case)

Key words: systemic juvenile idiopathic arthritis, IL-1 inhibitors, IL-6 inhibitors, canakinumab.

The purpose of this study is to evaluate the effectiveness of the treatment of juvenile idiopathic arthritis with systemic manifestations with interleukin-1 (IL-1) inhibitors.

Material and methods. A prospective analysis of the course of systemic juvenile idiopathic arthritis was performed in a 15-year-old patient; she was examined using laboratory and instrumental methods before and after therapy with the interleukin-1 (IL-1) inhibitor canakinumab. Laboratory examination included general and biochemical blood tests, determination of rheumatoid factor, C-reactive protein, lactate dehydrogenase, procalcitonin, antinuclear antibodies, anti-citrullinated peptide (ACCP) antibody titer, antistreptolysin-O titer. The patient underwent ECG, echocardiography (EchoCG), ultrasound examination of the pleural cavities, abdominal organs, kidneys, knee joints, radiography of the chest cavity organs and radiography of the hand, computed tomography of the chest and abdominal cavities.

Results. Examination of the patient revealed: synovitis of the knee joints, bilateral pleurisy and pericarditis, positive markers of the inflammatory process, characteristic of juvenile idiopathic arthritis with systemic manifestations. The patient was diagnosed with leukocytosis up

to $20.3 \times 10^9/l$ with a stab shift of leukocytes up to 18%, an increase in the erythrocyte sedimentation rate of 55 mm/h, an increase in C-reactive protein up to 288 mg/l, lactate dehydrogenase up to 500 units/l, in the analyzes urine revealed moderate hematuria and proteinuria. X-ray examination revealed structural changes in the knee and interphalangeal joints. We observed the effectiveness of canakinumab therapy. During therapy with canakinumab, after the second injection, positive dynamics was noted: leukocytes $5.1 \times 10^9/l$, ESR 6 mm/h, CRP 12 mg/l, relief of symptoms of the disease.

Conclusions. During therapy with canakinumab, the patient showed positive clinical and laboratory dynamics of the disease. The study demonstrated the effectiveness of interleukin-1 (IL-1) inhibitors, canakinumab, in achieving remission of the disease.

References

1. Petrova E.S., Zhuravleva N.V., Arkhipova A.V. *Bolezn' Stilla u vzroslykh: trudnosti diagnostiki*. [Still's disease in adults: diagnostic difficulties]. *Klinitsist*, 2021, no. 15(1-4), pp. 87–88.
2. *Yuvenil'nyi artrit s sistemnym nachalom: klinicheskie rekomendatsii* [Juvenile arthritis with systemic onset: Clinical guidelines]. Available at: http://disuria.ru/_id/11/1107_kr21M08p2MZ.pdf.
3. Dinarello C.A. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood*, 2011, vol. 117, no. 14, pp. 3720–3732. DOI: 10.1182/blood-2010-07-273417.
4. Palomo J., Dietrich D., Martin P., Palmer G. et al. The interleukin (IL)-1 cytokine family—Balance between agonists and antagonists in inflammatory diseases. *Cytokine*, 2015, vol. 76, no. 1, pp. 25–37. DOI: 10.1016/j.cyt.2015.06.017.
5. Martini A., Ravelli A., Avcin T., Beresford M.W. et al. Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J. Rheumatol.*, 2019, vol. 46, no. 2, pp. 190–197. DOI: 10.3899/jrheum.180168.
6. Ravelli A., Minoia F., Davi S., Horne A. et al. Classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation collaborative initiative. *Arthritis Rheumatol.*, 2016, no. 68, pp. 566–576. DOI: 10.1002/art.39332.
7. Świdrowska-Jaros J, Smolewska E. A fresh look at angiogenesis in juvenile idiopathic arthritis. *Cent. Eur. J. Immunol.*, 2018. vol. 43, no. 3, pp. 325–330. DOI: 10.5114/ceji.2018.80052.
8. Giancane G., Minoia F., Davi S., Bracciolini G. et al. IL-1 Inhibition in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Front. Pharmacol.*, 2016, no. 7, p. 467. DOI: 10.3389/fphar.2016.00467.
9. Zhuravleva N., Smirnova T., Sharapova O., Gerasimova L. et al. Rheumatic masks of oncological diseases in children. *The EULAR J.*, 2022, no. 81, p. 1728.
10. Swart J.F., de Roock S., Prakken B.J. Understanding inflammation in juvenile idiopathic arthritis: How immune biomarkers guide clinical strategies in the systemic onset subtype. *Eur. J. Immunol.*, 2016, vol. 46, no. 9, pp. 2068–2077. DOI: 10.1002/eji.201546092.
11. Cimaz R. Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev.*, 2016, vol. 15, no. 9, pp. 931–934. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.07.004.
12. Shimizu M., Mizuta M., Yasumi T., Iwata N. et al. Validation of Classification Criteria of Macrophage Activation Syndrome in Japanese Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, 2018, vol. 70, no. 9, pp. 1412–1415. DOI: 10.1002/acr.23482.
13. Lee P.Y., Schulert G.S., Canna S.W., Huang Y. et al. Adenosine deaminase 2 as a biomarker of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2020, vol. 79, no. 2, pp. 225–231. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216030.
14. De Silvestri A., Capittini C., Poddighe D., Marseglia G.L. et al. HLA-DRB1 alleles and juvenile idiopathic arthritis: Diagnostic clues emerging from a meta-analysis. *Autoimmun. Rev.*, 2017, vol. 16, no. 12, pp. 1230–1236. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.10.007.
15. Ravelli A., Minoia F., Davi S., Horne A. et al. 2016 Classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a European league against rheumatism. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 2016, vol. 68, no. 3, pp. 566–576.
16. Minoia F., Consolaro A., Ravelli A. Filling the gap: Toward a disease activity tool for systemic juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatol.*, 2018, vol. 45, no. 1, pp. 3–5. DOI: 10.3899/jrheum.170703.
17. Blazina Š., Markelj G., Avramović M.Z., Toplak N. et al. Management of Juvenile Idiopathic Arthritis: A Clinical Guide. *Pediatr. Drugs*, 2016, vol. 18, no. 6, pp. 397–412. DOI: 10.1007/s40272-016-0186-0.
18. Greivich S., Shenoi S. Update on the management of systemic juvenile idiopathic arthritis and role of IL-1 and IL-6 inhibition. *Adolesc. Health Med. Ther.*, 2017, no. 8, pp. 125–135. DOI: 10.2147/AHMT.S109495.
19. Vanoni F, Minoia F, Malattia C. Biologics in juvenile idiopathic arthritis: a narrative review. *Eur. J. Pediatr.*, 2017, vol. 176, no. 9, pp. 1147–1153. DOI: 10.1007/s00431-017-2960-6.

20. Vastert S.J., de Jager W., Noordman B.J., Holzinger D. et al. Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist in steroid-naive patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results of a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol.*, 2014, vol. 66, no. 4, pp. 1034–1043. DOI: 10.1002/art.38296.

21. Kessel C., Lippitz K., Weinlage T., Hinze C. et al. Proinflammatory Cytokine Environments Can Drive Interleukin-17 Overexpression by $\gamma\delta$ T Cells in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.*, 2017, vol. 69, no. 7, pp. 1480–1494. DOI: 10.1002/art.40099.

22. Ruperto N., Brunner H.I., Quartier P., Constantin T. et al. Canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis and active systemic features: results from the 5-year long-term extension of the phase III pivotal trials. *Ann. Rheum. Dis.*, 2018, vol. 77, no. 12, pp. 1710–1719. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213150.

23. Brachat A.H., Grom A.A., Wulffraat N., Brunner H.I. et al. Early changes in gene expression and inflammatory proteins in systemic juvenile idiopathic arthritis patients on canakinumab therapy. *Arthritis Res. Ther.*, 2017, vol. 19, no. 1, p. 13. DOI: 10.1186/s13075-016-1212-x.

24. Canny S., Mellins E. New frontiers in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *F1000Res.*, 2017, no. 6, p. 971. DOI: 10.12688/f1000research.11327.1.

25. Martini A., Ravelli A., Avcin T., Beresford M.W. et al. Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J. Rheumatol.*, 2019, vol. 46, no. 2, pp. 190–197. DOI: 10.3899/jrheum.180168.

26. Schulert G.S., Minoia F., Bohnsack J., Cron R.Q. et al. Effect of Biologic Therapy on Clinical and Laboratory Features of Macrophage Activation Syndrome Associated With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, 2018, vol. 70, no. 3, pp. 409–419. DOI: 10.1002/acr.23277.

27. Grom A.A., Ilowite N.T., Pascual V., Brunner H.I. et al. Rate and Clinical Presentation of Macrophage Activation Syndrome in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Treated With Canakinumab. *Arthritis Rheumatol.*, 2016, vol. 68, no. 1, pp. 218–228. DOI: 10.1002/art.39407.

28. Hoy S.M. Canakinumab: a review of its use in the management of systemic juvenile idiopathic arthritis. *BioDrugs*, 2015, vol. 29, no. 2, pp. 133–142. DOI: 10.1007/s40259-015-0123-8.

NADEZHDA V. ZHURAVLEVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (zhuravlevanv@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6470-7724>).

ANGELINA V. AKSIONOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Faculty Therapy, Pirogov Russian National Research Medical University, Russia, Moscow (akسیونova-av@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4259-3807>).

SVETLANA P. YAKUPOVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University; Chief Freelance Rheumatologist, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Russia, Kazan (yakupovaSP@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8590-4839>).

TATIANA L. SMIRNOVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (tismr@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8224-1515>).

TAISIYA V. PROKOPEYEVA – Chief, Department of Rheumatology, Republican Clinical Hospital; Chief Freelance Rheumatologist, Ministry of Health of the Chuvash Republic, Russia, Cheboksary (rkb@med.cap.ru).

ANASTASIA V. ARKHIPOVA – Rheumatologist, Republican Clinical Hospital, Russia, Cheboksary (nastya_arh83@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0553-3135>).

EVGENYA A. GURYANOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Internal Diseases, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (z-guryanova@bk.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1519-2319>).

Формат цитирования: Журявлева Н.В., Аксенова А.В., Якупова С.П., Смирнова Т.Л., Прокопеева Т.В., Архипова А.В., Гурьянова Е.А. Лечение ювенильного идиопатического артрита с системными проявлениями ингибиторами интерлейкина-1 (клинический случай) [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2023. – № 1. – С. 118–128. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/1/14>. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-1-118-128.

Т.В. КОСТЯКОВА, К.В. ЛОСЕВ, М.А. ВЕРЕНДЕЕВА, О.В. КУЗИНА

**АСПЕКТЫ ЭТИОЛОГИИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
ПРЕЭРУПТИВНОЙ ИНТРАКОРОНАЛЬНОЙ РЕЗОРБЦИИ
В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ (литературный обзор)**

***Ключевые слова:** этиология, резорбция, эктопическое позиционирование, радиологическое поражение, рентгенологическое исследование.*

Целью данной работы явилось изучение литературных источников по научно-исследовательским работам отечественных и зарубежных авторов, описывающих прорезывающую интракорональную резорбцию. В обзоре обсуждаются вопросы, свидетельствующие о наличии процесса резорбции в постоянных зубах до их прорезывания. Данное поражение твердых тканей зубов встречается редко, и этиология данного процесса до конца не изучена. Процессы резорбции зубов могут наблюдаться снаружи на поверхности корня или внутри пульповой камеры, и если в данный процесс вовлекается постоянный зуб, то это говорит о развитии патологической резорбции. Наряду с кариесом зубов и заболеваниями пародонта в детском возрасте могут наблюдаться процессы резорбции коронарной дентинной ткани в непрорезавшихся постоянных зубах. В качестве этиологических факторов прееруптивной интракорональной резорбции некоторые авторы описывают внутреннюю резорбцию, эктопическое позиционирование, внешнюю резорбцию и происхождение из ямок развития на окклюзионной поверхности, но другие авторы предполагают, что этиология данного поражения остается недостаточно изученной. Основным методом диагностики является рентгенологическое исследование, при котором случайно обнаруживается прееруптивная интракорональная резорбция, дополнительно применяются также другие методы исследования. По результатам гистологического исследования в данном поражении обнаруживаются остеокласты, многоядерные гигантские клетки, макрофаги и зубчатые края, которые, возможно, могут попадать в развивающийся зуб из окружающей кости или через разрывы в зубном фолликуле или из эпителия эмали. При небольшом поражении и при близком прорезывании зубов необходим периодический рентгенконтроль, а после прорезывания при достижении окклюзионного доступа восстанавливают дефект с целью минимизации присоединения кариозного процесса.

Резорбция – феномен, связанный с физиологическим или с патологическим процессом, приводящим к потере дентина, цемента зубов и/или альвеолярной кости [1]. Резорбция кальцинированных тканей, таких как кость, дентин и цемент, является необходимым условием для скелетного гомеостаза и прорезывания зубов. Однако резорбция постоянных зубов – это патологическое состояние, которое может привести к потере пораженных зубов. Резорбция зуба может происходить снаружи на поверхности корня или внутри пульповой камеры. Внешнюю и внутреннюю резорбцию зубов следует рассматривать как отдельные образования, отличающиеся по распространенности и этиологии [23]. По МКБ-10 патологическая резорбция зубов обозначается кодом K03.3 и подразделяется на внутреннюю гранулему пульпы и резорбцию твердых тканей зубов (наружную) [3, 4].

Цель исследования – изучение литературных источников, описывающих прееруптивную интракорональную резорбцию в детском возрасте.

В настоящее время, наряду с кариесом зубов и заболеваниями пародонта в детском возрасте могут наблюдаться резорбтивные процессы, затрагивающие корональную дентинную ткань в непрорезавшихся зубах и простирающиеся в различные глубины дентина [5]. Презеруптивная интракорональная резорбция (ПЭИР) представляет собой бессимптомную аномалию, представляющую собой аномальную, четко очерченную, рентгенопрозрачную область, которая наблюдается в тканях коронкового дентина рядом с дентиноэмалевым соединением непрорезавшихся зубов [8].

Эти дефекты развития были впервые сообщены W.G. Skillen в 1941 г., который описал его как «интрафолликулярный кариес» [34]. В более ранних литературных источниках это поражение путали с кариесом и ошибочно называли «скрытым кариесом», «развивающимся кариесом» или «презеруптивным кариесом». В настоящее время терминами, используемыми для описания этого клинического состояния, являются презеруптивная интракорональная радиолюценция, презеруптивная интракорональная резорбция или презеруптивный интракорональный дефект дентина [8].

Презеруптивная интракорональная резорбция [22, 26] встречается редко и в основном развивается в ретинированных зубах и рентгенографически визуализируется как радиолюцентная интракорональная область вблизи дентиноэмалевого соединения [26].

В качестве причины ПЭИР была предложена внутренняя резорбция и другие этиологические факторы, такие как эктопическое позиционирование, внешняя резорбция и происхождение из ямок развития на окклюзионной поверхности, но многие авторы также предполагают, что этиология и патогенез поражения остаются недостаточно изученными [17].

Причины возникновения ПЭИР остаются не до конца изученными, потому что проведено не так много исследований, изучающих данную патологию. Также не было обнаружено связи между ПЭИР и полом, расой, состоянием здоровья, системными факторами или добавками фтора [9, 25].

При данной патологии обычно затрагивается один зуб и почти половина этих поражений простирается не более чем на две трети толщины дентина [9]. На основании клинических наблюдений W.K. Seow, G. Holan, E. Eidelman, E. Mass можно сказать, что имеются различия в течении радиолюцентной ПЭИР [20, 31]. Однако перед прорезыванием зуба прогрессирования процессов резорбции обычно не наблюдается или процесс резорбции замедляется. Большинство дефектов, которые наблюдались на этой стадии, остаются рядом с дентино-эмалевым соединением, редко распространяясь в пульпу. Однако, как только пораженный зуб появился в ротовой полости, условия становятся подходящими для быстрого развития кариеса [9].

Большинство случаев ПЭИР обнаруживаются во время смены прикуса. Было выявлено, что данное состояние чаще встречается у лиц мужского пола (57%), чем женского (43%), но тем не менее некоторые исследования не обнаружили существенных гендерных различий [17]. Также было определено, что распространенность ПЭИР составляет 2–8% по количеству обследованных и 0,6–2% по количеству зубов, в первую очередь затрагивает первый премоляр и второй и третий моляры нижней челюсти [39]. Однако в литературе есть некоторые случаи, касающиеся поражения первых коренных зубов и клыков [11, 29, 35]. Авторы A. Al-Tuwirqi и W.K. Seow обнаружили, что ПЭИР значительно чаще встречается у детей с задержкой развития зубов [7].

В исследовании M.C. Iha et al. [21] представлен случай ПЭИР у пациентки 8 лет, у которой при панорамной рентгенографии выявили изменение на первом постоянном моляре, представленном радиолюцентной областью дентина на окклюзионной поверхности, простирающейся на мезиальную поверхность (рис. 1) [21].



Рис. 1. Панорамная рентгенограмма, показывающая радиолюцентную область на коронковой части первого постоянного моляра левой нижней челюсти [21]

При клиническом обследовании было отмечено, что у этой пациентки развитие зубных рядов и последовательность прорезывания соответствовали ее возрасту, однако левый нижнечелюстной первый постоянный моляр отсутствовал. Никаких изменений цвета, текстуры или объема на слизистой оболочке не наблюдалось и болевые ощущения у пациентки отсутствовали. На основе клинических и рентгенологических данных поражение было диагностировано как ПЭИР. Таким образом можно сказать, что аспекты, связанные с положением зубов, по-видимому, играют важную роль в этиологии изменений тканей, т.е. эктопическое положение пораженных зубов или местное давление соседних зубов может спровоцировать случай резорбции, при этом клетки, ответственные за резорбцию, будут проникать в дентин через «трещины» на эмали или через эмалево-цементное соединение [21]. W.K. Seow et al. обнаружили существенную связь между эктопическим положением зубов и ПЭИР [33].

Также предполагается, что преэруптивные дефекты дентина могут возникать как аномалии развития, при которых части зуба не минерализуются полностью. Исследования показывают, что преэруптивные дефекты дентина возникают чаще из-за местных, а не системных факторов [24].

В настоящее время наиболее распространенной гипотезой является то, что ПЭИР вызван внутрикорональной резорбцией. Предполагается, что в прееруптивной стадии местное повреждение редуцированного эпителия эмали зуба (мембраны Насмита) позволяет воспалительным резорбтивным клеткам вторгаться в формирующийся дентин. Пульпа зуба не является происхождением данных резорбтивных клеток, но ими могут быть окружающая кость или недифференцированные клетки развивающегося зубного фолликула [8].

Современные клинические и гистологические данные подтверждают гипотезу о том, что эти дефекты приобретаются в результате корональной резорбции. Гистологически в мягких тканях при прееруптивном поражении в основном обнаруживают резорбтивные клетки, такие как остеокласты и макрофаги, расположенные по фестончатым краям поражения. Считается, что эти резорбтивные клетки происходят из окружающей кости, которые могут проникать в дентин через разрывы в редуцированном эмалевом эпителии, плохо сросшихся фиссур эмали и эмалево-цементного соединения [13, 15, 31, 32].

Физиопатология прееруптивной интракорональной резорбции также может объясняться воспалительной резорбцией клеток, которые проникают в защитный эпителий непрорезавшихся зубов и тем самым в коронковую часть постоянного зуба, и, таким образом, поражение становится рентгенологически видимым после формирования коронки. Следовательно, это был внутренний дефект минерализации. Однако для этой гипотезы требуется гистопатологическое подтверждение [11].

S.D. Currell и T. Sakar при проведении рентгенографического обзора у пациента 17 лет (рис. 2) было установлено наличие прееруптивной интракорональной резорбции зуба 2.5, для более полного клинического наблюдения были изучены рентгенограммы 7-летней давности с предыдущего посещения пациента, которые также показали наличие данного поражения. Диагноз ПЭИР при осмотре был подтвержден, так как поражение присутствовало в непрорезавшемся зубе [14].

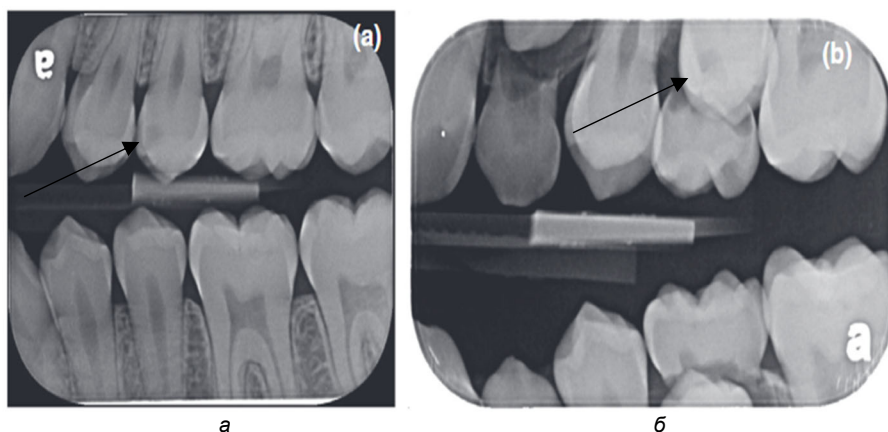


Рис. 2. Прикусная рентгенограмма левой стороны, показывающая интракоронковую рентгенопрозрачность зуба 2.5 после прорезывания (а) и до прорезывания (б) [14]

Дефекты при ПЭИР обычно расположены на центральной или мезиальной части коронки. Тем не менее иногда поражения затрагивают пульповую камеру и могут вызывать такие симптомы, как отек и боль [25].

С гистологической точки зрения обнаруживающиеся при ПЭИР многоядерные гигантские клетки, остеокласты и хронические воспалительные клетки способствуют резорбции кальцинированной зубной ткани [13, 25]. По данным исследовательской работы М.К. Yamada et al. определено, что по результатам иммуноцитохимии многоядерные клетки обладают иммунореактивностью к катепсину-К, что, как известно, указывает на резорбтивную активность клеток [36]. Эти данные свидетельствуют о том, что процесс резорбции может прогрессировать [12].

Благодаря случайному обнаружению при рентгенологическом исследовании эти дефекты часто оказываются клинически значимыми. Это связано с возможностью распространения скрытого поражения или продолжения резорбтивных процессов [6]. Рентгенологически поражения ПЭИР представлены как радиолуцентное, шаровидное или полусферическое поражение, присутствующее в дентине под дентино-эмалевой границей без капсулы или проникновения в эмаль [27].

В научно-исследовательской статье В. Ambriss et al. отмечено, что W.K. Seow делит дефекты ПЭИР на три типа [8]. При дефекте типа I поражение затрагивает менее одной трети толщины дентина. При дефекте типа II радиолуцентная область простирается от одной трети до двух третей толщины дентина. Что касается дефекта типа III, то он расширяется за пределы двух третей ширины толщины дентина. Данное поражение может прогрессировать через дентин в трехмерных направлениях, ослабляя эмаль, и быть остановлено до достижения пульпы преддентиновым слоем. Эти дефекты являются асептическими в преэруптивной стадии зуба [8].

ПЭИР также классифицируется в соответствии с его прогрессивным характером на два основных типа: непрогрессивный (статический) или прогрессивный (развивающийся) [8, 27].

ПЭИР не считается кариозным по своей природе, однако он называется «преэруптивным кариесом», когда в области резорбции возникает вторичная инфекция после контакта зуба с ротовой полостью или когда инфекция в молочных зубах поражает последующий постоянный. Клиническая проблема возникает, когда дентин, лежащий под эмалью, прогрессивно рассасывается и заменяется мягкой грануляционной тканью. После прорезывания окклюзионный слой эмали может остаться без опоры и стать уязвимым для разрушения, что потенциально подвергает воздействию ротовой флоры на корональный дентин, пульповую камеру и корневые каналы [14].

S. Asokan et al. провели перекрестное исследование 5012 цифровых панорамных рентгенограмм детей и подростков в возрасте до 14 лет, при оценке распространенности ПЭИР и его сосуществующих факторов получили следующие данные: верхнечелюстные клыки и нижнечелюстные премоляры поражаются чаще всего, и большинство поражений были ограничены менее чем одной третью толщины дентина (74%), дистальным аспектом коронки (45,1%). Эктопическое позиционирование (9,3%) и кариес зубов в предыдущем молочном зубе (9,9%) были наиболее распространенными сосуществующими факторами [10].

В качестве основных методов диагностики ПЭИР могут быть использованы цифровая рентгенография, особенно КЛКТ [19, 26], и в качестве дополнительных

диагностических критериев – Diagnodent – волоконно-оптическая трансиллюминация (FOTI), лазерная люминесценция, светорассеяние, измерение электрического сопротивления (ERM) и цветопоглощение [19].

В статье V.N.T. Le et al. описано хирургическое вскрытие коронковой части с пораженным дефектом ПЭИР, при котором полость поражения представляла собой серый неравномерный и рыхлый фрагмент мягких тканей без инфицированного дентина. Участок дентина внутри коронки резорбировался этой тканью. После выскабливания ткани не было обнаружено обнажения пульповой камеры и дефект был восстановлен стеклоиономером. Биоптат удаленной ткани был направлен на гистопатологическое исследование, которое выявило неспецифическое хроническое воспаление с геморрагическим некрозом. Этот результат подтверждает отличие ПЭИР от кариеса зубов [25].

Лечение ПЭИР направлено на полное удаление всей резорбтивной ткани и восстановление коронального дефекта, которое может быть достигнуто путем препарирования [12]. Текущие исследования показывают, что первичная резорбция или вторичная инфекция при отсутствии лечения могут привести к отрицательным эндодонтическим и восстановительным последствиям [14, 30].

Лечение ПЭИР в основном состоит из рентгенологического наблюдения до прорезывания пораженного зуба, и только после прорезывания зуба проводится оперативное вмешательство [21]. Комплексное лечение позволяет провести клиническую оценку поверхности зуба и, следовательно, принять более обоснованное решение о восстановлении или мониторинге ПЭИР [2]. Некоторые исследователи предполагают, что быстро прогрессирующее и большое поражение требует хирургического воздействия [16, 18, 20] и выскабливания дефектов с последующей подкладкой из гидроксида кальция и реставрацией стеклоиономерными цементами [24, 38]. Однако, если поражение небольшое и зуб близок к прорезыванию, целесообразно постоянно контролировать зуб, пока он не прорезался, чтобы достичь окклюзионного доступа для восстановления дефектов [24]. После прорезывания требуется проведение лечебных мероприятий в связи с тем, что пораженный зуб становится очень восприимчивым к развитию кариеса [37], т.е. при прорезывании зубов могут быстро заселиться микроорганизмы с развитием кариозных поражений, которые при определенных условиях также могут осложняться [28].

Таким образом важны ранняя диагностика преруптивной интракорональной резорбции путем включения панорамных снимков в протокол консультации, ее последующее наблюдение и при необходимости проведение лечебных мероприятий.

Литература

1. Внутренняя резорбция зубов: современные возможности в диагностике и лечении / М.В. Берхман, Н.М. Батюков, М.А. Чибисова и др. // Институт стоматологии. 2016. № 4(73). С. 40–43.
2. Лечение преруптивной интракорональной резорбции первого моляра / А.С. Питуримова, А.В. Московский, Е.М. Лузикова и др. // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2021. Т. 16, № 2. С. 581–588.
3. Рабинович И.М., Снегирев М.В., Мархеев Ч.И. Сочетанная внутренняя и наружная резорбция корня зуба. клинический случай // Клиническая стоматология. 2018. № 4(88). С. 52–55. DOI: 10.37988/1811-153X_2018_4_52.
4. Рабинович И.М., Снегирев М.В., Мархеев Ч.И. Резорбция корня зуба – этиология, патогенез, лечение // Стоматология. 2019. № 98(3). С. 109–116. DOI: 10.17116/stomat201998031109.
5. Эпидемиология и микробиология воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта в детском возрасте / К.В. Лосев, М.А. Верендеева, Т.В. Костякова и др. // Актуальные проблемы медицины. 2022. Т. 45, № 2. С. 166–177. DOI: 10.52575/2687-0940-2022-45-2-166-177.

6. Al-Batayneh O.B., AlTawashi E.K. Pre-eruptive intra-coronal resorption of dentine: a review of aetiology, diagnosis, and management. *Eur Arch Paediatr Dent.*, 2020, vol. 21(1), pp. 1–11. DOI: 10.1007/s40368-019-00470-4.
7. Al-Tuwirqi A., Seow W.K. A Controlled Study of Pre-Eruptive Intracoronal Resorption and Dental Development. *J Clin Pediatr Dent.*, 2017, vol. 41(5), pp. 374–380. DOI: 10.17796/1053-4628-41.5.374.
8. Ambriss B., Moukarzel C., Ezzeddine M., Bacho R. Management of Maxillary Premolar with Pre-eruptive Intracoronal Resorption: A 5-year Follow-up Case. *Int J Clin Pediatr Dent.*, 2021, vol. 14(1), pp. 161–166. DOI: 10.5005/jp-journals-10005-1881.
9. Ari T. Management of "hidden caries": a case of severe pre-eruptive intracoronal resorption. *J Can Dent Assoc.*, 2014, vol. 80, e59.
10. Asokan S., Geethapriya P.R., Varshini R.K., Cs S.D. Pre-eruptive intracoronal radiolucencies in permanent dentition of children in Tamil Nadu-A cross-sectional study. *Int J Paediatr Dent.*, 2022, vol. 32(3), pp. 428–435. DOI:10.1111/ipd.12922.
11. Barra S.G., Villalobos M.I.O.B., Penido C.V.S.R., Recchioni A.C.B., Visconti M. A.P.G. Pre-interruptive intracoronal resorption clinical and radiographic follow-up. *RGO (Porto Alegre)*, 2017, vol. 65(3), pp. 282–285. DOI: 10.1590/1981-863720170002000163430.
12. Chouchene F., Hammami W., Ghedira A., Masmoudi F. et al. Treatment of pre-eruptive intracoronal resorption: A scoping review. *Eur J Paediatr Dent.*, 2020, vol. 21(3), pp. 227–234. DOI: 10.23804/ejpd.2020.21.03.13.
13. Counihan K.P., O'Connell A.C. Case report: pre-eruptive intra-coronal radiolucencies revisited. *Eur Arch Paediatr Dent.*, 2012, vol. 13(4), pp. 221–226. DOI: 10.1007/BF03262874.
14. Currell S.D., Cakar T. Incidental observation of pre-eruptive intracoronal resorption after seven years. *Aust Dent J.*, 2019, vol. 64(4), pp. 376–379. DOI: 10.1111/adj.12720.
15. Czarniecki G., Morrow M., Peters M., Hu J. Pre-eruptive intracoronal resorption of a permanent first molar. *J Dent Child (Chic)*, 2014, vol. 81(3), pp. 151–155.
16. Davidovich E., Kreiner B., Peretz B. Treatment of severe pre-eruptive intracoronal resorption of a permanent second molar. *Pediatr Dent.*, 2005, vol. 27, pp. 74–77.
17. De Souza N., Vaz A., Chalakkal P. Intracoronal Radiolucency in An Unerupted Premolar: A Rare Occurrence. *J Clin Diagn Res.*, 2017, vol. 11(1), ZD04-ZD05. DOI: 10.7860/JCDR/2017/22791.9135.
18. Gera A., Zilberman U. Diagnosis and Management of Hidden Caries in a Primary Molar Tooth. *Int J Clin Pediatr Dent.*, 2017, vol. 10(1), pp. 99–102. DOI: 10.5005/jp-journals-10005-1415.
19. Hemani K., Deepa G. Pre Eruptive Intracoronal Resorption- A Review. *International Journal of Current Advanced Research*, 2017, vol. 6(5), pp. 3589–3591. DOI: 10.24327/ijcar.2017.3591.0322.
20. Holan G., Eidelman E., Mass E. Pre-eruptive coronal resorption of permanent teeth: report of three cases and their treatments. *Pediatr Dent.*, 1994, vol. 16(5), pp. 373–377.
21. Ilha M.C., Kramer P.F., Ferreira S.H., Ruschel H.C. Pre-emptive Intracoronal Radiolucency in First Permanent Molar. *Int J Clin Pediatr Dent.*, 2018, vol. 11(2), pp. 151–154. DOI: 10.5005/jp-journals-10005-1502.
22. Kane G., Cash A., Sehra J. Pre-eruptive coronal resorption of unerupted molar teeth in orthodontic patients. *J Orthod.*, 2019, vol. 46(2), pp. 155–161. DOI: 10.1177/1465312519838555.
23. Koehne T., Zustin J., Amling M., Friedrich R.E. Radiological and Histopathological Features of Internal Tooth Resorption. *In Vivo*, 2020, vol. 34(4), pp.1875–1882. DOI: 10.21873/invivo.11983.
24. Konde S., Sri Darshini C.S., Agarwal M., Peethambar P. Unrevealed Caries in Unerupted Teeth: A Prevalence Study. *Contemp Clin Dent.*, 2018, vol. 9(Suppl 2): S305-S308. DOI: 10.4103/ccd.ccd_291_18.
25. Le V.N.T., Kim J.G., Yang Y.M., Lee D.W. Treatment of pre-eruptive intracoronal resorption: A systematic review and case report. *J Dent Sci.*, 2020, vol. 15(3), pp. 373–382. DOI:10.1016/j.jds.2020.02.001.
26. Lenzi R., Marceliano-Alves M. F., Alves Frf., Pires F.R., Fidel S. Pre-eruptive intracoronal resorption in a third upper molar: clinical, tomographic and histological analysis. *Aust Dent J.*, 2017, vol. 62(2), pp. 223–227. DOI: 10.1111/adj.12444.
27. Manmontri C., Mahasantipiya P.M., Chompu-Inwai P. Preeruptive Intracoronal Radiolucencies: Detection and Nine Years Monitoring with a Series of Dental Radiographs. *Case Rep Dent.*, 2017, vol. 2017, 6261407. DOI:10.1155/2017/6261407.
28. Moura B.F., Silveira G.R., Rodrigues-Junior S.A. Diagnosis and clinical management of pre-eruptive intracoronal resorption – a case report. *RSBO*, 2016, vol. 13(2), p. 109. DOI: 10.21726/rsbo.v13i2.280.
29. Omar S., Choi J., Nelson B., Shin M., Chen J.W. Pre-eruptive Intracoronal Resorption (PEIR): literature review and case report. *J Calif Dent Assoc.*, 2015, vol. 43(5), pp. 255–260.
30. Schwimmer Y., Zeltser R., Moskovitz M. Deep caries due to Pre-eruptive intracoronal resorption in a newly erupted primary molar. *Int J Paediatr Dent.*, 2017, vol. 27(4), pp. 313–315. DOI:10.1111/ipd.12283.
31. Seow W.K. Multiple pre-eruptive intracoronal radiolucent lesions in the permanent dentition: case report. *Pediatr Dent.*, 1998, vol. 20(3), pp.195–198.

32. Seow W.K. Pre-eruptive intracoronal resorption as an entity of occult caries. *Pediatr Dent.*, 2000, vol. 22(5), pp. 370–376.
33. Seow W.K., Wan A., McAllan L.H. The prevalence of preemptive dentin radiolucencies in the permanent dentition. *Pediatr Dent.*, 1999, vol. 18(1), pp.67–71.
34. Skillen W.G. So-called «Intra-follicular caries». *Ill Dent J.*, 1941, vol. 10, pp. 307–308.
35. Wong L., Khan S. Occult caries or pre-eruptive intracoronal resorption? A chance finding on a radiograph. *Pediatric Dent.*, 2014, vol. 36(5), pp. 429–432.
36. Yamada M.K., Taguchi Y., Watanabe J., Noda T. Preeruptive intracoronal radiolucency caused by resorption: Report of a case. *Eur J Paediatr Dent.*, 2001, vol. 2(2), pp. 79–82.
37. Yang S., Kim J., Choi N., Kim S., Management of infected immature permanent tooth with pre-eruptive intracoronal resorption: two case reports. *J Korean Acad Pediatr Dent.*, 2017, vol. 44(2), pp. 220–227. DOI: 10.5933/JKAPD.2017.44.2.220.
38. Zilberman U., Hassan J., Leiboviz-Haviv S. Molar incisor hypomineralization and pre-eruptive intracoronal lesions in dentistry-diagnosis and treatment planning. *World J Stomatol.*, 2019, vol. 7(2), pp. 20–27. DOI: 10.5321/wjs.v7.i2.20.
39. Zilberman U., Milevski I., Yegorov D., Smith P. A 3000 year old case of an unusual dental lesion: Pre-eruptive intracoronal resorption. *Arch Oral Biol.*, 2019, vol. 97, pp. 97–101. DOI: 10.1016/j.archoral-bio.2018.10.015.

КОСТЯКОВА ТАТЬЯНА ВАЛЕРЬЕВНА – старший преподаватель кафедры терапевтической стоматологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (kostyakova-tatyana@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4663-6018>).

ЛОСЕВ КОНСТАНТИН ВЛАДИМИРОВИЧ – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (losev.con@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9037-1723>).

ВЕРЕНДЕЕВА МАРИЯ АЛЕКСЕЕВНА – старший преподаватель кафедры терапевтической стоматологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (stomaver@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2994-7797>).

КУЗИНА ОЛЬГА ВИТАЛЬЕВНА – старший преподаватель кафедры терапевтической стоматологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (dolchevita11@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3333-7094>).

Tatiana V. KOSTYAKOVA, Konstantin V. LOSEV, Maria A.VERENDEEVA, Olga V. KUZINA

ASPECTS OF ETIOLOGY, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PREERUPTIVE INTRACORONAL RESORPTION IN CHILDREN (Literature Review)

Key words: etiology, resorption, ectopic positioning, radiolucent lesion, x-ray examination.

The purpose of this work was to study the literature on research papers by domestic and foreign authors describing pre-eruption intracoronal resorption. The review discusses issues that indicate the presence of a resorption process in permanent teeth before their eruption. This lesion of the hard tissues of the teeth is rare, and the etiology of this process is not fully understood. The processes of tooth resorption can be observed outside on the root surface or inside the pulp chamber, and if a permanent tooth is involved in this process, this indicates the development of pathological resorption. Along with dental caries and periodontal disease in childhood, processes of resorption of coronal dentin tissue in unerupted permanent teeth can be observed. Some authors describe internal resorption, ectopic positioning, external resorption, and origin from developmental pits on the occlusal surface as etiological factors for preeruptive intracoronal resorption, but other authors suggest that the etiology of this lesion remains poorly understood. The main diagnostic method is an x-ray examination, in which preeruptive intracoronal resorption is accidentally detected and other research methods are additionally used. Histological examination reveals osteoclasts, multinucleated giant cells, macrophages, and serrated edges in this lesion, which may possibly enter the developing tooth from the surrounding bone or through breaks in the dental follicle or enamel epithelium. With a small lesion and if the tooth is close to eruption, periodic X-ray control is necessary, and after eruption, when occlusal access is reached, the defect is restored in order to minimize the attachment of the carious process.

References

1. Berkman M.V., Batyukov N.M., Chibisova M.A., Stupin M.G. et al. *Vnutrennyaya rezorbtsiya zubov: sovremennyye vozmozhnosti v diagnostike i lechenii* [Internal resorption of teeth: modern possibilities in diagnostics and treatment]. *Institut stomatologii*, 2016, no. 4 (73), pp. 40–43.
2. Pitirimova A.S., Moskovskii A.V., Luzikova E.M., Urukov Yu.N., Moskovskaya O.I. *Lechenie preeruptivnoi intrakoronal'noi rezorbtsii pervogo molyara* [Treatment of preeruptive intracoronal resorption of the first molar]. *Zdorov'e – osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya*, 2021, vol.16, no. 2, pp. 581–588.
3. Rabinovich I.M., Snegirev M.V., Markheev Ch.I. *Sochetannaya vnutrennyaya i naruzhnaya rezorbtsiya komya zuba. klinicheskii sluchai* [Combined internal and external resorption of the tooth root. clinical case]. *Klinicheskaya stomatologiya*, 2018, no. 4(88), pp. 52–55. DOI: 10.37988/1811-153X_2018_4_52.
4. Rabinovich I. M., Snegirev M. V., Markheev Ch. I. *Rezorbtsiya komya zuba – etiologiya, patogenez, lechenie* [Root resorption – etiology, pathogenesis, treatment]. *Stomatologiya*, 2019, no. 98(3), pp. 109–116. DOI: 10.17116/stomat201998031109.
5. Losev K.V., Verendeeva M.A., Kostyakova T.V., Belov I.V. et al. *Epidemiologiya i mikrobiologiya vospalitel'no-destruktivnykh zabolevanii parodonta v detskom vozraste* [Epidemiology and microbiology of inflammatory and destructive periodontal diseases in childhood]. *Aktual'nye problemy meditsiny*, 2022, pp. 166–177. DOI: 10.52575/2687-0940-2022-45-2-166-177.
6. Al-Batayneh O.B., AlTawashi E.K. Pre-eruptive intra-coronal resorption of dentine: a review of aetiology, diagnosis, and management. *Eur Arch Paediatr Dent.*, 2020, vol. 21(1), pp. 1–11. DOI: 10.1007/s40368-019-00470-4.
7. Al-Tuwirqi A., Seow W.K. A Controlled Study of Pre-Eruptive Intracoronal Resorption and Dental Development. *J Clin Pediatr Dent.* 2017, vol. 41(5), pp. 374–380. DOI: 10.17796/1053-4628-41.5.374.
8. Ambriss B., Moukarzel C., Ezzeddine M., Bacho R. Management of Maxillary Premolar with Pre-eruptive Intracoronal Resorption: A 5-year Follow-up Case. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2021, vol. 14(1), pp. 161–166. DOI: 10.5005/jp-journals-10005-1881.
9. Ari T. Management of "hidden caries": a case of severe pre-eruptive intracoronal resorption. *J Can Dent Assoc.*, 2014, vol. 80, e59.
10. Asokan S., Geethapriya P.R., Varshini R.K., Cs S.D. Pre-eruptive intracoronal radiolucencies in permanent dentition of children in Tamil Nadu-A cross-sectional study. *Int J Paediatr Dent.*, 2022, vol. 32(3), pp. 428–435. DOI: 10.1111/ipd.12922.
11. Barra S.G., Villalobos M.I.O.B., Penido C.V.S.R., Recchioni A.C.B., Visconti M. A.P.G. Pre-eruptive intracoronal resorption clinical and radiographic follow-up. *RGO (Porto Alegre)*, 2017, vol. 65(3), pp. 282–285. DOI:10.1590/1981-863720170002000163430.
12. Chouchene F., Hammami W., Ghedira A., Masmoudi F. et al. Treatment of pre-eruptive intracoronal resorption: A scoping review. *Eur J Paediatr Dent.*, 2020, vol. 21(3), pp. 227–234. DOI: 10.23804/ejpd.2020.21.03.13.
13. Counihan K.P., O'Connell A.C. Case report: pre-eruptive intra-coronal radiolucencies revisited. *Eur Arch Paediatr Dent.*, 2012, vol. 13(4), pp. 221–226. DOI: 10.1007/BF03262874.
14. Currell S.D., Cakar T. Incidental observation of pre-eruptive intracoronal resorption after seven years. *Aust Dent J.*, 2019, vol. 64(4), pp. 376–379. DOI: 10.1111/adj.12720.
15. Czarnecki G., Morrow M., Peters M., Hu J. Pre-eruptive intracoronal resorption of a permanent first molar. *J Dent Child (Chic)*, 2014, vol. 81(3), pp. 151–155.
16. Davidovich E., Kreiner B., Peretz B. Treatment of severe pre-eruptive intracoronal resorption of a permanent second molar. *Pediatr Dent.*, 2005, vol. 27, pp. 74–77.
17. De Souza N., Vaz A., Chalakkal P. Intracoronal Radiolucency in An Unerupted Premolar: A Rare Occurrence. *J Clin Diagn Res.*, 2017, vol. 11(1): ZD04-ZD05. DOI: 10.7860/JCDR/2017/22791.9135.
18. Gera A., Zilberman U. Diagnosis and Management of Hidden Caries in a Primary Molar Tooth. *Int J Clin Pediatr Dent.*, 2017, vol. 10(1), pp. 99–102. DOI: 10.5005/jp-journals-10005-1415.
19. Hemani K., Deepa G. Pre Eruptive Intracoronal Resorption- A Review. *International Journal of Current Advanced Research*, 2017, vol. 6(5), pp. 3589–3591. DOI: 10.24327/ijcar.2017.3591.0322.
20. Holan G., Eidelman E., Mass E. Pre-eruptive coronal resorption of permanent teeth: report of three cases and their treatments. *Pediatr Dent.*, 1994, vol. 16(5), pp. 373–377.
21. Ilha M.C., Kramer P.F., Ferreira S.H., Ruschel H.C. Pre-emptive Intracoronal Radiolucency in First Permanent Molar. *Int J Clin Pediatr Dent.*, 2018, vol. 11(2), pp. 151–154. DOI: 10.5005/jp-journals-10005-1502.
22. Kane G., Cash A., Seehra J. Pre-eruptive coronal resorption of unerupted molar teeth in orthodontic patients. *J Orthod.*, 2019, vol. 46(2), pp. 155–161. DOI: 10.1177/1465312519838555.
23. Koehne T., Zustin J., Amling M., Friedrich R.E. Radiological and Histopathological Features of Internal Tooth Resorption. *In Vivo*, 2020, vol. 34(4), pp. 1875–1882. DOI: 10.21873/invivo.11983.

24. Konde S., Sri Darshini C.S., Agarwal M., Peethambar P. Unrevealed Caries in Unerupted Teeth: A Prevalence Study. *Contemp Clin Dent.*, 2018, vol. 9(Suppl 2): S305–S308. DOI: 10.4103/ccd.ccd_291_18.
25. Le V.N.T., Kim J.G., Yang Y.M., Lee D.W. Treatment of pre-eruptive intracoronal resorption: A systematic review and case report. *J Dent Sci.*, 2020, vol. 15(3), pp. 373–382. DOI: 10.1016/j.jds.2020.02.001.
26. Lenzi R., Marceliano-Alves M. F., Alves Frf., Pires F.R., Fidel S. Pre-eruptive intracoronal resorption in a third upper molar: clinical, tomographic and histological analysis. *Aust Dent J.*, 2017, vol. 62(2), pp. 223–227. DOI: 10.1111/adj.12444.
27. Manmontri C., Mahasantiya P.M., Chompu-Inwai P. Preeruptive Intracoronal Radiolucencies: Detection and Nine Years Monitoring with a Series of Dental Radiographs. *Case Rep Dent.*, 2017, vol. 2017, 6261407. DOI: 10.1155/2017/6261407.
28. Moura B.F., Silveira G.R., Rodrigues-Junior S.A. Diagnosis and clinical management of pre-eruptive intracoronal resorption – a case report. *RSBO*, 2016, vol. 13(2), p. 109. DOI: 10.21726/rsbo.v13i2.280.
29. Omar S., Choi J., Nelson B., Shin M., Chen J.W. Pre-eruptive Intracoronal Resorption (PEIR): literature review and case report. *J Calif Dent Assoc.*, 2015, vol. 43(5), pp. 255–260.
30. Schwimmer Y., Zeltser R., Moskovitz M. Deep caries due to Pre-eruptive intracoronal resorption in a newly erupted primary molar. *Int J Paediatr Dent.*, 2017, vol. 27(4), pp. 313–315. DOI: 10.1111/ipd.12283.
31. Seow W.K. Multiple pre-eruptive intracoronal radiolucent lesions in the permanent dentition: case report. *Pediatr Dent.*, 1998, vol. 20(3), pp. 195–198.
32. Seow W.K. Pre-eruptive intracoronal resorption as an entity of occult caries. *Pediatr Dent.*, 2000, vol. 22(5), pp. 370–376.
33. Seow W.K., Wan A., McAllan L.H. The prevalence of preemptive dentin radiolucencies in the permanent dentition. *Pediatr Dent.*, 1999, vol. 18(1), pp.67–71.
34. Skillen W.G. So-called «Intra-follicular caries». *Ill Dent J.*, 1941, vol. 10, pp. 307–308.
35. Wong L., Khan S. Occult caries or pre-eruptive intracoronal resorption? A chance finding on a radiograph. *Pediatric Dent.*, 2014, vol. 36(5), pp. 429–432.
36. Yamada M.K., Taguchi Y., Watanabe J., Noda T. Preeruptive intracoronal radiolucency caused by resorption: Report of a case. *Eur J Paediatr Dent.*, 2001, vol. 2(2), pp. 79–82.
37. Yang S., Kim J., Choi N., Kim S., Management of infected immature permanent tooth with pre-eruptive intracoronal resorption: two case reports. *J Korean Acad Paediatr Dent.*, 2017, vol. 44(2), pp. 220–227. DOI: 10.5933/JKAPD.2017.44.2.220.
38. Zilberman U., Hassan J., Leiboviz-Haviv S. Molar incisor hypomineralization and pre-eruptive intracoronal lesions in dentistry-diagnosis and treatment planning. *World J Stomatol.*, 2019, vol. 7(2), pp. 20–27. DOI:10.5321/wjs.v7.i2.20.
39. Zilberman U., Milevski I., Yegorov D., Smith P. A 3000 year old case of an unusual dental lesion: Pre-eruptive intracoronal resorption. *Arch Oral Biol.*, 2019, vol. 97, pp. 97–101. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2018.10.015.

TATIANA V. KOSTYAKOVA – Senior Lecturer, Department of Therapeutic Dentistry, Chuvash State University, Cheboksary, Russia (kostyakova-tatyana@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4663-6018>).

KONSTANTIN V. LOSEV – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Therapeutic Dentistry, Chuvash State University, Cheboksary, Russia (losev.con@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9037-1723>).

MARIA A. VERENDEEVA – Senior Lecturer, Department of Therapeutic Dentistry, Chuvash State University, Cheboksary, Russia (stomaver@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2994-7797>).

OLGA V. KUZINA – Senior Lecturer, Department of Therapeutic Dentistry, Chuvash State University, Cheboksary, Russia (dolchevita11@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3333-7094>).

Формат цитирования: Костякова Т.В., Лосев К.В., Верендеева М.А., Кузина О.В. Аспекты этиологии, диагностики и лечения преруптивной интракорональной резорбции в детском возрасте (литературный обзор) [Электронный ресурс] // *Acta medica Eurasica.* – 2023. – № 1. – С. 129–138. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/1/15>. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-1-129-138.

УДК 577.112.383:612.87
ББК Е70*334.6*725.111.3

О.С. ТАСАКОВА, Н.Н. ГОЛУБЦОВА, А.Г. ГУНИН

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ТИОРЕДОКСИН-ОПОСРЕДОВАННОЙ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ СИГНАЛИЗАЦИИ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ СТАРЕНИИ (обзор литературы)*

Ключевые слова: тиоредоксин, тиоредоксин-редуктаза, тиоредоксин-связывающий протейн, кожа, старение.

Тиоредоксин представляет собой низкомолекулярный белок, присутствующий во всех организмах. Он связан с регуляцией множества клеточных процессов, таких как экспрессия генов, антиоксидантный ответ, апоптоз и пролиферация. У человека тиоредоксин представлен двумя функционально различными формами – Trx1 и Trx2. В обзоре собраны результаты исследований, посвященных вопросам биологической роли тиоредоксина, особое внимание уделено его роли в регуляции процесса физиологического старения. **Цель** – изучить доступные литературные источники, публикуемые материалы о биологической роли тиоредоксина, уделив особое внимание его значению в регуляции процесса физиологического старения. **Материалы и методы.** Использованы методы анализа, обобщения, сравнения и систематизации данных публикаций отечественных и зарубежных авторов. **Результаты.** Основной функцией тиоредоксин-зависимой системы является антиоксидантная активность. Trx и глутатион (GSH) играют центральную роль в противодействии окислительному стрессу. В дополнение к своим антиоксидантным свойствам Trx в отличие от других антиоксидантных ферментов играет важную роль в поддержании окислительно-восстановительного состояния клеток и в регуляции передачи окислительно-восстановительных сигналов. В литературе имеется много подтверждений, которые показывают стимулирующее влияние тиоредоксина на пролиферацию тканей. Предполагается, что система Trx способствует развитию и распространению рака с помощью различных механизмов, включая ингибирование апоптоза, стимулирование роста клеток и поддержание ангиогенеза. Также имеются данные о важной роли системы тиоредоксина в старении. **Выводы.** Таким образом, имеются данные об участии системы тиоредоксина в процессах старения, канцерогенеза, регуляции пролиферации и апоптоза. Однако роль тиоредоксина в возрастных изменениях органов изучена недостаточно, поэтому необходимы дополнительные исследования.

Введение. Тиоредоксин (Trx) впервые обнаружен у млекопитающих в 60-х гг. прошлого века и представляет собой белок с молекулярной массой 12 кДа, который биосинтезируется в виде пропептида из 105 аминокислот, в процессе активации подвергается удалению N-концевого метионина, что приводит к образованию активного белка из 104 аминокислот. Ген TRX человека расположен на хромосоме 9 (9q31), а кодирующая последовательность TRX состоит из пяти экзонов. Промоторная область содержит несколько регуляторных элементов, таких как антиоксидант-чувствительный элемент (ARE), которые позволяют гену реагировать на различные внешние раздражители [16]. У человека существует две функционально различные формы Trx: изоформа Trx1 локализуется в цитозоле, иногда – в ядре, Trx2 – митохондриальная изоформа [26]. Trx1 и Trx2 являются небольшими редуктазами, которые катализируют реакции цистеин-тиол-дисульфидного обмена посредством мо-

* Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-00374, <https://rscf.ru/project/22-25-00374>.

тива Cys-Gly-Pro-Cys в своих активных центрах [15]. Значительная биологическая роль Trx была дополнительно подтверждена исследованиями, которые показали, что мыши, не содержащие ни Trx1, ни Trx2, были эмбрионально летальными [17, 22].

Цель – изучить доступные литературные источники, публикующие материалы о биологической роли тиоредоксина, уделив особое внимание его значению в регуляции процесса физиологического старения.

Материалы и методы. Для достижения цели исследования использованы методы анализа, обобщения, сравнения и систематизации данных публикаций отечественных и зарубежных авторов.

Результаты. Основной функцией тиоредоксин-зависимой системы является антиоксидантная активность [15]. Trx и глутатион (GSH) играют центральную роль в противодействии окислительному стрессу, но их способность делать это зависит от НАДФН, который поддерживает оба вещества в восстановленном состоянии [5]. Помимо сказанного системы Trx и GSH млекопитающих способны перекрестно обеспечивать электроны и служить резервной системой друг для друга [15]. Во время старения наблюдается пониженная экспрессия этих системных белков, приводящая к ослаблению антиоксидантной активности [24]. В дополнение к своим антиоксидантным свойствам Trx в отличие от других антиоксидантных ферментов играет важную роль в поддержании окислительно-восстановительного состояния клеток и в регуляции передачи окислительно-восстановительных сигналов [12].

Внутриклеточно Trx взаимодействует с рядом сигнальных молекул редокс-зависимым образом. Тиоредоксин-связывающий белок (Txnip) был идентифицирован как негативный регулятор Trx [27]. Было показано, что сверхэкспрессия Txnip в сочетании с тиоредоксином ингибирует его антиоксидантные функции, тем самым усиливая окислительный стресс. Интересно, что Txnip связывается с восстановленным Trx, но не с окисленным [27]. Txnip непосредственно участвует в активации воспаления путем взаимодействия с инфламмасомой Nod-подобного рецепторного белка 3 [9].

Trx является донором водорода для ферментов, участвующих в восстановительных реакциях рибонуклеотидов (рибонуклеотинредуктазы), пероксидов (пероксиредоксины), метионинсульфоксидов (метионинсульфоксидредуктазы) и обеспечивающих защиту клеток и тканей от окислительного стресса [26].

Trx играет регуляторную роль в поддержании окислительно-восстановительных факторов транскрипции, включая ядерный фактор каппа В (NF κB), AP-1 и NRF2 [18]. Поскольку многие из этих факторов транскрипции важны во время развития, Trx-опосредованный контроль редокс-чувствительных факторов транскрипции является центральной функцией. Однако его роль как оксидоредуктазы выходит за рамки базовой регуляции окислительно-восстановительных факторов транскрипции. В сочетании с семейством белков пероксиредоксинов Trx могут детоксифицировать АФК и напрямую смягчать окислительный стресс, тем самым регулируя доступность важных вторичных мессенджеров окислительного процесса, таких как H₂O₂ [25].

Тиоредоксин-опосредованная регуляция пролиферации и апоптоза. Являясь основным регулятором окислительно-восстановительных процессов, Trx-зависимая система связана с пролиферацией и выживанием клеток.

Тиоредоксин участвует в регуляции апоптоза через АФК-зависимые и независимые механизмы [7]. Регулятор апоптоза киназа-1 (ASK1), член семейства MAPKK, активирует апоптоз посредством JNK-зависимого пути. Было

показано, что окислительно-восстановительная реакция с участием Trx1 играет решающую роль в этом пути апоптоза [20], при этом сверхэкспрессия Trx1 приводит к усилению восстановления ASK1, нарушению активации c-Jun N-концевых киназ (JNK) и в конечном счете – к снижению апоптоза с минимальным влиянием на уровни активации ASK1 [23]. Восстановленная форма Trx1 напрямую взаимодействует с N-концом ASK1 и ингибирует его киназную активность. Окислительное повреждение приводит к окислению Trx1, который диссоциирует ASK1, а ASK1 затем активирует сигнальные каскады SEK1-JNK и MKK3/MKK6-p38, вызывая запрограммированную гибель клеток. Кроме того, Trx1 способствует убиквитинированию и деградации ASK1, а ассоциация Trx1/ASK1 не может быть заблокирована АФК или другими сигнальными стимулами апоптоза [16]. Несколько линий доказательств показали, что Trx1 регулирует активность p53. Trx может подавлять апоптоз, катализируя S-нитрозирование прокаспазы-3 и каспазы-3 в клетках Jurkat [19].

В литературе имеется много подтверждений, которые показывают стимулирующее влияние тиоредоксина на пролиферацию тканей [7, 13]. Trx-система также является одним из основных регуляторов пролиферативного потенциала клеток за счет восстановления ключевых белков. При гипоксии подавление Trx1 значительно замедляло пролиферацию фибробластоподобных синовиоцитов и экспрессию PI3Kp85, фосфо-Akt и регулятора апоптоза Bcl-2, в то же время заметно увеличивая апоптоз фибробластоподобных синовиальных клеток и экспрессию активной каспазы-3 и bcl-2-подобного белка 4 (Bax). При нормоксии сверхэкспрессия Trx1 способствовала пролиферации фибробластоподобных синовиоцитах и экспрессии PI3Kp85, фосфо-Akt и Bcl-2, но ингибировала апоптоз фибробластоподобных синовиоцитах и экспрессию активных каспазы-3 и Bax в фибробластоподобных синовиоцитах [14].

Компоненты системы Trx участвуют в высокоскоростной пролиферации и активации механизмов выживания в раковых клетках, особенно в тех, которые сталкиваются с повышенным окислительным стрессом. Предполагается, что система Trx способствует развитию и распространению рака с помощью различных механизмов, включая ингибирование апоптоза, стимулирование роста клеток и поддержание ангиогенеза [11]. Гиперпролиферация опухолевых клеток сопровождается высокой продукцией АФК, но они приспособлены к процветанию в условиях, когда эта окислительная нагрузка отталкивает окислительно-восстановительный баланс от восстановленного состояния; опухолевые клетки достигают этого за счет повышения своего антиоксидантного статуса для оптимизации пролиферации, управляемой АФК, и в то же время избегая порогов АФК, которые могут вызвать старение, апоптоз или ферроптоз [3, 23].

Сверхэкспрессия как цитоплазматических, так и митохондриальных изоформ Trx обнаружена при различных типах злокачественных новообразований, включая рак молочной железы, легких, полости рта и плоскоклеточный рак [4, 8]. Гиперэкспрессия изоформ Trx в опухолевых клетках направлена на утилизацию избыточного количества продуцируемых ими активных форм кислорода (АФК) и тесно связана со степенью роста опухоли [21]. Поскольку было показано, что Trx-зависимая система может способствовать как усилению ангиогенеза и роста опухоли, так и апоптозу опухолевых клеток, поиск соединений, которые ингибируют уровень/активность Trx активно продолжается. Zhang J. [28, 29] и его коллеги представили четыре класса ингибиторов TrxR:

1) металлосодержащие ингибиторы (Au, Pt, Sn, Ru, Rho, La, Si, Fe); 2) натуральные продукты и их синтетические аналоги (фенилпропаноиды и полифенолы, хиноновые соединения, терпеноиды, нитрозомочевины и хромены); 3) Se-, S-, Te- и As-содержащие соединения; 4) разные ингибиторы [15, 3].

Недавние исследования рака приняли TlxR1 в качестве диагностического маркера для противоопухолевой терапии из-за его сверхэкспрессии в различных типах раковых клеток, поскольку повышенное количество АФК в раковых клетках, которое не устраняется TlxR1, вызывает окислительный стресс, ведущий к росту, прогрессированию и развитию опухоли [10].

Роль тиоредоксин-опосредованной регуляции в физиологическом старении. Физиологическое старение всех многоклеточных организмов, изученных к настоящему времени, сопровождается окислительным повреждением макромолекул. Окислительно-восстановительный стресс также способствует почти всем патологическим изменениям, связанным со старением, включая диабет, болезни сердца и нейродегенеративные заболевания [2].

Роль Tlx1 в биологическом старении и долголетию была исследована лабораторией J. Yodoi et al., которая успешно создала тиоредоксин (кодируемый геном TRX1) трансгенных мышей (Tg (act-TRX1) +/0 и Tg (TXN) +/0) с помощью повышенной экспрессии ДНК TRX1 человека, управляемой промотором β -актина. Мыши Tlx1 Tg продемонстрировали увеличение продолжительности жизни на 35% по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе и оказались более устойчивыми к различным воспалительным и иммунным повреждениям. Кроме того, мыши Tlx1 Tg показали более высокую активность теломеразы, которая широко рассматривается как замена «биологическим часам». Эти данные предполагают, что Tlx1, помимо функции окислительно-восстановительного гомеостаза, может играть также важную роль в таких процессах, как дифференцировка/обновление стволовых клеток, клеточное старение и продолжительность жизни организма [18].

Лаборатория Y. Ikeno опубликовала первое долгосрочное исследование выживаемости для дальнейшего изучения влияния сверхэкспрессии Tlx1 на старение и патологию, связанную со старением [6]. Команда Ikeno клонировала тот же самый трансген Tlx1 человека, описанный выше, для получения мышей с трансгеном TRX1 (Tg, act-TRX1 +/0), но с более длительным сроком наблюдения (29–30 месяцев) в оптимальных условиях. Они обнаружили, что сверхэкспрессия Tlx1 имеет преимущества как на клеточном, так и на органном уровне, а увеличение продолжительности жизни происходит в основном в более раннем возрасте с ограниченными эффектами в более позднем возрасте. Кроме того, молодые трансгенные мыши Tlx1 по сравнению с контрольной группой продемонстрировали заметное улучшение иммунной функции, воспалительной реакции и устойчивости к окислительному повреждению. Было также отмечено, что старые трансгенные мыши Tlx1 по сравнению с мышами дикого типа показали более высокую частоту общих фатальных опухолей и фатальной лимфомы [6, 25].

Эти результаты продемонстрировали важную роль TXN1 в старении, а Tlx1 является одним из очень немногих антиоксидантов, которые, как обнаружено, увеличивают продолжительность жизни трансгенных мышей [18].

Повышенные уровни Tlx1 в течение жизни у мышей Tg(TXN)+/0 не оказывали значительного положительного влияния на максимальную продолжительность жизни, возможно, из-за усиленного развития опухоли у старых мышей [26].

Местное применение белков Trx может быть многообещающей терапевтической стратегией для предотвращения различных воспалительных заболеваний кожи и слизистых оболочек. У Trx-трансгенных мышей аллергический контактный дерматит, раздражающий контактный дерматит и дерматит, индуцированный ультрафиолетовым светом, были подавлены [27]. На сегодняшний день известно, что доля дермальных фибробластов с положительной окраской на тиоредоксин в коже человека увеличивается на период от 20 недель беременности до 85 лет. Наибольший прирост процента фибробластов с позитивной окраской на тиоредоксин наблюдается в группе людей в возрастном интервале от рождения до 20 лет, что можно рассматривать в качестве адаптационного процесса в ответ на появление в клетках субстратов тиоредоксина [1]. Вероятно, что количество таких субстратов, включая АФК, увеличивается с возрастом и увеличение уровня тиоредоксина сочетается с угнетением пролиферации фибробластов дермы [1]. Окислительный стресс эпидермиса имеет решающее значение в патогенезе псориаза, а местное применение рекомбинантного человеческого тиоредоксина 1 (rhTRX) подавляет воспаление, вызванное имиквимодом, ингибируя местную продукцию цитокинов, особенно IL-6 и IL-1β, из кератиноцитов на самой ранней стадии и после активации дермальных дендритных клеток и Т-лимфоцитов [26]. На основе этих выводов разрабатываются продукты по уходу за кожей, в которых используется антиаллергическое и омолаживающее действие Trx [15].

Выводы. Таким образом, имеются данные об участии системы тиоредоксина в процессах старения, канцерогенеза, регуляции пролиферации и апоптоза. Однако роль тиоредоксина в возрастных изменениях органов изучена недостаточно, поэтому необходимы дополнительные исследования.

Литература

1. Тиоредоксин в фибробластах дермы человека в процессе старения / А.Г. Гунин, Н.Н. Голубцова, В.Ю. Емельянов и др. // Успехи геронтологии. 2022. № 3. С. 341–350.
2. Bradshaw P.C. Cytoplasmic and Mitochondrial NADPH-Coupled Redox Systems in the Regulation of Aging. *Nutrients*, 2019, vol. 11, no. 3, p. 504. DOI: 10.3390/nu11030504.
3. Dodson M., Castro-Portuguez R., Zhang D.D. NRF2 plays a critical role in mitigating lipid peroxidation and ferroptosis. *Redox Biol.*, 2019, vol. 23, p. 101107. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101107.
4. Hasan, A., Kalinina E., Tatarskiy V., Shtil A. Thioredoxin System of Mammalian Cells and Its Modulators. *Biomedicines*, 2022, vol. 10, no. 7, p. 1757. DOI: 10.3390/biomedicines10071757.
5. Hayes J.D., Dinkova-Kostova A.T., Tew K.D. Oxidative Stress in Cancer. *Cancer Cell*, 2020, vol. 38, no. 2, pp. 167–197. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.06.001.
6. Ikeno Y. Thioredoxin-a magic bullet or a double-edged sword for mammalian aging? *Aging Pathobiol. Ther.*, 2021; vol. 3, no. 2, pp.17–19. DOI: 10.31491/APT.2021.06.056.
7. Jastrzab A., Skrzydlewska E. Thioredoxin-dependent system. Application of inhibitors. *J Enzyme Inhib Med Chem.*, 2021, vol. 36, no. 1, pp. 362–371. DOI: 10.1080/14756366.2020.1867121.
8. Jia J.J., Geng W.S., Wang Z.Q., Chen L., Zeng X.S. The role of thioredoxin system in cancer: Strategy for cancer therapy. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2019, vol. 84, pp. 453–470. DOI: 10.1007/s00280-019-03869-4.
9. Jiang N., Liu J., Guan C., Ma C., An J., Tang X. Thioredoxin-interacting protein: A new therapeutic target in bone metabolism disorders? *Front Immunol.* 2022, vol. 13, 955128. DOI: 10.3389/fimmu.2022.955128.
10. Kalin S.N., Altay A., Budak H. Diffractaic acid, a novel TrxR1 inhibitor, induces cytotoxicity, apoptosis, and antimigration in human breast cancer cells. *Chem Biol Interact.*, 2022, vol. 361, 109984. DOI: 10.1016/j.cbi.2022.109984.
11. Karlenius T.C., Tonissen K.F. Thioredoxin and cancer: a role for thioredoxin in all states of tumor oxygenation. *Cancers*, 2010, vol. 2, no. 2, pp. 209–232. DOI: 10.3390/cancers2020209.
12. Lisa C. Flores, Madeline G.R., Geneva M.C. et al. Continuous overexpression of thioredoxin 1 enhances cancer development and does not extend maximum lifespan in male C57BL/6. *Pathobiology of Aging & Age-related Diseases*, 2018, vol. 8, no. 1, 1533754. DOI: 10.1080/20010001.2018.1533754.

13. Liu R.X., Tang W., Zheng B.Y. et al. YAP/miR-524-5p axis negatively regulates TXNIP expression to promote chondrosarcoma cell growth. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2022, vol. 590, pp. 20–26. DOI:10.1016/j.bbrc.2021.12.052.
14. Lu T., Zong M., Fan S., Lu Y., Yu S., Fan L. Thioredoxin 1 is associated with the proliferation and apoptosis of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Clin Rheumatol.*, 2018, vol. 37, no. 1, pp. 117–125. DOI: 10.1007/s10067-017-3832-1.
15. Lu J., Holmgren A. The thioredoxin antioxidant system. *Free Radic Biol Med.*, 2014, vol. 66, pp. 75–87. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.036.
16. Masutani H., Hirota K., Sasada T. et al. Transactivation of an inducible anti-oxidative stress protein, human thioredoxin by HTLV-I Tax. *Immunol. Lett.*, 1996, vol. 54, pp. 67–71. DOI: 10.1016/s0165-2478(96)02651-x.
17. Matsui M., Oshima M., Oshima H. et al. Early embryonic lethality caused by targeted disruption of the mouse thioredoxin gene. *Dev Biol.*, 1996, vol. 178, no. 1, pp. 179–185. DOI: 10.1006/dbio.1996.0208.
18. Matthews J.R., Wakasugi N., Virelizier J.L., Yodoi J., Hay R.T. Thioredoxin regulates the DNA binding activity of NF-kappa B by reduction of a disulphide bond involving cysteine 62. *Nucleic Acids Res.*, 1992, vol. 20, no. 15, pp. 3821–3830. DOI: 10.1093/nar/20.15.3821.
19. Mitchell D.A., Morton S.U., Fernhoff N.B., Marletta M.A. Thioredoxin is required for S-nitrosation of procaspase-3 and the inhibition of apoptosis in Jurkat cells. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2007, vol. 104, pp. 11609–11614. DOI: 10.1073/pnas.0704898104.
20. Nadeau P.J., Charette S.J., Toledano M.B., Landry J. Disulfide bond-mediated multimerization of Ask1 and its reduction by thioredoxin-1 regulate H2O2-induced c-Jun NH2-terminal kinase activation and apoptosis. *Mol. Biol. Cell.*, 2007, vol. 18, pp. 3903–3913. DOI: 10.1091/mbc.e07-05-0491.
21. Ningfei A.N., Kang Y. Thioredoxin and hematologic malignancies. *Adv. Cancer Res.*, 2014, vol. 122, pp. 245–279. DOI: 10.1016/B978-0-12-420117-0.00007-4.
22. Nonn L., Williams R.R., Erickson R.P., et al. The absence of mitochondrial thioredoxin 2 causes massive apoptosis, exencephaly, and embryonic lethality in homozygous mice. *Mol Cell Biol.*, 2003, vol. 23, no. 3, pp. 916–922. DOI: 10.1128/MCB.23.3.916-922.2003.
23. Redza-Dutordoir M., Averill-Bates D.A. Activation of apoptosis signalling pathways by reactive oxygen species. *Biochim. Biophys. Acta*, 2016, vol. 1863, pp. 2977–2992. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2016.09.012.
24. Ren X., Zou L., Zhang X., Branco V., Wang J., Carvalho C., Holmgren A., Lu J. Redox Signaling Mediated by Thioredoxin and Glutathione Systems in the Central Nervous System. *Antioxid Redox Signal.*, 2017, vol. 27, no. 13, pp. 989–1010. DOI: 10.1089/ars.2016.6925.
25. Rossler O.G., Thiel G. Specificity of stress-responsive transcription factors Nrf2, ATF4, and AP-1. *J. Cell. Biochem.*, 2017, vol. 118, no. 1, pp. 127–140. DOI: 10.1002/jcb.25619.
26. Sakurai K., Teruki Dainichi T., Matsumoto R. et al. Topical thioredoxin inhibits IL-6 and IL-1beta production from keratinocytes and is effective for psoriasis-like dermatitis in mice. *Journal of Dermatological Science*, 2016, vol. 84, e15. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2016.08.053.
27. Yodoi J., Matsuo Y., Tian H., Masutani H., Inamoto T. Anti-Inflammatory Thioredoxin Family Proteins for Medicare, Healthcare and Aging Care. *Nutrients*, 2017, vol. 9, no. 10. DOI: 10.3390/nu9101081.
28. Zhang J., Li X., Han X., Liu R., Fang J. Targeting the Thioredoxin System for Cancer Therapy. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2017, vol. 38, no. 9, pp. 79–808. DOI: 10.1016/j.tips.2017.06.001.
29. Zhang X., Selvaraju K., Saei A.A. et al. Repurposing of auranofin: Thioredoxin reductase remains a primary target of the drug. *Biochimie*, 2019, vol. 162, pp. 46–54. DOI: 10.1016/j.biochi.2019.03.015.

ТАСАКОВА ОЛЬГА СЕРГЕЕВНА – ординатор 1-го года обучения по специальности 31.08.49 «Терапия», Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (olya.tasakova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2089-2205>).

ГОЛУБЦОВА НАТАЛЬЯ НИКОЛАЕВНА – доктор биологических наук, доцент, заведующая кафедрой общей и клинической морфологии и судебной медицины, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (golubnata@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5436-1333>).

ГУНИН АНДРЕЙ GERMAHOVИЧ – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии имени Г.М. Воронцовой, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (drgunin@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8383-5190>).

Olga S. TASAKOVA, Natalia N. GOLUBTSOVA, Andrei G. GUNIN

BIOLOGICAL ROLE OF THIOREDOXIN-MEDIATED INTRACELLULAR SIGNALING DURING PHYSIOLOGICAL AGING (Literature Review)

Key words: thioredoxin, thioredoxin-reductase, thioredoxin-binding protein, skin, aging.

Thioredoxin is a low molecular weight protein found in all organisms. It is associated with the regulation of numerous cellular processes such as gene expression, antioxidant response, apoptosis, and proliferation. In humans, thioredoxin is represented by two functionally different forms, Trx1 and Trx2. The review contains the results of studies on the biological role of thioredoxin, with special attention paid to its role in the regulation of the physiological aging process. The aim of the study was to study the available literature sources that publish materials on the biological role of thioredoxin, paying special attention to its significance in the regulation of the physiological aging process. **Materials and methods.** To achieve the goal of the study, methods of analysis, generalization, comparison and systematization of these publications of domestic and foreign authors were used. **Results.** The main function of the thioredoxin-dependent system is antioxidant activity. Trx and glutathione (GSH) play a central role in counteracting oxidative stress. In addition to its antioxidant properties, Trx, unlike other antioxidant enzymes, plays an important role in maintaining the redox state of cells and in regulating redox signaling. There is a lot of evidence in the literature that shows the stimulating effect of thioredoxin on tissue proliferation. The Trx system is hypothesized to promote the development and spread of cancer through various mechanisms, including inhibition of apoptosis, promotion of cell growth, and maintenance of angiogenesis. There is also evidence of an important role of the thioredoxin system in aging. **Conclusions.** Thus, there are data on the participation of the thioredoxin system in the processes of aging, carcinogenesis, regulation of proliferation, and apoptosis. However, the role of thioredoxin in age-related changes in organs has not been studied enough, so additional studies are needed.

References

1. Gunin A.G., Golubtsova N.N., Emel'yanov V.Yu. et al. *Tioredoksin v fibroblastakh dermy cheloveka v protsesse stareniya* [Thioredoxin in Fibroblasts of Human Dermis in the Process of Aging]. *Uspekhi gerontologii*, 2022, no. 3, pp. 341–350.
2. Bradshaw P.C. Cytoplasmic and Mitochondrial NADPH-Coupled Redox Systems in the Regulation of Aging. *Nutrients*, 2019, vol. 11, no. 3, p. 504. DOI: 10.3390/nu11030504.
3. Dodson M., Castro-Portuguez R., Zhang D.D. NRF2 plays a critical role in mitigating lipid peroxidation and ferroptosis. *Redox Biol.*, 2019, vol. 23, p. 101107. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101107.
4. Hasan, A., Kalinina E., Tatarskiy V., Shtil A. Thioredoxin System of Mammalian Cells and Its Modulators. *Biomedicines*, 2022, vol. 10, no. 7, p. 1757. DOI: 10.3390/biomedicines10071757.
5. Hayes J.D., Dinkova-Kostova A.T., Tew K.D. Oxidative Stress in Cancer. *Cancer Cell*, 2020, vol. 38, no. 2, pp. 167–197. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.06.001.
6. Ikeno Y. Thioredoxin—a magic bullet or a double-edged sword for mammalian aging? *Aging Pathobiol. Ther.*, 2021; vol. 3, no. 2, pp.17–19. DOI: 10.31491/APT.2021.06.056.
7. Jastrzab A., Skrzydlewska E. Thioredoxin-dependent system. Application of inhibitors. *J Enzyme Inhib Med Chem.*, 2021, vol. 36, no.1, pp. 362–371. DOI: 10.1080/14756366.2020.1867121.
8. Jia J.J., Geng W.S., Wang Z.Q., Chen L., Zeng X.S. The role of thioredoxin system in cancer: Strategy for cancer therapy. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2019, vol. 84, pp. 453–470. DOI: 10.1007/s00280-019-03869-4.
9. Jiang N., Liu J., Guan C., Ma C., An J., Tang X. Thioredoxin-interacting protein: A new therapeutic target in bone metabolism disorders? *Front Immunol.* 2022, vol. 13, 955128. DOI: 10.3389/fimmu.2022.955128.
10. Kalin Ş.N., Altay A., Budak H. Diffractaic acid, a novel TrxR1 inhibitor, induces cytotoxicity, apoptosis, and antimigration in human breast cancer cells. *Chem Biol Interact.*, 2022, vol. 361, 109984. DOI: 10.1016/j.cbi.2022.109984.
11. Karlén T.C., Tonissen K.F. Thioredoxin and cancer: a role for thioredoxin in all states of tumor oxygenation. *Cancers*, 2010, vol. 2, no. 2, pp. 209–232. DOI: 10.3390/cancers2020209.
12. Lisa C. Flores, Madeline G.R., Geneva M.C. et al. Continuous overexpression of thioredoxin 1 enhances cancer development and does not extend maximum lifespan in male C57BL/6. *Pathobiology of Aging & Age-related Diseases*, 2018, vol. 8, no. 1, 1533754. DOI: 10.1080/20010001.2018.1533754.
13. Liu R.X., Tang W., Zheng B.Y. et al. YAP/miR-524-5p axis negatively regulates TXNIP expression to promote chondrosarcoma cell growth. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2022, vol. 590, pp. 20–26. DOI:10.1016/j.bbrc.2021.12.052.

14. Lu T., Zong M., Fan S., Lu Y., Yu S., Fan L. Thioredoxin 1 is associated with the proliferation and apoptosis of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Clin Rheumatol.*, 2018, vol. 37, no. 1, pp. 117–125. DOI: 10.1007/s10067-017-3832-1.
15. Lu J., Holmgren A. The thioredoxin antioxidant system. *Free Radic Biol Med.*, 2014, vol. 66, pp. 75–87. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.036.
16. Masutani H., Hirota K., Sasada T. et al. Transactivation of an inducible anti-oxidative stress protein, human thioredoxin by HTLV-I Tax. *Immunol. Lett.*, 1996, vol. 54, pp. 67–71. DOI: 10.1016/s0165-2478(96)02651-x.
17. Matsui M., Oshima M., Oshima H. et al. Early embryonic lethality caused by targeted disruption of the mouse thioredoxin gene. *Dev Biol.*, 1996, vol. 178, no. 1, pp. 179–185. DOI: 10.1006/dbio.1996.0208.
18. Matthews J.R., Wakasugi N., Virelizier J.L., Yodoi J., Hay R.T. Thioredoxin regulates the DNA binding activity of NF-kappa B by reduction of a disulphide bond involving cysteine 62. *Nucleic Acids Res.*, 1992, vol. 20, no. 15, pp. 3821–3830. DOI: 10.1093/nar/20.15.3821.
19. Mitchell D.A., Morton S.U., Fernhoff N.B., Marletta M.A. Thioredoxin is required for S-nitrosation of procaspase-3 and the inhibition of apoptosis in Jurkat cells. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2007, vol. 104, pp. 11609–11614. DOI: 10.1073/pnas.0704898104.
20. Nadeau P.J., Charette S.J., Toledano M.B., Landry J. Disulfide bond-mediated multimerization of Ask1 and its reduction by thioredoxin-1 regulate H₂O₂-induced c-Jun NH₂-terminal kinase activation and apoptosis. *Mol. Biol. Cell.*, 2007, vol. 18, pp. 3903–3913. DOI: 10.1091/mbc.e07-05-0491.
21. Ningfei A.N., Kang Y. Thioredoxin and hematologic malignancies. *Adv. Cancer Res.*, 2014, vol. 122, pp. 245–279. DOI: 10.1016/B978-0-12-420117-0.00007-4.
22. Nonn L., Williams R.R., Erickson R.P., et al. The absence of mitochondrial thioredoxin 2 causes massive apoptosis, exencephaly, and embryonic lethality in homozygous mice. *Mol Cell Biol.*, 2003, vol. 23, no. 3, pp. 916–922. DOI: 10.1128/MCB.23.3.916-922.2003.
23. Redza-Dutordoir M., Averill-Bates D.A. Activation of apoptosis signalling pathways by reactive oxygen species. *Biochim. Biophys. Acta*, 2016, vol. 1863, pp. 2977–2992. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2016.09.012.
24. Ren X., Zou L., Zhang X., Branco V., Wang J., Carvalho C., Holmgren A., Lu J. Redox Signaling Mediated by Thioredoxin and Glutathione Systems in the Central Nervous System. *Antioxid Redox Signal.*, 2017, vol. 27, no. 13, pp. 989–1010. DOI: 10.1089/ars.2016.6925.
25. Rossler O.G., Thiel G. Specificity of stress-responsive transcription factors Nrf2, ATF4, and AP-1. *J. Cell. Biochem.*, 2017, vol. 118, no. 1, pp. 127–140. DOI: 10.1002/jcb.25619.
26. Sakurai K., Teruki Dainichi T., Matsumoto R. et al. Topical thioredoxin inhibits IL-6 and IL-1beta production from keratinocytes and is effective for psoriasis-like dermatitis in mice. *Journal of Dermatological Science*, 2016, vol. 84, e15. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2016.08.053.
27. Yodoi J., Matsuo Y., Tian H., Masutani H., Inamoto T. Anti-Inflammatory Thioredoxin Family Proteins for Medicare, Healthcare and Aging Care. *Nutrients*, 2017, vol. 9, no. 10. DOI: 10.3390/nu9101081.
28. Zhang J., Li X., Han X., Liu R., Fang J. Targeting the Thioredoxin System for Cancer Therapy. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2017, vol. 38, no. 9, pp. 79–808. DOI: 10.1016/j.tips.2017.06.001.
29. Zhang X., Selvaraju K., Saei A.A. et al. Repurposing of auranofin: Thioredoxin reductase remains a primary target of the drug. *Biochimie*, 2019, vol. 162, pp. 46–54. DOI: 10.1016/j.biochi.2019.03.015.

OLGA S. TASAKOVA – 1st year Resident in the Specialty 31.08.49 «Therapy», Chuvash State University, Russia, Cheboksary (olya.tasakova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2089-2205>).

NATALIA N. GOLUBTSOVA – Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Department of General and Clinical Morphology and Forensic Medicine, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (golubnata@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5436-1333>).

ANDREI G. GUNIN – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology named by G.M. Vorontzova, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (drgunin@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8383-5190>).

Формат цитирования: Тасакова О.С., Голубцова Н.Н., Гунин А.Г. Биологическая роль тиоредоксин-опосредованной внутриклеточной сигнализации при физиологическом старении (обзор литературы) [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2023. – № 1. – С. 139–146. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/1/16>. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-1-139-146.

Н.Ю. ТИМОФЕЕВА, Н.В. БУБНОВА, Е.С. САМАКИНА, И.С. СТОМЕНСКАЯ,
О.Ю. КОСТРОВА, Г.Ю. СТРУЧКО, А.А. КОТЁЛКИНА

РОЛЬ ТУЧНЫХ КЛЕТОК В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ (обзор литературы)

Ключевые слова: тучные клетки, канцерогенез, рак, триптаза, индекс дегрануляции, биогенные амины.

Тучные клетки являются важным звеном иммунной системы. Они участвуют во многих патологических процессах, таких как стресс, воспаление, аутоиммунные процессы и канцерогенез.

Цель – обобщение данных о роли тучных клеток в канцерогенезе.

Материалы и методы. Обзор доступных источников литературы, опубликованных в Elibrary и PubMed.

Результаты. Рост опухоли в организме сопровождается нарушением функции иммунной системы и реакцией со стороны тучных клеток. Тучные клетки способны стимулировать рост опухоли благодаря секреции протеаз, ангиогенных и ростовых факторов и в то же время обладают туморсупрессорным эффектом. Реакция тучноклеточной популяции зависит от типа ткани, из которой развивается опухоль, скорости и стадии процесса, локализации тучных клеток и совокупности про- и противоопухолевых факторов. При развитии и росте опухоли происходит тотальная дегрануляция тучных клеток. Кроме того, тучные клетки нормальной и опухолевой ткани отличаются по структуре. В данной статье представлена информация о роли тучных клеток в канцерогенезе.

Выводы. Таким образом, тучные клетки, с одной стороны, влияют положительно на рост опухоли за счет синтеза протеаз, ростовых и ангиогенных факторов, с другой стороны, действуют как ингибиторы злокачественного роста. Реакция тучных клеток напрямую зависит от ткани, в которой развивается опухоль, от ее типа и степени злокачественности, стадии патологического процесса, локализации тучных клеток и степени их активации, а также от суммарного баланса про- и противоопухолевых эффектов.

Введение. Рост количества онкозаболеваний обусловлен увеличением воздействий на организм антропогенных и экологически неблагоприятных факторов. Развитие злокачественных опухолей в организме является мощным фактором, изменяющим состояние иммунной системы. Особый интерес при исследовании иммунной системы представляют тучные клетки (ТК). Эти полифункциональные клетки играют важную роль в регуляции различных физиологических функций организма и относятся к факторам естественного иммунитета. ТК принимают участие в процессах адаптации к действию экстремальных факторов [1, 2, 3, 75], защите организма от аллергенов, патогенов и паразитов, развитии воспаления, в процессах опухолевого роста и аутоиммунных заболеваний [33, 39, 41, 54, 64, 70, 74, 76, 81, 83]. О значении ТК в процессе формирования общего адаптационного синдрома говорил еще Г. Селье. На сегодняшний день изучение их роли в развитии новообразований и функциональных возможностей при воздействии на организм стрессовых факторов продолжается. В последнее время появилось много работ, посвященных возможностям изучения ТК для оценки биологического потенциала новообразований и применения в качестве точки воздействия при таргетной терапии [48, 55].

Цель – обобщение данных о роли тучных клеток в канцерогенезе.

Материалы и методы. Проведен поиск доступных литературных источников, опубликованных в базе данных Elibrary и PubMed. Все найденные источники, посвященные данной тематике, были включены в данный обзор.

Результаты. ТК отличаются своими свойствами в организме человека и могут быть разделены на группы согласно их расположению (в слизистых оболочках и соединительных тканях), наличию энзимов (химаза и триптаза), степени насыщения гранулами, концентрации в них биогенных аминов [8, 15, 41, 61, 64, 70, 83]. ТК рассматриваются как одноклеточные железы внутренней секреции и являются компонентами диффузной эндокринной системы [28]. Функции ТК обычно связаны с их способностью накапливать в гранулах и секретировать при иммунном ответе гистамин, серотонин и другие биогенные амины, провоспалительные цитокины и нейропептиды [33, 52, 61, 63, 66, 85]. Выраженность и направленность этих процессов зависят от времени и интенсивности влияния, возрастных и индивидуальных показателей организма [23]. ТК способны регулировать тканевой гомеостаз за счет накопления и секреции биологически активных веществ при дефиците их в микроокружении, что является одним из важных этапов в общей реакции адаптации на клеточном уровне [7–9]. Например, проницаемость сосудов микроциркуляторного русла регулируется гистамином [6, 15, 27, 41]. ТК играют роль неспецифических мессенджеров в лимфоидных органах, взаимодействуя с адренергическими нервными волокнами и макрофагами, осуществляют связь между нервной и иммунной системами [27] и реагируют на любые воздействия [13].

Активация ангиогенеза и ремоделирование соединительной ткани – еще одна важная функция ТК [83]. Пролиферация эндотелиальных и других включенных в процесс клеток происходит благодаря секреции TNF- α , IL-8, факторов роста и гистамина [30, 45, 78]. В нормальных тканях и в различных опухолях ТК располагаются вблизи кровеносных и лимфатических сосудов, что косвенно подтверждает связь ТК с развитием сосудистой ткани [80]. ТК способны активировать дендритные клетки, приводить их к созреванию и усиливать их миграцию в регионарные лимфоузлы [26, 75].

В настоящее время существуют две теории, оценивающие влияние ТК на прогрессирование опухолей. Согласно одной из них, эти клетки усиливают онкопроцесс путем секреции протеолитических ферментов, ангиогенных и ростовых факторов. Экспериментально получено доказательство влияния ТК на стромально-эпителиальные взаимодействия при аденокарциномах молочной железы. ТК также способствуют усилению ангиогенеза на фоне активного роста злокачественных новообразований [14, 45]. В соответствии со второй теорией, напротив, ТК оказывают противоопухолевое действие. Влияние ТК на онкогенез напрямую опосредовано взаимодействиями между веществами, содержащимися в ТК, и клетками окружающей стромы – эндотелиоцитами и фибробластами. Последние обладают способностью активировать ангиогенез, участвовать в прогрессировании опухоли и контроле противоопухолевого иммунного ответа [11].

ТК выделяют протеазы, такие как триптаза и химаза, которые могут активировать матриксные металлопротеиназы. Также они разрушают внеклеточный матрикс ткани вокруг опухоли, способствуя ее росту, ангиогенезу и метастазированию [32]. Гистамин может оказывать на опухолевые клетки не только антипролиферативное, но и стимулирующее воздействие [36, 59]. Кроме того, ТК высвобождают фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), тромбоцитарный

фактор роста- β (PDGF- β) и IL-6, которые способствуют ангиогенезу, обеспечивая усиленное образование кровеносных сосудов, клеточную пролиферацию и рост опухоли [58]. ТК также секретируют IL-1, провоспалительный цитокин, который был связан с онкогенезом, прогрессированием опухоли и чрезмерными воспалительными реакциями [40, 56]. Другие медиаторы ТК, такие как гепарин, простагландины и некоторые цитокины, также влияют на неиммунные аспекты опухоли и ее окружения. ТК являются чувствительными иммунными клетками, выделяющими хемокины, цитокины и другие факторы. Они привлекают другие иммунные клетки к микроокружению опухоли и изменяют их функцию. Расположенные близко к сосудистой сети ТК могут переводить локальные сигналы в системные опухолевые модулирующие иммунные реакции, а также могут быть одними из первых клеток, которые реагируют на системные сигналы и сами перенаправляются в очаги воспаления. ТК выделяют такие хемокины, как CXCL10, CLL3 и CCL5, которые рекрутируют CD8 Т-клетки и CD4 Т-клетки в опухоль [55].

Экспериментально доказано, что введение канцерогенов вызывает активацию клеточного звена иммунной системы, что приводит к повышению количества ТК и их дегрануляции [16, 21, 22]. Можно предположить, что в процессе канцерогенеза увеличение уровня дегранулирующих клеток свидетельствует об их активном участии в иммунном ответе [14, 17]. Реакция ТК на введение канцерогена напрямую зависит от стадии развития онкопроцесса. Было показано, что ТК непосредственно воздействуют на опухолевые клетки, а также на окружающую опухоль-ассоциированную строму, изменяя патогенез опухоли с помощью множества механизмов. Например, ТК могут выделять большое количество TNF- α , оказывающего прямое цитотоксическое воздействие на опухолевые клетки, в то время как в других случаях TNF- α способствует росту опухоли [84].

Роль ТК в развитии рака напрямую зависит от вида опухоли и от стадии онкогенеза. Так, при таких опухолях, как рак щитовидной железы [60, 82], желудка [29], поджелудочной железы [57] и мочевого пузыря [67], карцинома клеток Меркеля, болезнь Ходжкина [43], неходжкинская лимфома [47] и плазмоцитома, выявление ТК связано с неблагоприятным прогнозом [55]. При раке молочной железы ТК, по-видимому, наоборот, играют противоопухолевую роль [55, 83]. Малое количество ТК при инвазивных меланомх коррелирует с плохим прогнозом, но не влияет на выживаемость при поверхностных меланомх [72]. При раке предстательной железы наличие ТК на ранних стадиях является протуморогенным [65]. При немелкоклеточном раке легкого I стадии большое количество перитуморозных ТК является признаком благоприятного исхода [35].

ТК выявляются в соединительной ткани, окружающей опухоль, и в строме опухоли [19]. Кроме того, они могут мигрировать в очаги опухолевого роста и в регионарные лимфатические узлы в ответ на появление хемоаттрактантов [7, 19, 23, 83]. В строме злокачественных новообразований легких, яичников, молочной железы, меланомы кожи обнаруживается большое количество покоящихся и дегранулирующих ТК [83]. Существуют доказательства зависимости прогноза злокачественного процесса от локализации ТК [83]. Высокое содержание ТК на периферии опухоли коррелирует с прогрессированием заболевания при злокачественных Т-клеточных и В-клеточных лимфомах [83]. При немелкоклеточном раке легкого наличие ТК в опухолевых островках является положительным прогностическим фактором [71]. При карциноме поджелудочной железы скопление ТК во внутритуморозной пограничной зоне связано с плохим прогнозом [34]. Обнаружена связь между количеством ТК в ткани, окружающей

опухоль, размером опухоли, активностью ангиогенеза и возникновением ранних рецидивов при раке печени [53]. При фибросаркоме интенсивность неоваскулогенеза сопровождалась повышением количества ТК вокруг опухоли [20]. На фоне рака предстательной железы, напротив, скопление ТК в ткани опухоли связано с благоприятным прогнозом [46], так как подавляются опухолевый рост и ангиогенез. Перитуморальная локализация ТК стимулирует рост опухоли предстательной железы [53]. В то же время Chan J.K. et al. выявили связь между перитуморозной локализацией ТК с выраженным ангиогенезом и благоприятным прогнозом в лечении и увеличении продолжительности жизни при агрессивном опухолевом росте при раке яичников.

При изучении биоптатов рака молочной железы в ткани опухоли содержалось больше гистамина в отличие от окружающей неизменной ткани [19]. Уровень триптазы в крови пациенток с раком молочной железы в 3 раза выше, чем у здоровых женщин [19]. Наибольшее количество ТК отмечалось на периферии опухоли молочной железы [5]. Реакция ТК обнаружена при развитии опухолевого процесса и в других органах и системах [83]. Реакции ТК имели определенную цикличность, объясняемую их локализацией и этапом развития процесса. При терминальной стадии рака уменьшалось общее количество ТК во всех органах и тканях и возрастала доля дегранулированных и разрушенных форм. При активном росте опухоли наблюдалось уменьшение ТК на периферии, а при медленном – увеличение их числа и активация [10, 83].

При раке почки определялась высокая активность ТК в ткани вокруг опухоли. Качественные и количественные изменения ТК при раке почки связаны с клинико-морфологическими характеристиками опухолевого роста – ангиогенезом, степенью анаплазии, размером опухоли, наличием инвазии и метастазированием [4, 24]. Повышение числа ТК внутри опухоли может быть признаком появления ее метастазов. Большое количество ТК в ткани опухоли является неблагоприятным фактором 5-летней выживаемости пациентов при почечно-клеточном раке [12]. По данным В. Туна и соавт. [79], увеличение количества внутриопухолевых ТК при раке почки объясняется их участием в канцерогенезе. Однако авторами не выявлена связь между числом ТК в опухоли и факторами прогноза: полом и возрастом больных, клинической стадией заболевания, размером опухолевого узла и градацией по Fuhrman. При этом большое количество ТК определялось в светлоклеточных карциномах, что связано с высокой метаболической активностью данного гистологического типа рака почки. Похожие результаты получили и другие исследователи [62]. В то же время М.Е. Guldur и соавт. нашли закономерность между количеством интратуморальных ТК, клинической стадией, градацией по Fuhrman, размером и гистологическим типом опухоли [49].

При исследовании злокачественных опухолей кожи выявлен высокий уровень ТК в наиболее агрессивных вариантах [30, 37, 38, 44, 51]. Также определялось большое количество ТК в дерме при высокой чувствительности к ультрафиолетовому излучению на фоне иммуносупрессии [50]. Для меланомы и первичного нейроэндокринного рака кожи была установлена прямая связь между количеством ТК, ангиогенезом и прогнозом заболевания [31, 69, 83]. Для рака молочной железы и сарком мягких тканей увеличение содержания ТК, напротив, связано с благоприятным течением опухоли [42, 77, 83].

При изучении рака кишечника ТК в основном локализовались в микроокружении опухоли. Количество ТК зависит от степени дифференцировки опухоли. Так, большое количество ТК наблюдалось в инвазивном раке низкодифференцированном. Это может быть использовано в оценке опухолевой прогрессии (степень дифференцировки при динамических биопсийных исследованиях) [25].

Выявлено, что количество и фенотип ТК в ткани опухоли связаны со степенью злокачественности опухоли. При раке желудка степень ангиогенеза коррелировала со степенью злокачественности опухоли и была наиболее высока при IV степени. Параллельно увеличивалась плотность триптаза- и химаза-положительных ТК, при этом плотность последних более сильно коррелировала с ангиогенезом [19].

Кроме того, ТК являются биомаркером и важным фактором при лечении рака. Более высокая инфильтрация ТК опухоли молочной железы или меланомы перед лечением в значительной степени связана с плохим ответом на предоперационную химиотерапию [68, 73]. Исследования указывают на значимость ТК в противоопухолевом иммунитете и исходах лечения. ТК могут быть инициаторами или блокаторами начального противоопухолевого иммунного ответа, а также механизма устойчивости к блокаде иммунных контрольных точек и других методов лечения рака [55].

В настоящее время повышается интерес изучения ТК при предраковых заболеваниях. Например, показаны возрастание числа ТК при дисплазиях шейки матки и карциноме *in situ* и их корреляция с ангиогенезом.

Кроме того, имеются отличия в структуре ТК нормальной и измененной тканей. Так, в ткани молочной железы здоровой женщины ТК представлены одиночными умеренно дегранулированными зрелыми клетками овальной или округлой формы, расположенными вдоль кровеносных сосудов, протоков, в ацинусе и в соединительнотканых прослойках.

При изучении ткани опухоли молочной железы ТК располагаются в зоне инвазии опухоли в окружающую ткань и в ее периферической части. Внутри опухолевого узла ТК обнаруживаются в достаточном количестве, редкие, светлые, вытянуто-сдавленные, преимущественно тотально дегранулированные и разрушенные. Выявляется высокий уровень мелких ТК с небольшим содержанием светлоокрашенных гранул [18]. Повсеместная тотальная дегрануляция ТК внутри опухоли свидетельствует об активации регуляторных механизмов в ткани при развитии и росте опухоли либо о срыве адаптационных возможностей популяции [18].

Выводы. Таким образом, ТК играют важную роль в процессах канцерогенеза. С одной стороны, они влияют положительно за счет синтеза протеаз, ростовых и ангиогенных факторов, с другой стороны, действуют как ингибиторы злокачественного роста. Реакция ТК напрямую зависит от ткани, в которой развивается опухоль, от ее типа и степени злокачественности, стадии патологического процесса, локализации ТК и степени их активации, а также от суммарного баланса про- и противоопухолевых эффектов. Исследование свойств и качеств ТК может помочь специалисту в изучении онкопроцесса, подбора лечения и определения прогноза заболевания.

Литература

1. Арташян О.С., Юшков Б.Г., Храмова Ю.С. Морфологические аспекты участия тучных клеток в формировании общего адаптационного синдрома // Таврический медико-биологический вестник. 2012. Т. 15(3-1). С. 22–25.
2. Быков В.Л. Развитие и гетерогенность тучных клеток // Морфология. 2000. Т. 117. С. 86–92.
3. Быков В.Л. Секреторные механизмы и секреторные продукты тучных клеток // Морфология. 1999. Т. 115. С. 64–72.
4. Гервальд В.Я., Черданцева Т.М., Бобров И.П., Авдалян А.М. Клинико-морфологические сопоставления и прогностическое значение исследования морфофункциональной активности тучных клеток перитуморозной зоны рака почки // Сибирский онкологический журнал. 2011. Прил. № 1. С. 33–34.
5. Голофеевский В.Ю., Щербак С.Г. Сочетанная окраска гистологических срезов основным коричневым и прочным зеленым // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1987. № 4. С. 101–102.
6. Гордон Б.М. Цитобиоаминная система тимуса и адаптация. Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2000. 237 с.

7. Гордон Д.С. Тинкториальные параллели тучных клеток // Макро-микроструктура тканей в норме, патологии и эксперименте: межвуз. сб. Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 1981. С. 97–101.
8. Гордон Д.С. Тучные клетки в эксперименте. Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 1980. 120 с.
9. Гордон Д.С., Сергеева В.Е., Зеленова И.Г. Нейромедиаторы лимфоидных органов. Л.: Наука; Ленингр. отд-ние, 1982. 129 с.
10. Дзодзикова М.Э. Морфологические изменения в системе тучных клеток у крыс в процессе развития рака молочной железы в эксперименте // Вестник РУДН. 2004. Т. 3(27). С. 95–96.
11. Зибиров Р.Ф., Мозеров С.А. Характеристика клеточного микроокружения опухоли // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. 2018. Т. 7(2). С. 67–72.
12. Интрамуральные тучные клетки при почечно-клеточном раке: клинико-морфологические сопоставления / И.П. Бобров, Т.М. Черданцева, Н.Г. Крючкова и др. // Бюллетень медицинской науки. 2018. Т.10(2). С. 32-36.
13. К вопросу о характеристике тучноклеточной популяции при перераспределении гистамина в лимфоидных органах лабораторных животных / В.С. Гордова, О.А. Шатских, Т.Л. Смирнова и др. // Аллергология и иммунология. 2013. Т. 14(3). С. 191.
14. Клеточный состав тимуса крыс при сочетанном воздействии канцерогена и стресса / А.А. Котелкина, О.Ю. Кострова, Л.М. Меркулова и др. // Журнал анатомии и гистопатологии. 2019. Т. 8(2). С. 47–54.
15. Кондашевская М.В. Тучные клетки и гепарин – ключевые звенья в адаптивных и патологических процессах // Вестник РАМН. 2010. № 6. С. 49–54.
16. Кострова О.Ю. Акцидентальная инволюция тимуса крыс на фоне развития аденокарциномы толстой кишки, вызванной введением канцерогена в различной дозировке // Фундаментальные исследования. 2013. № 3. С. 321–324.
17. Котелкина А.А., Меркулова Л.М., Кострова О.Ю. Реакция тучных клеток тимуса на канцерогенез, водноиммобилизационный стресс и сочетанное действие факторов // Строение организма человека и животных в норме, патологии и эксперименте: сб. науч. работ, посвящ. 85-летию со дня рождения проф. А.С. Леонтьева. Минск: БГМУ, 2017. С. 300–304.
18. Мнихович М.В. Морфология популяций тучных клеток в строме молочной железы при фиброзно-кистозной болезни и раке молочной железы // Материалы ежегодной научной конференции, посвященной 70-летию основания Рязанского гос. мед. ун-та имени академика И.П. Павлова / Рязанский гос. мед. ун-т им. академика И.П. Павлова. Рязань, 2013. С. 98–101.
19. Мнихович М.В., Вернигорский С.В., Гаврилюк А.А., Мигяс В.Г. Морфологическая оценка изменений тучноклеточных популяций в строме молочной железы при фибрознокистозной болезни и раке // Наука молодых (Egreditio Juvenium). 2014. № 1. С. 26–36.
20. Модификация гистохимического метода выявления ядрышковых организаторов на гистогических срезах / И.П. Бобров, А.М. Авдалян, В.В. Климачев и др. // Архив патологии. 2010. № 3. С. 35–37.
21. Морфологическое и иммуногистохимическое исследование тимуса в норме и после применения полиоксидония (обзор литературы) / Г.Ю. Стручко, Л.М. Меркулова, О.Ю. Кострова и др. // Вестник Чувашского университета. 2012. № 3. С. 525–531.
22. Морфофункциональные изменения надпочечников крыс на фоне развития рака молочной железы / О.Ю. Кострова, И.С. Стоменская, Л.М. Меркулова и др. // Вестник новых медицинских технологий. 2018. № 4. С. 242–248.
23. Омеляненко Н.П., Ковалев А.В., Сморгачев М.М., Мишина Е.С. Структура собственного вещества роговицы глаза человека // Морфология. 2017. Т. 151(3). С. 93.
24. Тучные клетки при раке почки: клинико-морфологические параллели / Т.М. Черданцева, И.П. Бобров, В.В. Климачев и др. // Медицина в Кузбассе. 2011. Т.10(2). С. 48–51.
25. Тучные клетки при колоректальном раке: возможный прогностический маркер? / А.А. Филлин, Е.Е. Чупандина, Д.Ю. Буеримов и др. // Постгеномные технологии: от теории к практике: сб. тр. V Междунар. науч. конф. Воронеж: Изд-во Воронеж. гос. мед. ун-та, 2019. С. 105–107.
26. Цибулькина В.Н., Цибулькин Н.А. Тучная клетка как полифункциональный элемент // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2017. Т. 2. С. 4–11.
27. Швалев В.Н. Развитие морфоклинических представлений о нейротканевых связях: роль тучных клеток в нервной трофике // Казанский медицинский журнал. 2010. Т. 91(5). С. 687–689.
28. Ялалетдинова Л.Р., Гордова В.С., Ястребова С.А., Сергеева В.Е. Нейроиммуномодулирующие свойства хорионического гонадотропина. Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2016. 147 с.
29. Ammendola M., Sacco R., Sammarco G. et al. Mast Cells Positive to Tryptase and c-Kit Receptor Expressing Cells Correlates with Angiogenesis in Gastric Cancer Patients Surgically Treated. *Gastroenterol Res Pract.* 2013, vol. 2013, 703163.
30. Aoki M., Pawankar R., Niimi Y. Mast cells in basal cell carcinoma express VEGF, IL-8 and RANTES. *Int Arch Allergy Immunol.* 2003, vol. 130, pp. 216–223.
31. Beer T., Ng L., Murray K. Mast Cells Have Prognostic Value in Merkel Cell Carcinoma. *Am J Dermatopathol.* 2008, vol. 30, pp. 27–30.
32. Blair R.J., Meng H., Marchese M.J. et al. Human mast cells stimulate vascular tube formation. Tryptase is a novel, potent angiogenic factor. *J. Clin. Investig.* 1997, vol. 99, pp. 2691–2700.
33. Brown M.A., Hatfield J.K. Mast cells are important modifiers of autoimmune disease: with so much evidence, why is there still controversy? *Front. Immun.* 2012, vol. 3, p. 147.

34. Cai S.W., Yang S.Z., Gao J. et al. Prognostic significance of mast cell count following curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Surgery*, 2011, vol. 149(4), pp. 576–584.
35. Carlini M.J., Dalurzo M.C., Lastiri J.M. et al. Mast cell phenotypes and microvessels in non-small cell lung cancer and its prognostic significance. *Hum Pathol*, 2010, vol. 41(5), pp. 697–705.
36. Chen J., Hu X.Y. Inhibition of histamine receptor H3R suppresses prostate cancer growth, invasion and increases apoptosis via the AR pathway. *Oncol. Lett*, 2018, vol. 16, pp. 4921–4928.
37. Claudatus J.J., d'Ovidio R., Lospalluti M. Skin tumors and reactive cellular infiltrate: further studies. *Acta Derm Venereol*, 1986, vol. 66, pp. 29–34.
38. Cohen M., Rogers G. The significance of mast cells in basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*, 1995, vol. 33, pp. 514–517.
39. Conti P. Role of mast cells in tumor growth. *Ann Clin Lab Sci*, 2007, vol. 37(4), pp. 315–322.
40. Conti P., Caraffa A., Tete G. et al. Mast cells activated by SARS-CoV-2 release histamine which increases IL-1 levels causing cytokine storm and inflammatory reaction in COVID-19. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*, 2020, vol. 34, pp. 1629–1632.
41. Da Silva E., Jamur M., Oliver C. Mast cell function: a new vision of an old cell. *J. Histochem. Cytochem*, 2014, vol. 62, pp. 698–738.
42. Dabiri S., Huntsman D., Makretsov N. The presence of stromal mast cells identifies a subset of invasive breast cancers with a favorable prognosis. *Mod Pathol*, 2004, vol. 17, pp. 690–695.
43. Englund A., Molin D., Enblad G. et al. The role of tumour-infiltrating eosinophils, mast cells and macrophages in Classical and Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma in children. *Eur J Haematol*, 2016, vol. 97(5), pp. 430–438.
44. Erkilic S., Erbagci Z. The significance of mast cells associated with basal cell carcinoma. *J Dermatol*, 2001, vol. 28, pp. 312–315.
45. Faustino-Rocha A., Gama A., Neuparth M. et al. Mast Cells in Mammary Carcinogenesis: Host or Tumor Supporters. *Anticancer Res*, 2017, vol. 37(3), pp. 1013–1021.
46. Fleischmann A., Schlomm T., Köllermann J. et al. Immunological microenvironment in prostate cancer: high mast cell densities are associated with favorable tumor characteristics and good prognosis. *Prostate*, 2009, vol. 69(9), pp. 976–81.
47. Franco G., Guarotta C., Frossi B. et al. Bone marrow stroma CD40 expression correlates with inflammatory mast cell infiltration and disease progression in splenic marginal zone lymphoma. *Blood*, 2014, vol. 123(12), pp. 1836–1849.
48. Galinsky D., Nechushtan H. Mast cells and cancer-No longer just basic science. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2008, vol. 68, no. 2, pp. 115–130.
49. Guldur M.E., Kocarslan S., Ozardali H.I. et al. The relationship of mast cells and angiogenesis with prognosis in renal cell carcinoma. *J. Pak. Med. Assoc*, 2014, vol. 64(3), pp. 300–303.
50. Hart P., Townley S., Grimbaldston M. Mast cells, neuropeptides, histamine, and prostaglandins in UVinduced systemic immunosuppression. *Methods*, 2002, vol. 28, pp. 79–89.
51. Humphreys T., Monteiro M., Murphy G. Mast cells and dendritic cells in basal cell carcinoma stroma. *Dermatol Surg*, 2000, vol. 26, pp. 200–204.
52. Jimenez M., Cervantes-Garcia D., Cordova-Davalos L.E. et al. Responses of mast cells to pathogens: beneficial and detrimental roles. *Frontiers in immunology*, 2021, vol. 12, pp. 1–31. DOI: 10.3389/fimmu.2021.685865.
53. Johanson A., Rudolfsson S., Hammarsten P. et al. Mast cells are novel independent prognostic markers cancer and represent a target therapy. *Am. J. Pathol*, 2010, vol. 177(2), pp. 1031–1041.
54. Kalkusova K., Smite S., Darras E. et al. Mast cells and dendritic cells as cellular immune checkpoints in immunotherapy of solid tumors. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, vol. 23(19), 11080. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms231911080>.
55. Lichterman J.N., Reddy S.M. Mast cells: a new frontier for cancer immunotherapy. *Cells*, 2021, vol. 10, pp. 1–17. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10061270>.
56. Litmanovich A., Khazim K., Cohen I. The Role of Interleukin-1 in the Pathogenesis of Cancer and its Potential as a Therapeutic Target in Clinical Practice. *Oncol. Ther.*, 2018, vol. 6, pp. 109–127.
57. Ma Y., Hwang R.F., Logsdon C.D., Ullrich S.E. Dynamic mast cell-stromal cell interactions promote growth of pancreatic cancer. *Cancer Res.*, 2013, vol. 73(13), pp. 3927–3937.
58. Marech I., Ammendola M., Sacco R. et al. Serum tryptase, mast cells positive to tryptase and microvascular density evaluation in early breast cancer patients: Possible translational significance. *BMC Cancer*, 2014, vol. 14, p. 534.
59. Martinel Lamas D.J., Nicoud M.B., Sterle H.A. et al. Histamine: A potential cytoprotective agent to improve cancer therapy? *Cell Death Dis.*, 2015, vol. 6, e2029.
60. Melillo R.M., Guarino V., Avilla E. et al. Mast cells have a protumorigenic role in human thyroid cancer. *Oncogene*, 2010, vol. 29(47), pp. 6203–6215.
61. Mendez-Enriquez E., Hallgren J. Mast cells and their progenitors in allergic asthma. *Frontiers in immunology*, 2019, vol. 10, p. 821. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00821.
62. Mohseni M.G., Mohammadi A., Heshmat A.S. et al. The lack of correlation between mast cells and microvessel density with pathologic feature of renal cell carcinoma. *Int. Urol. Nephrol*, 2010, vol. 42(1), pp. 109–112.

63. Mukai K., Tsai M., Saito H. et al. Mast cells as sources of cytokines, chemokines and growth factors. *Immunol Rev.*, 2018, vol. 282(1), pp. 121–150. DOI:10.1111/immr.12634.
64. Pal s., Nath S., Meininger C.J., Gashev A.A. Emerging roles of mast cells in the regulation of lymphatic immune-physiology. *Frontiers in immunology*, 2020, vol. 11, p. 1234. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01234.
65. Pittoni P., Colombo M.P. The dark side of mast cell-targeted therapy in prostate cancer. *Cancer Res*, 2012, vol. 72(4), pp. 831–835.
66. Portales-Cervantes L., Dawod B., Marshall J.S. Mast cells and natural killer cells—a potentially critical interaction. *Viruses*, 2019, vol. 11, p. 514. DOI: 10.3390/v11060514.
67. Rao Q., Chen Y., Yeh C.R. et al. Recruited mast cells in the tumor microenvironment enhance bladder cancer metastasis via modulation of ERβ/CCL2/CCR2 EMT/MMP9 signals. *Oncotarget*, 2016, vol. 7(7), pp. 7842–7855.
68. Reddy S.M., Reuben A., Barua S. et al. Poor Response to Neoadjuvant Chemotherapy Correlates with Mast Cell Infiltration in Inflammatory Breast Cancer. *Cancer Immunol. Res.*, 2019, vol. 7, pp. 1025–1035.
69. Ribatti D., Ennas M., Vacca A. Tumor vascularity and tryptase positive mast cells correlate with a poor prognosis in melanoma. *Eur J Clin Invest*, 2003, vol. 33, pp. 420–425.
70. Rönnberg E., Melo F.R., Pejler G. Mast cell proteoglycans. *Histochem. Cytochem*, 2012, vol. 60, no. 12, pp. 950–962.
71. Shikotra A., Ohri C.M., Green R.H. et al. Mast cell phenotype, TNFα expression and degranulation status in non-small cell lung cancer. *Sci Rep.*, 2016, vol. 6(1), p. 38352.
72. Siiskonen H., Poukka M., Bykachev A. et al. Low numbers of tryptase+ and chymase+ mast cells associated with reduced survival and advanced tumor stage in melanoma. *Melanoma Res.*, 2015, vol. 25(6), pp. 479–485.
73. Somasundaram R., Connelly T., Choi R. et al. Tumor-infiltrating mast cells are associated with resistance to anti-PD-1 therapy. *Nat. Commun.*, 2021, vol. 12, p. 346.
74. Stone K.D., Prussin C., Metcalfe D.D. IgE, Mast Cells, Basophils, and Eosinophils. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010, vol. 125, pp. 73–80.
75. Strauss-Albee D., Horowitz A., Parham P. Coordinated regulation of NK receptor expression in the maturing human immune system. *Immunol.*, 2014, vol. 193(10), pp. 4871–4879.
76. Theoharides T.C., Tsilioni I., Conti P. Mast cells may regulate the anti-inflammatory activity of IL-37. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, vol. 20, 3701. DOI: 10.3390/ijms20153701.
77. Tomita Y., Aozasa K., Myoui A. Histologic grading in soft-tissue sarcomas. An analysis of 194 cases including AgNOR count and mast-cell count. *Int J Cancer*, 1993, vol. 54, pp. 194–199.
78. Toth T., Toth-Jakatics R., Jimi S. Cutaneous malignant melanoma: correlation between neovascularization and peritumor accumulation of mast cells overexpressing vascular endothelial growth factor. *Hum Pathol*, 2000, vol. 31, pp. 955–960.
79. Tuna B., Yorukoglu K., Unlu M. et al. Association of mast cells with microvessel density in renal cell carcinomas. *Eur. Urol*, 2006, vol. 50(3), pp. 530–534.
80. Vacca, A., Ribatti D., Roncali L. Melanocyte tumour progression is associated with changes in angiogenesis and expression of the 67-kilodalton laminin receptor. *Cancer*, 1993, vol. 72, pp. 455–461.
81. Varricchi G., Marone G. Mast cells: fascinating but still elusive after 140 years from their discovery. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, vol. 21, 464. DOI: 10.3390/ijms21020464.
82. Visciano C., Liotti F., Prevete N. et al. Mast cells induce epithelial-to-mesenchymal transition and stem cell features in human thyroid cancer cells through an IL-8-Akt-Slug pathway. *Oncogene*, 2015, vol. 34(40), pp. 5175–5186.
83. Vrricchia G., Rossia F.W., Galdiero M.R. et al. Physiological roles of mast cells: collegium internationale allergologicum update 2019. *Int Arch Allergy Immunol*, 2019, vol. 179, pp. 247–261. DOI: 10.1159/000500088.
84. Wang X., Lin Y. Tumor necrosis factor and cancer, buddies or foes? *Acta Pharmacol. Sin.*, 2008, vol. 29, pp. 1275–1288.
85. Wernersson S., Pejler G. Mast cell secretory granules: armed for battle. *Nat Rev Immunol*, 2014, vol. 14(7), pp. 478–494. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri3690>.

ТИМОФЕЕВА НАТАЛЬЯ ЮРЬЕВНА – старший преподаватель кафедры инструментальной диагностики с курсом фтизиатрии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (bla11blabla@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7596-0132>).

БУБНОВА НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА – старший преподаватель кафедры инструментальной диагностики с курсом фтизиатрии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (natalia210485@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2505-0827>).

САМАКИНА ЕКАТЕРИНА СТАНИСЛАВОВНА – ассистент кафедры инструментальной диагностики с курсом фтизиатрии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (ekaterina1996.96@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9515-0639>).

СТОМЕНСКАЯ ИРИНА СТАНИСЛАВОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инструментальной диагностики с курсом фтизиатрии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (irina.stomenskaja@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7332-4477>).

КОСТРОВА ОЛЬГА ЮРЬЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой инструментальной диагностики с курсом фтизиатрии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (evkbiz@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7057-9834>).

СТРУЧКО ГЛЕБ ЮРЬЕВИЧ – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (glebstr@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0549-5116>).

КОТЁЛКИНА АНАСТАСИЯ АНДРЕЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (ds6426@chebnet.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5366-5135>).

Natalia Yu. TIMOFEEVA, Natalia V. BUBNOVA, Ekaterina S. SAMAKINA, Irina S. STOMENSKAYA, Olga Yu. KOSTROVA, Gleb Yu. STRUCHKO, Anastasiia A. KOTELKINA

THE ROLE OF MAST CELLS IN CARCINOGENESIS (Literature Review)

Key words: mast cells, carcinogenesis, cancer, tryptase, degranulation index, biogenic amines.

Mast cells are an important link in the immune system. They are involved in many pathological processes such as stress, inflammation, autoimmune processes and carcinogenesis.

The purpose of the review is to summarize the data on the role of mast cells in carcinogenesis.

Materials and methods. Review of available literature sources published in Elibrary and PubMed.

Results. Tumor growth in the body is accompanied by immune system dysfunction and mast cell response. Mast cells are able to stimulate tumour growth through the secretion of proteases, angiogenic and growth factors, and at the same time have a tumour suppressive effect. The response of the mast cell population depends on the type of tissue from which the tumor is developing, the speed and stage of the process, the localization of the mast cells, and the combination of pro- and anti-tumor factors. During tumour development and growth, total degranulation of mast cells occurs. In addition, mast cells in normal and tumor tissue differ in structure. This article provides information on the role of mast cells in carcinogenesis.

Conclusion. Thus, mast cells on the one hand positively affect tumor growth through the synthesis of proteases, growth and angiogenic factors, and on the other hand, act as inhibitors of malignant growth. The response of mastocytes directly depends on the tissue in which tumour develops, on its type and degree of malignancy, the stage of pathological process, localization of mast cells and the degree of their activation, as well as the total balance of pro- and antitumour effects.

Referencies

1. Artashyan O.S., Yushkov B.G., Khrantsova Yu.S. *Morfologicheskie aspekty uchastiya tuchnykh kletok v formirovaniy obshchego adaptatsionnogo sindroma* [Morphological aspects of the mast cells participation in the formation of common adaptation syndrome]. *Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik*, 2012, vol. 15 (3-1), pp. 22–25.
2. Bykov B. L. *Razvitie i geterogennost' tuchnykh kletok* [Development and heterogeneity of mast cells]. *Morfologiya*, 2000, vol. 117, pp. 86–92.
3. Bykov B.L. *Sekretornye mekhanizmy i sekretornye produkty tuchnykh kletok* [Secretory mechanisms and secretory products of mast cells]. *Morfologiya*, 1999, vol. 115, pp. 64–72.
4. Gerval'd V.Ya., Cherdantseva T.M., Bobrov I.P., Avdalyan A.M. *Kliniko-morfologicheskie sopostavleniya i prognosticheskoe znachenie issledovaniya morfofunktsional'noi aktivnosti tuchnykh kletok peritumoroznoi zony raka pochki* [Clinical and morphological comparisons and prognostic significance of the study of mast cells morphofunctional activity in the peritumorous zone of kidney cancer]. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*, 2011, App. no. 1, pp. 33–34.
5. Golofeevskii V.Yu., Shcherbak S.G. *Sochetannaya okraska gistologicheskikh srezov osnovnym korichnevym i prochnym zelenym* [Combined staining of histological sections with basic brown and solid green]. *Arkhiv anatomii, gistologii i ehmbriologii*, 1987, no. 4, pp. 101–102.
6. Gordon B.M. *Tsitobioaminnaya sistema timusa i adaptatsiya* [Cytobioamine system of the thymus and adaptation]. *Cheboksary, Chuvash University Publ.*, 2000, 237 p.
7. Gordon D.S. *Tinktorial'nye paralleli tuchnykh kletok* [Tinctorial parallels of mast cells]. *Makro-mikrostruktura tkanei v norme, patologii i ehksperimente: mezhvuz. sb.* [Macro-microstructure of tissues

in norm, pathology and experiment: interuniversity collection of papers]. Cheboksary, Chuvash University Publ., 1981, pp. 97–101.

8. Gordon D.S. *Tuchnye kletki v ehksperimente* [Mast cells in the experiment]. Cheboksary, Chuvash University Publ., 1980, 120 p.

9. Gordon D.S., Sergeeva V.E., Zelenova I.G. *Neiromediatory limfoidnykh organov* [Neurotransmitters of lymphoid organs]. Leningrad, Nauka Publ., 1982, 129 p.

10. Dzodzikova M.E.H. *Morfologicheskie izmeneniya v sisteme tuchnykh kletok u kryv v protsesse razvitiya raka molochnoi zhelezy v ehksperimente* [Morphological changes in the mast cell system in rats during the development of breast cancer in the experiment]. *Vestnik RUDN*, 2004, no. 3(27), pp. 95–96.

11. Zibirov R.F., Mozerov S.A. *Kharakteristika kletochnogo mikrookruzheniya opukholi* [Characterization of the tumor cell microenvironment]. *Onkologiya. Zhurnal im. P. A. Gertsena*, 2018, vol. 7(2), pp. 67–72.

12. Bobrov I.P., Cherdantseva T.M., Kryuchkova N.G. et al. *Intratymoral'nye tuchnye kletki pri pochechno-kletochnom rake: kliniko-morfologicheskie sopostavleniya* [Intratymoral mast cells by renal cell carcinoma: clinico-morphological correlations]. *Byulleten' meditsinskoj nauki*, 2018, vol. 10(2), pp. 32–36.

13. Gordova V.S., Shatskikh O.A., Smirnova T.L. et al. *K voprosu o kharakteristike tuchnokletochnoi populyatsii pri pereraspredelenii gistamina v limfoidnykh organakh laboratornykh zhivotnykh* [On the question of the mast cell population characteristics the redistribution of histamine in the lymphoid organs of laboratory animals]. *Allergologiya i immunologiya*, 2013, vol. 14(3), p. 191.

14. Kotelkina A.A., Kostrova O.Yu., Merkulova L.M. et al. *Kletochnyi sostav timusa kryv pri sochetannom vozdeistvii kantserogena i stressa* [Cellular composition of rat thymus with combined effects of carcinogen and stress]. *Zhurnal anatomii i gistopatologii*, 2019, vol. 8(2), pp. 47–54.

15. Kondashevskaya M.V. *Tuchnye kletki i geparin – klyuchevye zven'ya v adaptivnykh i patologicheskikh protsessakh* [Mast cells and heparin are key links in adaptive and pathological processes]. *Vestnik RAMN*, 2010, no. 6, pp. 49–54.

16. Kostrova O.Yu. *Aktsidental'naya involyutsiya timusa kryv na fone razvitiya adenokartsinomy tolstoj kishki, vyzvannoi vvedeniem kantserogena v razlichnoi dozirovke* [Accidental involution of the rat thymus against the background of the development of colon adenocarcinoma caused by the introduction of a carcinogen in different dosages]. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2013, no. 3, pp. 321–324.

17. Kotelkina A.A., Merkulova L.M., Kostrova O.Yu. *Reaktsiya tuchnykh kletok timusa na kantserogenez, vodnoimmobilizatsionnyi stress i sochetannoe deistvie faktorov* [The reaction of the fat cells of the thymus in carcinogenesis, waterimmobilization stress and the combined action of factors]. In: *Sbornik nauchnykh rabot, posvyashchennyi 85-letiyu so dnya rozhdeniya professora A.S. Leontyuka "Stroenie organizma cheloveka i zhivotnykh v norme, patologii i ehksperimente"* [Collection of scientific works dedicated to the 85th anniversary of Prof. A.S. Leontyuka "Structure of human and animal organism in norm, pathology and experiment"]. Minsk, 2017, pp. 300–304.

18. Mnikhovich M.V. *Morfologiya populyatsii tuchnykh kletok v strome molochnoi zhelezy pri fibrozno-kistoznoi bolezni i rake molochnoi zhelezy* [Morphology of mast cell populations in breast stroma in fibrocystic disease and breast cancer]. In: *Materialy ezhegodnoi nauchnoi konferentsii, posvyashchennoi 70-letiyu osnovaniya Ryazanskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta imeni akademika I.P. Pavlova* [Materials of annual scientific conference dedicated to the 70th anniversary of Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov]. Ryazan, 2013, pp. 98–101.

19. Mnikhovich M.V., Vernigorodskii S.V., Gavrilyuk A.A., Miglyas V.G. *Morfologicheskaya otsenka izmenenii tuchnokletochnykh populyatsii v strome molochnoi zhelezy pri fibrozno-kistoznoi bolezni i rake* [Morphological assessment of mast cell population in mammary gland stroma in patients with fibrocystic breast condition, and cancer]. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)*, 2014, no. 1, pp. 26–36.

20. Bobrov I.P., Avdalyan A.M., Klimachev V.V. et al. *Modifikatsiya gistokhimicheskogo metoda vyyavleniya yadryshkovykh organizatorov na gistologicheskikh srezakh* [Modification of the histochemical method for nucleolar organizers detecting on histological sections]. *Arkh. Patologii*, 2010, no. 3, pp. 35–37.

21. Struchko G.Yu., Merkulova L.M., Kostrova O.Yu. et al. *Morfologicheskoe i immunogistokhimicheskoe issledovanie timusa v norme i posle primeneniya polioksidoniya (obzor literatury)* [Morphological and immunohistochemical examination of the thymus in normal and after the use of polyoxidonium (literature review)]. *Vestnik Chuvashskogo universiteta*, 2012, no. 3, pp. 525–531.

22. Kostrova O.Yu., Stomenskaya I.S., Merkulova L.M. et al. *Morfofunktsional'nye izmeneniya nadpochechnikov kryv na fone razvitiya raka molochnoi zhelezy* [Morphofunctional changes of adrenal glands in the rat on the background of breast cancer development]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii*, 2018, no. 4, pp. 242–248.

23. Omel'yanenko N.P., Kovalev A.V., Smorchkov M.M., Mishina E.S. *Struktura sobstvennogo veshchestva rogovitsy glaza cheloveka* [Structure of the corneal substantia propria of the human eye]. *Morfologiya*, 2017, vol. 151(3), p. 93.

24. Cherdantseva T.M., Bobrov I.P., Klimachev V.V. et al. *Tuchnye kletki pri rake pochki: kliniko-morfologicheskie paralleli* [Mast cells in kidney cancer: clinical and morphological parallels]. *Meditsina v Kuzbasse*, 2011, vol. 10(2), pp. 48–51.

25. Filin A.A., Chupandina E.E., Bugrimov D.Yu. et al. *Tuchnye kletki pri kolorektal'nom rake: vozmozhnyi prognosticheskii marker?* [Mast cells in colorectal cancer: a possible prognostic marker?]

Postgenomnye tekhnologii: ot teorii k praktike. Sbornik trudov V Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii. Voronezh, 2019, pp. 105–107.

26. Tsibul'kina V.N., Tsibul'kin N.A. *Tuchnaya kletka kak polifunksional'nyi ehlement* [Mast cell as poly-functional element of immune system]. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii*, 2017, vol. 2, pp. 4–11.

27. Shvaley V.N. *Razvitie morfoklinicheskikh predstavlenii o neurokanevykh svyazyakh: rol' tuchnykh kletok v nervnoi trofike* [Development of morphological ideas about neural tissue connections: the role of mast cells in nervous trophism]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*, 2010, vol. 91(5), pp. 687–689.

28. Yalaleidinova L.R., Gordova V.S., Yastrebova S.A., Sergeeva V.E. *Neuroimmunomoduliruyushchie svoystva khorionicheskogo gonadotropina* [Neuroimmunomodulatory properties of chorionic gonadotropin]. *Cheboksary, Chuvash University*, 2016, 147 p.

29. Ammendola M., Sacco R., Sammarco G. et al. Mast Cells Positive to Tryptase and c-Kit Receptor Expressing Cells Correlates with Angiogenesis in Gastric Cancer Patients Surgically Treated. *Gastroenterol Res Pract*. 2013, vol. 2013, 703163.

30. Aoki M., Pawankar R., Niimi Y. Mast cells in basal cell carcinoma express VEGF, IL-8 and RANTES. *Int Arch Allergy Immunol*, 2003, vol. 130, pp. 216–223.

31. Beer T., Ng L., Murray K. Mast Cells Have Prognostic Value in Merkel Cell Carcinoma. *Am J Dermatopathol*, 2008, vol. 30, pp. 27–30.

32. Blair R.J., Meng H., Marchese M.J. et al. Human mast cells stimulate vascular tube formation. Tryptase is a novel, potent angiogenic factor. *J. Clin. Investig*, 1997, vol. 99, pp. 2691–2700.

33. Brown M.A., Hatfield J.K. Mast cells are important modifiers of autoimmune disease: with so much evidence, why is there still controversy? *Front. Immun*, 2012, vol. 3, p. 147.

34. Cai S.W., Yang S.Z., Gao J. et al. Prognostic significance of mast cell count following curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Surgery*, 2011, vol. 149(4), pp. 576–584.

35. Carlini M.J., Dalurzo M.C., Lastiri J.M. et al. Mast cell phenotypes and microvessels in non-small cell lung cancer and its prognostic significance. *Hum Pathol*, 2010, vol. 41(5), pp. 697–705.

36. Chen J., Hu X.Y. Inhibition of histamine receptor H3R suppresses prostate cancer growth, invasion and increases apoptosis via the AR pathway. *Oncol. Lett*, 2018, vol. 16, pp. 4921–4928.

37. Claudatus J.J., d'Ovidio R., Lospalluti M. Skin tumors and reactive cellular infiltrate: further studies. *Acta Derm Venereol*, 1986, vol. 66, pp. 29–34.

38. Cohen M., Rogers G. The significance of mast cells in basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*, 1995, vol. 33, pp. 514–517.

39. Conti P. Role of mast cells in tumor growth. *Ann Clin Lab Sci*, 2007, vol. 37(4), pp. 315–322.

40. Conti P., Caraffa A., Tete G. et al. Mast cells activated by SARS-CoV-2 release histamine which increases IL-1 levels causing cytokine storm and inflammatory reaction in COVID-19. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*, 2020, vol. 34, pp. 1629–1632.

41. Da Silva E., Jamur M., Oliver C. Mast cell function: a new vision of an old cell. *J. Histochem. Cytochem*, 2014, vol. 62, pp. 698–738.

42. Dabiri S., Huntsman D., Makretsov N. The presence of stromal mast cells identifies a subset of invasive breast cancers with a favorable prognosis. *Mod Pathol*, 2004, vol. 17, pp. 690–695.

43. Englund A., Molin D., Enblad G. et al. The role of tumour-infiltrating eosinophils, mast cells and macrophages in Classical and Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma in children. *Eur J Haematol*, 2016, vol. 97(5), pp. 430–438.

44. Erkilic S., Erbagci Z. The significance of mast cells associated with basal cell carcinoma. *J Dermatol*, 2001, vol. 28, pp. 312–315.

45. Faustino-Rocha A., Gama A., Neuparth M. et al. Mast Cells in Mammary Carcinogenesis: Host or Tumor Supporters. *Anticancer Res*, 2017, vol. 37(3), pp. 1013–1021.

46. Fleischmann A., Schlomm T., Köllermann J. et al. Immunological microenvironment in prostate cancer: high mast cell densities are associated with favorable tumor characteristics and good prognosis. *Prostate*, 2009, vol. 69(9), pp. 976–981.

47. Franco G., Guarnotta C., Frossi B. et al. Bone marrow stroma CD40 expression correlates with inflammatory mast cell infiltration and disease progression in splenic marginal zone lymphoma. *Blood*, 2014, vol. 123(12), pp. 1836–1849.

48. Galinsky D., Nechushtan H. Mast cells and cancer-No longer just basic science. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2008, vol. 68, no. 2, pp. 115–130.

49. Guldur M.E., Kocarslan S., Ozardali H.I. et al. The relationship of mast cells and angiogenesis with prognosis in renal cell carcinoma. *J. Pak. Med. Assoc*, 2014, vol. 64(3), pp. 300–303.

50. Hart P., Townley S., Grimbaldeston M. Mast cells, neuropeptides, histamine, and prostaglandins in UVinduced systemic immunosuppression. *Methods*, 2002, vol. 28, pp. 79–89.

51. Humphreys T., Monteiro M., Murphy G. Mast cells and dendritic cells in basal cell carcinoma stroma. *Dermatol Surg*, 2000, vol. 26, pp. 200–204.

52. Jimenez M., Cervantes-Garcia D., Cordova-Davalos L.E. et al. Responses of mast cells to pathogens: beneficial and detrimental roles. *Frontiers in immunology*, 2021, vol. 12, pp. 1–31. DOI: 10.3389/fimmu.2021.685865.

53. Johanson A., Rudolfsson S., Hammarsten P. et al. Mast cells are novel independent prognostic markers cancer and represent a target therapy. *Am. J. Pathol*, 2010, vol. 177(2), pp. 1031–1041.

54. Kalkusova K., Smite S., Darras E. et al. Mast cells and dendritic cells as cellular immune checkpoints in immunotherapy of solid tumors. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, vol. 23(19), 11080. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms231911080>.
55. Lichterman J.N., Reddy S.M. Mast cells: a new frontier for cancer immunotherapy. *Cells*, 2021, vol. 10, pp.1–17. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10061270>.
56. Litmanovich A., Khazim K., Cohen I. The Role of Interleukin-1 in the Pathogenesis of Cancer and its Potential as a Therapeutic Target in Clinical Practice. *Oncol. Ther.*, 2018, vol. 6, pp. 109–127.
57. Ma Y., Hwang R.F., Logsdon C.D., Ullrich S.E. Dynamic mast cell-stromal cell interactions promote growth of pancreatic cancer. *Cancer Res.*, 2013, vol. 73(13), pp. 3927–3937.
58. Marech I., Ammendola M., Sacco R. et al. Serum tryptase, mast cells positive to tryptase and microvessel density evaluation in early breast cancer patients: Possible translational significance. *BMC Cancer*, 2014, vol. 14, p. 534.
59. Martinel Lamas D.J., Nicoud M.B., Sterle H.A. et al. Histamine: A potential cytoprotective agent to improve cancer therapy? *Cell Death Dis.*, 2015, vol. 6, e2029.
60. Meilillo R.M., Guarino V., Avilla E. et al. Mast cells have a protumorigenic role in human thyroid cancer. *Oncogene*, 2010, vol. 29(47), pp. 6203–6215.
61. Mendez-Enriquez E., Hallgren J. Mast cells and their progenitors in allergic asthma. *Frontiers in immunology*, 2019, vol. 10, p. 821. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00821.
62. Mohseni M.G., Mohammadi A., Heshmat A.S. et al. The lack of correlation between mast cells and microvessel density with pathologic feature of renal cell carcinoma. *Int. Urol. Nephrol.*, 2010, vol. 42(1), pp. 109–112.
63. Mukai K., Tsai M., Saito H. et al. Mast cells as sources of cytokines, chemokines and growth factors. *Immunol Rev.*, 2018, vol. 282(1), pp. 121–150. DOI:10.1111/immr.12634.
64. Pal S., Nath S., Meininger C.J., Gashev A.A. Emerging roles of mast cells in the regulation of lymphatic immune-physiology. *Frontiers in immunology*, 2020, vol. 11, p. 1234. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01234.
65. Pittoni P., Colombo M.P. The dark side of mast cell-targeted therapy in prostate cancer. *Cancer Res*, 2012, vol. 72(4), pp. 831–835.
66. Portales-Cervantes L., Dawod B., Marshall J.S. Mast cells and natural killer cells—a potentially critical interaction. *Viruses*, 2019, vol. 11, p. 514. DOI: 10.3390/v11060514.
67. Rao Q., Chen Y., Yeh C.R. et al. Recruited mast cells in the tumor microenvironment enhance bladder cancer metastasis via modulation of ERβ/CCL2/CCR2 EMT/MMP9 signals. *Oncotarget*, 2016, vol. 7(7), pp. 7842–7855.
68. Reddy S.M., Reuben A., Barua S. et al. Poor Response to Neoadjuvant Chemotherapy Correlates with Mast Cell Infiltration in Inflammatory Breast Cancer. *Cancer Immunol. Res.*, 2019, vol. 7, pp. 1025–1035.
69. Ribatti D., Ennas M., Vacca A. Tumor vascularity and tryptase positive mast cells correlate with a poor prognosis in melanoma. *Eur J Clin Invest*, 2003, vol. 33, pp. 420–425.
70. Rönnerberg E., Melo F. R., Pejler G. Mast cell proteoglycans. *Histochem. Cytochem.*, 2012, vol. 60, no. 12, pp. 950–962.
71. Shikotra A., Ohri C.M., Green R.H. et al. Mast cell phenotype, TNFα expression and degranulation status in non-small cell lung cancer. *Sci Rep.*, 2016, vol. 6(1), p. 38352.
72. Siiskonen H., Poukka M., Bykachev A. et al. Low numbers of tryptase+ and chymase+ mast cells associated with reduced survival and advanced tumor stage in melanoma. *Melanoma Res.*, 2015, vol. 25(6), pp. 479–485.
73. Somasundaram R., Connelly T., Choi R. et al. Tumor-infiltrating mast cells are associated with resistance to anti-PD-1 therapy. *Nat. Commun.*, 2021, vol. 12, p. 346.
74. Stone K.D., Prussin C., Metcalfe D.D. IgE, Mast Cells, Basophils, and Eosinophils. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010, vol. 125, pp. 73–80.
75. Strauss-Albee D., Horowitz A., Parham P. Coordinated regulation of NK receptor expression in the maturing human immune system. *Immunol.*, 2014, vol. 193(10), pp. 4871–4879.
76. Theoharides T.C., Tsilioni I., Conti P. Mast cells may regulate the anti-inflammatory activity of IL-37. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, vol. 20, 3701. DOI:10.3390/ijms20153701.
77. Tomita Y., Aozasa K., Myoui A. Histologic grading in soft-tissue sarcomas. An analysis of 194 cases including AgNOR count and mast-cell count. *Int J Cancer*, 1993, vol. 54, pp. 194–199.
78. Toth T., Toth-Jakabcs R., Jimi S. Cutaneous malignant melanoma: correlation between neovascularization and peritumor accumulation of mast cells overexpressing vascular endothelial growth factor. *Hum Pathol*, 2000, vol. 31, pp. 955–960.
79. Tuna B., Yorukoglu K., Unlu M. et al. Association of mast cells with microvessel density in renal cell carcinomas. *Eur. Urol.*, 2006, vol. 50(3), pp. 530–534.
80. Vacca, A., Ribatti D., Roncali L. Melanocyte tumour progression is associated with changes in angiogenesis and expression of the 67-kilodalton laminin receptor. *Cancer*, 1993, vol. 72, pp. 455–461.
81. Varricchi G., Marone G. Mast cells: fascinating but still elusive after 140 years from their discovery. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, vol. 21, 464. DOI: 10.3390/ijms21020464.
82. Visciano C., Liotti F., Prevete N. et al. Mast cells induce epithelial-to-mesenchymal transition and stem cell features in human thyroid cancer cells through an IL-8-Akt-Slug pathway. *Oncogene*, 2015, vol. 34(40), pp. 5175–5186.

83. Vrricchia G., Rossia F.W., Galdiero M.R. et al. Physiological roles of mast cells: collegium internationale allergologicum update 2019. *Int Arch Allergy Immunol*, 2019, vol. 179, pp. 247–261. DOI: 10.1159/000500088.

84. Wang X., Lin Y. Tumor necrosis factor and cancer, buddies or foes? *Acta Pharmacol. Sin.*, 2008, vol. 29, pp. 1275–1288.

85. Wernersson S., Pejler G. Mast cell secretory granules: armed for battle. *Nat Rev Immunol*, 2014, vol. 14(7), pp. 478–494. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri3690>.

NATALIA Yu. TIMOFEEVA – Senior Lecturer, Department of Instrumental Diagnostics Department with a Course of Phthysiology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (bla11bla-bla@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7596-0132>).

NATALIA V. BUBNOVA – Senior Lecturer, Department of Instrumental Diagnostics Department with a Course of Phthysiology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (natalia210485@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2505-0827>).

EKATERINA S. SAMAKINA – Assistant Lecturer, Department of Instrumental Diagnostics Department with a Course of Phthysiology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (ekaterina1996.96@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9515-0639>).

IRINA S. STOMENSKAYA – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor, Department of the Instrumental Diagnostics with a Course of Phthysiology, Chuvash State University, Cheboksary (irina.stomenskaja@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7332-4477>).

OLGA Yu. KOSTROVA – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor, Head of Department of the Instrumental Diagnostics with a Course of Phthysiology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (evkbiz@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7057-9834>).

GLEB Yu. STRUCHKO – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Normal and Topographic Anatomy Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (glebstr@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0549-5116>).

ANASTASIIA A. KOTELKINA – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor, Department of Normal and Topographic Anatomy Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (ds6426@chebnet.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5366-5135>).

Формат цитирования: Тимофеева Н.Ю., Бубнова Н.В., Самакина Е.С., Стоменская И.С., Кострова О.Ю., Стручко Г.Ю., Котёлкина А.А. Роль тучных клеток в канцерогенезе (обзор литературы) [Электронный ресурс] // *Acta medica Eurasica*. – 2023. – № 1. – С. 147–159. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/1/17>. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-1-147-159.

УДК 611.018.2
ББК Е70*669.311

Н.Ю. ТИМОФЕЕВА, Н.В. БУБНОВА, И.С. СТОМЕНСКАЯ,
Г.Ю. СТРУЧКО, О.Ю. КОСТРОВА

МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ТУЧНЫХ КЛЕТОК (обзор литературы)

Ключевые слова: тучные клетки, окраска по Унна, толуидиновый синий, альциановый синий, сафранин, триптаза.

Тучные клетки играют важную роль во многих процессах, происходящих в организме человека. К ним относятся воспаление, аллергические реакции, паразитарные инфекции, канцерогенез и другие. Поэтому выявление тучных клеток играет значимую роль в диагностике патологических состояний.

Цель – обобщение данных о методах визуализации тучных клеток.

Материалы и методы. Обзор доступных источников литературы, опубликованных в *Elibrary* и *PubMed*.

Результаты. Существует несколько основных групп методов для визуализации тучных клеток: гистохимические, ферментно-гистохимические и иммуногистохимические. Все они основаны на способности выявлять специфичные вещества, содержащиеся в гранулах тучных клеток. К гистохимическим методам относятся окраска тучных клеток по Унно, альциановым синим и сафранином и другие. Наиболее современным методом является метод визуализации тучных клеток с помощью иммуногистохимических реакций, основанных на реакции антиген – антитело.

Выводы. В данном обзоре представлены наиболее распространенные методы окраски тучных клеток, отличающиеся по сложности выполнения, специфичности по отношению к тучным клеткам и дороговизне.

Введение. Тучные клетки (ТК) (тканевые базофилы, мастоциты, лаброциты) – это клеточная популяция, выполняющая разнообразные функции: обеспечение местного гомеостаза соединительной ткани, регуляция свертываемости крови и проницаемости гематотканного барьера, воспаление, защита от микроорганизмов, многоклеточных паразитов, иммуногенез [1, 4, 5, 7, 9, 10, 53, 56]. В литературе встречается информация об участии ТК в развитии атопических, аутоиммунных, сердечно-сосудистых, онкологических, нервных и других заболеваний [6, 30, 41, 47, 55, 56]. Широта функций ТК зависит от наличия в них разнообразных биологически активных веществ, находящихся в специфических гранулах [4, 10, 34]. Среди этих веществ выявлены биогенные амины (гистамин, серотонин, дофамин), протеогликаны (серглицин), мукополисахариды (гепарин, хондроитинсульфат), протеазы (триптазы, химазы, карбоксипептидаза А), цитокины, ростовые факторы, гормоны и др. [3, 6, 8, 19, 29, 38, 40, 45, 57]. ТК рассеяны по соединительной ткани организма, особенно в местах, которые находятся в тесном контакте с внешней средой, таких как кожа, дыхательные пути и кишечник, также их много вокруг лимфатических узлов и кровеносных сосудов, в селезенке и костном мозге [4, 34, 41, 42, 43, 44, 46, 52]. В зависимости от локализации ТК делятся на две группы: мукозные, или слизистые, и соединительнотканые [38, 41].

Цель – обобщение данных о методах визуализации тучных клеток.

Материалы и методы. Проведен поиск доступных литературных источников, опубликованных в базе данных *Elibrary* и *PubMed*. Все найденные источники, посвященные данной тематике, были включены в данный обзор.

Результаты. Для диагностики многих заболеваний требуется изучение ТК, вследствие чего особую важность приобретают знания об их методах визуализации в тканях животных и человека. Для выявления данных клеток применяют ферментно-гистохимические, иммуногистохимические, а также методы гистохимии с использованием гистологических красителей.

Гистохимические методы исследования основаны на выявлении веществ, специфичных для ТК. Наиболее простым, недорогим и применимым практически ко всем органам и тканям методом визуализации ТК является гистохимический метод, основанный на соединении заряженных сульфатных групп гликозаминогликанов с основными анилиновыми красителями. При этом связавшаяся с гликозаминогликаном молекула красителя меняет свой цвет, и ТК окрашиваются метахроматично [27]. Наиболее часто используют метахроматическую окраску толуидиновым синим в различной модификации. При этой окраске ТК окрашиваются в темно-фиолетовый цвет (рис. 1). Однако степень окраски ТК зависит от содержания в них гепарина. Так, в мукозных и в незрелых соединительнотканых ТК содержится малое количество гепарина, а в зрелых – большое количество. Вследствие этого зрелые соединительнотканые ТК окрашиваются красителем быстрее и интенсивнее. Для определения мукозных и незрелых соединительнотканых мастоцитов требуется более длительное время окрашивания – до 2–5 суток [16, 24, 37].

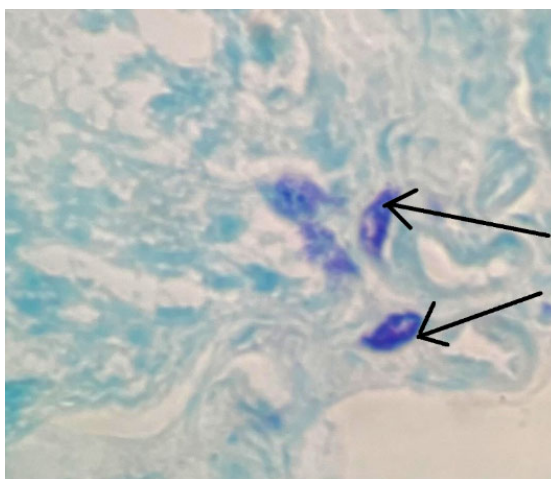


Рис. 1. Тимус интактной крысы.
Окраска тучных клеток по Унна. МИКМЕД-6. Ув. ×400

Комбинация альцианового синего с сафранином также широко используется для визуализации ТК. Преимуществом данной окраски является одновременное выявление ТК обоих типов. ТК мукозного типа окрашиваются альциановым синим в синий цвет. Такая окраска связана с нахождением в гранулах слабо сульфатированных гликозаминогликанов, преимущественно предшественников гепарина и хондроитинсульфата E, которые для них специфичны [20, 54, 58]. Сильно сульфатированные гликозаминогликаны, в том числе гепарин, встречаются в соединительнотканых ТК и селективно связываются с сафранином, окрашивая их в красный и розовый цвет [5]. Распределение

гепарина в мастоцитах позволяет дифференцировать их по степени зрелости: зрелые мастоциты окрашиваются в розовый цвет сафранином, а незрелые и слизистые – в синий цвет альциановым синим. Созревание соединительнотканых ТК приводит к постепенному окрашиванию цитоплазмы в сиреневый цвет [18, 22, 25, 28].

Для избегания фоновой окраски рекомендуется заменить альциановый синий на астровый синий, который окрашивает ТК более селективно [5, 17, 49]. Сочетание астрового синего с сафранином окрашивает незрелые и мукозные ТК, тогда как сафранин красит лишь гепаринсодержащие зрелые соединительнотканые мастоциты [5, 21, 37].

При окрашивании гистологического материала ТК могут быть выявлены красителем Романовского в разных вариантах. Например, окраска по Май–Грюнвальду–Гимзе придает цитоплазме ТК темно-синий цвет, а гранулам – красный цвет [15]. В модификации окраски надпочечников по Севки, где также используется краситель Гимзы, ТК окрашиваются в пурпурно-красный цвет (рис. 2).

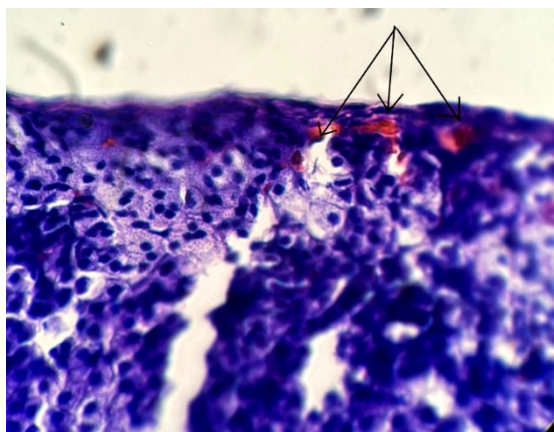


Рис. 2. Надпочечник интактной крысы.
Окраска по методу Севки. МИКМЕД-6. Ув. ×400

Возможно самостоятельное использование составных компонентов краски Романовского и Май–Грюнвальда–Гимзы – метиленового синего, азура А и азура Б [5]. При окраске метиленовым синим ТК окрашиваются избирательно, при этом уменьшается фоновая окраска [13, 36, 48]. Азур А для визуализации ТК используется редко [5]. Кроме того, в литературе описываются данные об окрашивании ТК крезильным фиолетовым или тионином, бриллиантовым зеленым, метиловым зеленым и метиленовым зеленым, бисмарком коричневым, комбинацией пинацианола с эритрозином [2, 5, 11, 12, 23, 26, 32, 51].

Для выявления ТК могут быть использованы флуоресцирующие красители, например сульфат берберина. Берберин избирательно связывается с гепарином, и данное соединение дает интенсивное желтое свечение [16, 34, 35]. Насыщенность свечения берберина увеличивается по мере нарастания содержания гепарина, что позволяет использовать его для цитофлуорометрических измерений количества гепарина в ТК [5].

Кроме берберина с гепарином избирательно связывается гликопротеид авидин [31]. На этом свойстве основано использование авидина, конъюгированного

с какой-либо флуоресцентной меткой, для выявления соединительнотканых мастоцитов при световой или флуоресцентной микроскопии. В качестве метки могут использоваться пероксидаза хрена, флуоресцеин изоцианат, родамин и другие. Данная реакция может быть подтверждена применением гепариназы – энзима, разрушающего гепарин и предотвращающего таким образом окрашивание срезов авидином [5, 59].

Еще один флуоресцентный краситель для выявления ТК – акридиновый оранжевый. Он связывается с гранулами ТК, что приводит к оранжево-желтому свечению. Кроме того, его можно использовать в световой микроскопии, так как он окрашивает гранулы мастоцитов в оранжевый цвет в проходящем свете.

Высокоизбирательное выявление ТК возможно благодаря появлению таких современных методов, как ферментно-гистохимический и особенно иммуногистохимический анализы. В этом случае ТК идентифицируются с помощью реакции на триптазу или химазу ферментов, специфичных для данных клеток.

Ферментно-гистохимический метод является одним из наиболее специфических для маркировки ТК. В данной реакции используют в качестве субстрата нафтолAS-D-хлорацетат и свежеприготовленную диазониевую краску. Преимуществом этого метода является возможность окраски ТК на парафиновых срезах ткани [50]. Идентифицируемые в данной реакции клетки окрашиваются метахроматически толуидиновым синим, красителем Гимзы или альциановым синим, что говорит об их тучноклеточной природе [5].

Иммуногистохимический метод выявления ТК является наиболее чувствительным и селективным, но в то же время дорогостоящим, трудоемким и технически сложным современным способом идентификации ТК. Метод основан на выявлении ТК на визуализации результата взаимодействия антиген – антитело. Эта реакция позволяет выявить соединения, присущие только ТК, к которым относятся триптаза и химаза (рис. 3). В настоящее время для обнаружения ТК используются готовые видоспецифичные антитела. Помеченные антитела можно выявлять на препаратах с помощью световой, флуоресцентной и электронной микроскопии.

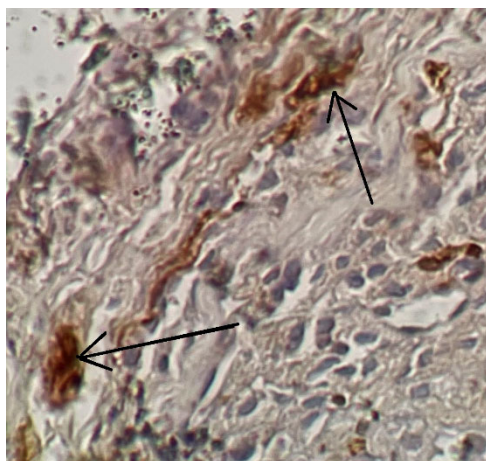


Рис. 3. Надпочечник интактной крысы. Иммуногистохимическое исследование на триптазу. МИКМЕД-6. Ув. ×400

Возможно также определение ТК иммуногистохимической реакцией на рецепторный белок c-kit (или CD117) – тирозинкиназный трансмембранный рецептор [5]. Однако рецептор CD117 кроме мастоцитов найден также в стволовых и половых клетках, в эпителиальных клетках потовых желез, протоков грудной железы, почечных и семенных канальцев, интерстициальных клетках Кахаля, меланоцитах и базальных клетках эпидермиса, некоторых нейронах и глиоцитах головного мозга [14, 33, 39]. Он интенсивно экспрессируется в опухолях разной природы, поэтому является факультативным маркером ТК. Несмотря на то, что c-kit у ТК определяется на поверхности клетки, а у всех остальных – в цитоплазме, CD117-положительные клетки не обязательно могут быть мастоцитами.

Выводы. Таким образом, ТК участвуют в различных процессах, позволяющих осуществлять защиту организма от аллергенов, патогенов и паразитов. Диагностика многих заболеваний и изучение функций ТК клеток в норме и патологии требуют их выявления. Вследствие этого знания о методах определения данных клеток в тканях имеют особую важность. Все методы отличаются по своей методике, дороговизне и чувствительности к ТК. Несмотря на дороговизну современных методов, необходимо их использовать для выявления ТК наряду с традиционными методами исследования, так как они более специфичны и чувствительны к ТК.

Литература

1. Арташян О.С., Храмова Ю.С., Тюменцева Н.В., Юшков Б.Г., Черешнев В.А. Тучные клетки миокарда и адаптация сердца к физической нагрузке // *Человек. Спорт. Медицина*. 2021. Т. 21(2). С. 34–41. DOI: 10.14529/hsm210204.
2. Атякшин Д.А. Гистохимические подходы к оценке участия в регуляции состояния волокнистого компонента межклеточного матрикса соединительной ткани кожи // *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2018. Т. 7(3). С. 100–112. DOI: <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2018-7-3-100-112>.
3. Быков В.Л. Секреторные механизмы и секреторные продукты тучных клеток // *Морфология*. 1999. Т. 115(2). С. 64–72.
4. Гордова В.С., Иванова Е.П., Сергеева В.Е. Тучные клетки при окраске толуидиновым синим в эксперименте // *Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта*. 2018. № 2. С. 97–104.
5. Григорьев И.П., Коржевский Д.Э. Современные технологии визуализации тучных клеток для биологии и медицины (обзор) // *Современные технологии в медицине*. 2021. Т. 13(4). С. 93–109. DOI: <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.4.10>.
6. Ильина Л.Ю., Саложников С.П., Козлов В.А., Дьячкова И.М., Гордова В.С. Количественная оценка сульфатирования тучных клеток // *Acta medica Eurasica*. 2020. № 2. С. 43–53.
7. Кириллина В.М., Блажевич Л.Е. Роль тучных клеток в физиологических реакциях гладкой мышцы трахеи и бронхов // *Петрозаводск, Издательство ПетрГУ*, 2017. 80 с.
8. Кутукова Н.А., Назаров П.Г. Тучные клетки: роль в воспалении, восстановлении тканей и развитии фиброза // *Цитокины и воспаление*. 2014. Т. 13(2). С. 11–20.
9. Самодурова Н.Ю., Атякшин Д.А. Тучные клетки в формировании резистентности слизистой оболочки желудка // *Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии: сб. тез. докладов Шестой междисциплинарной конф.* / под ред. К.В. Кудрявцева и Е.М. Паниной. М.: Перо, 2020. С. 92.
10. Челомбитко М.А., Федоров А.В., Ильинская О.П., Зиновкин Р.А., Черняк Б.В. Роль активных форм кислорода в дегрануляции тучных клеток (обзор) // *Биохимия*. 2017. Т. 82(1). С. 19–34.
11. Шубич М.Г. Новая методика электрокрасочивания тучных клеток // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1958. Т. 46(12). С. 110.
12. Abdalkhani A., Sellers R., Gent J., Wulitich H., Childress S., Stein B., Boissy R.E., Wysolmerski J.J., Foley J. Nipple connective tissue and its development: insights from the K14-PTHrP mouse. *Mech Dev*, 2002, vol. 115(1–2), pp. 63–77. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0925-4773\(02\)00092-8](https://doi.org/10.1016/s0925-4773(02)00092-8).
13. Al-Zghoul M.B., Al-Rukibat R.K., Alghadi M., Caceci T., Bani Ismail Z. Distribution and density of mast cells in camel small intestine and influence of fixation techniques. *Eur J Histochem*, 2008, vol. 52(4), pp. 237–241. DOI: <https://doi.org/10.4081/1222>.

14. Arber D.A., Tamayo R., Weiss L.M. Paraffin section detection of the c-kit gene product (CD117) in human tissues: value in the diagnosis of mast cell disorders. *Hum Pathol*, 1998, vol. 29(5), pp. 498–504. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0046-8177\(98\)90066-1](https://doi.org/10.1016/s0046-8177(98)90066-1).
15. Bandara G., Metcalfe D.D., Kirshenbaum A.S. Growth of human mast cells from bone marrow and peripheral blood-derived CD34+ pluripotent hematopoietic cells. *Methods Mol Biol*, 2015, vol. 1220, pp. 155–162. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1568-2_10.
16. Beil W.J., Schulz M., McEuen A.R., Buckley M.G., Walls A.F. Number, fixation properties, dye-binding and protease expression of duodenal mast cells: comparisons between healthy subjects and patients with gastritis or Crohn's disease. *Histochem J.*, 1997, vol. 29(10), pp. 759–773. DOI: <https://doi.org/10.1023/a:1026421303260>.
17. Blaies D.M., Williams J.F. A simplified method for staining mast cells with astra blue. *Stain Technol*, 1981, vol. 56(2), pp. 91–94. DOI: <https://doi.org/10.3109/10520298109067288>.
18. Chen X.J., Enerbäck L. Immature peritoneal mast cells in neonatal rats express the CTMC phenotype, as well as functional IgE receptors. *APMIS*, 1999, vol. 107(10), pp. 957–965. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1999.tb01497.x>.
19. Elieh Ali Komi D., Wohrl S., Bielory L. Mast cell biology at molecular level: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2020, vol. 58(3), pp. 342–365. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12016-019-08769-2>.
20. Enerbäck L. Berberine sulphate binding to mast cell polyanions: a cytofluorometric method for the quantitation of heparin. *Histochemistry*, 1974, vol. 42(4), pp. 301–313. DOI: <https://doi.org/10.1007/bf00492678>.
21. Enerbäck L. Mast cells in rat gastrointestinal mucosa. 2. Dye-binding and metachromatic properties. *Acta Pathol Microbiol Scand*, 1966, vol. 66(3), pp. 303–312. DOI: <https://doi.org/10.1111/apm.1966.66.3.303>.
22. Feyerabend T.B., Hausser H., Tietz A., Blum C., Hellman L. et al. Loss of histochemical identity in mast cells lacking carboxypeptidase A. *Mol Cell Biol*, 2005, vol. 25(14), pp. 6199–6210. DOI: <https://doi.org/10.1128/mcb.25.14.6199-6210.2005>.
23. Florenzano F., Bentivoglio M. Degranulation, density, and distribution of mast cells in the rat thalamus: a light and electron microscopic study in basal conditions and after intracerebroventricular administration of nerve growth factor. *J Comp Neurol*, 2000, vol. 424(4), pp. 651–669. DOI: [https://doi.org/10.1002/1096-9861\(20000904\)424:43.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/1096-9861(20000904)424:43.0.co;2-g).
24. Frangogiannis N.G., Burns A.R., Michael L.H., Entman M.L. Histochemical and morphological characteristics of canine cardiac mast cells. *Histochem J.*, 1999, vol. 31(4), pp. 221–229. DOI: <https://doi.org/10.1023/a:1003541332070>.
25. Galli S.J. New insights into “the riddle of the mast cells”: microenvironmental regulation of mast cell development and phenotypic heterogeneity. *Lab Invest*, 1990, vol. 62(1), pp. 5–33.
26. Hals E. Some methods for fluorochromation and staining of rat mast cells with basic dyes. *Eur J Oral Sci*, 1970, vol. 78(1–4), pp. 301–310. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.1970.tb02077.x>.
27. Humphries D.E., Wong G.W., Friend D.S., Gurish M.F. et al. Heparin is essential for the storage of specific granule proteases in mast cells. *Nature*, 1999, vol. 400(6746), pp. 769–772. DOI: <https://doi.org/10.1038/23481>.
28. Janicki J.S., Brower G.L., Levick S.P. The emerging prominence of the cardiac mast cell as a potent mediator of adverse myocardial remodeling. *Methods Mol Biol*, 2015, vol. 1220, pp. 121–139. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1568-2_8.
29. Jimenez M., Cervantes-Garcia D., Cordova-Davalos L.E. et al. Responses of mast cells to pathogens: beneficial and detrimental roles. *Frontiers in immunology*, 2021, vol. 12, pp. 1–31. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.685865>.
30. Kalkusova K., Smite S., Darras E. et al. Mast cells and dendritic cells as cellular immune checkpoints in immunotherapy of solid tumors. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, vol. 23(19), 11080. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms231911080>.
31. Kett W.C., Osmond R.I., Moe L., Skett S.E. et al. Avidin is a heparin-binding protein. Affinity, specificity and structural analysis. *Biochim Biophys Acta*, 2003, vol. 1620(1–3), pp. 225–234. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0304-4165\(02\)00539-1](https://doi.org/10.1016/s0304-4165(02)00539-1).
32. Krüger P.G., Bø L., Myhr K.M., Karlsen Å.E. et al. Mast cells and multiple sclerosis: a light and electron microscopic study of mast cells in multiple sclerosis emphasizing staining procedures. *Acta Neurol Scand*, 1990, vol. 81(1), pp. 31–36. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1990.tb00927.x>.
33. Lammie A., Drobnjak M., Gerald W., Saad A., Cote R., Cordon-Cardo C. Expression of c-kit and kit ligand proteins in normal human tissues. *J Histochem Cytochem*, 1994, vol. 42(11), pp. 1417–1425. DOI: <https://doi.org/10.1177/42.11.7523489>.
34. Lichterman J.N., Reddy S.M. Mast cells: a new frontier for cancer immunotherapy. *Cells*, 2021, vol. 10, pp. 1–17. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10061270>.

35. Markey A.C., Churchill L.J., MacDonald D.M. Human cutaneous mast cells – a study of fixative and staining reactions in normal skin. *Br J Dermatol*, 1989, vol. 120(5), pp. 625–631. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1989.tb01347.x>.
36. Matin R., Tam E.K., Nadel J.A., Caughey G.H. Distribution of chymase-containing mast cells in human bronchi. *J Histochem Cytochem*, 1992, vol. 40(6), pp. 781–786. DOI: <https://doi.org/10.1177/40.6.1588024>.
37. Matsson L. Presence of mast cells in various oral mucosal sites in juvenile and adult rats. *Scand J Dent Res*, 1993, vol. 101(5), pp. 292–298. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.1993.tb01123.x>.
38. Mendez-Enriquez E., Hallgren J. Mast cells and their progenitors in allergic asthma. *Frontiers in immunology*, 2019, vol. 10, pp. 2–24. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00821>.
39. Miettinen M., Lasota J. KIT (CD117): a review on expression in normal and neoplastic tissues, and mutations and their clinicopathologic correlation. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2005, vol. 13(3), pp. 205–220. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.pai.0000173054.83414.22>.
40. Mukai K., Tsai M., Saito H., Galli S.J. Mast cells as sources of cytokines, chemokines, and growth factors. *Immunol Rev*, 2018, vol. 282(1), pp. 121–150. DOI: <https://doi.org/10.1111/imr.12634>.
41. Pal S., Nath S., Meininger C.J., Gashev A.A. Emerging roles of mast cells in the regulation of lymphatic immune-physiology. *Frontiers in immunology*, 2020, vol. 11, pp. 1–14. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01234>.
42. Pastwińska J., Agier J., Dastyk J. et al. Mast cells as the strength of the inflammatory process. *Pol J Pathol*, 2017, vol. 68(3), pp. 187–196. DOI: <https://doi.org/10.5114/pjp.2017.71526>.
43. Piliponsky A.M., Romani L. The contribution of mast cells to bacterial and fungal infection immunity. *Immunol Rev*, 2018, vol. 282(1), pp. 188–197. DOI: <https://doi.org/10.1111/imr.12623>.
44. Piliponsky A.M., Acharya M., Shubin N.J. Mast cells in viral, bacterial, and fungal infection immunity. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, vol. 20, pp. 28–51. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20122851>.
45. Portales-Cervantes L., Dawod B., Marshall J.S. Mast cells and natural killer cells—a potentially critical interaction. *Viruses*, 2019, vol. 11, 514. DOI: <https://doi.org/10.3390/v11060514>.
46. Rathore A., L St John A. Protective and pathogenic roles for mast cells during viral infections. *Current Opinion in Immunology*, 2020, vol. 66, pp. 74–81.
47. Reber L.L., Sibilano R., Starkl P., Roers A. et al. Imaging protective mast cells in living mice during severe contact hypersensitivity. *JCI Insight*, 2017, vol. 2(9), e92900. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.92900>.
48. Rieger J., Twardziok S., Huenigen H., Hirschberg R.M., Plendl J. Porcine intestinal mast cells. Evaluation of different fixatives for histochemical staining techniques considering tissue shrinkage. *Eur J Histochem*, 2013, vol. 57(3), e21. DOI: <https://doi.org/10.4081/ejh.2013.e21>.
49. Sharma R., Saxena S. Comparative study of the presence of mast cells in periapical granulomas and periapical cysts by toluidine blue and astra blue: possible role of mast cells in the course of human periapical lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2004, vol. 97(1), pp. 59–63. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1079-2104\(03\)00378-0](https://doi.org/10.1016/s1079-2104(03)00378-0).
50. Shukla S.A., Veerappan R., Whittimore J.S., Ellen Miller L., Youngberg G.A. Mast cell ultrastructure and staining in tissue. *Methods Mol Biol*, 2006, vol. 315, pp. 63–76. DOI: <https://doi.org/10.1385/1-59259-967-2:063>.
51. Takahashi N., Tarumi W., Hamada N., Ishizuka B., Itoh M.T. Cresyl violet stains mast cells selectively: its application to counterstaining in immunohistochemistry. *Zoolog Sci*, 2017, vol. 34(2), pp. 147–150. DOI: <https://doi.org/10.2108/zs160162>.
52. Tanaka S. phenotypic and functional diversity of mast cells. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, vol. 21(11), 3835 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21113835>.
53. Theoharides T.C., Tsilioni I., Conti P. Mast cells may regulate the anti-inflammatory activity of IL-37. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, vol. 20, 3701. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20153701>.
54. Valchanov K.P., Proctor G.B., Hartley R.H., Paterson K.L., Shori D.K. Enzyme histochemistry of rat mast cell tryptase. *Histochem J*, 1998, vol. 30(2), pp. 97–103. DOI: <https://doi.org/10.1023/a:1003231000051>.
55. Varricchi G., Marone G. Mast cells: fascinating but still elusive after 140 years from their discovery. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, vol. 21, 464. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21020464>.
56. Vrricchia G., Rossia F.W., Galdiero M.R. et al. Physiological roles of mast cells: collegium internationale allergologicum update 2019. *Int Arch Allergy Immunol*, 2019, vol. 179, pp. 247–261. DOI: <https://doi.org/10.1159/000500088>.
57. Wernersson S., Pejler G. Mast cell secretory granules: armed for battle. *Nat Rev Immunol*, 2014, vol. 14(7), pp. 478–494. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri3690>.
58. Wingren U., Enerbäck L. Mucosal mast cells of the rat intestine: a re-evaluation of fixation and staining properties, with special reference to protein blocking and solubility of the granular glycosaminoglycan. *Histochem J*, 1983, vol. 15(6), pp. 571–582. DOI: <https://doi.org/10.1007/bf01954148>.
59. Zhang Y., Ramos B.F., Jakschik B.A. Augmentation of reverse arthus reaction by mast cells in mice. *J Clin Invest*, 1991, vol. 88(3), pp. 841–846. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci.115385>.

ТИМОФЕЕВА НАТАЛЬЯ ЮРЬЕВНА – старший преподаватель кафедры инструментальной диагностики с курсом фтизиатрии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (bla11blabla@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7596-0132>).

БУБНОВА НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА – старший преподаватель кафедры инструментальной диагностики с курсом фтизиатрии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (natalia210485@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2505-0827>).

СТОМЕНСКАЯ ИРИНА СТАНИСЛАВОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инструментальной диагностики с курсом фтизиатрии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (irina.stomenskaja@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7332-4477>).

СТРУЧКО ГЛЕБ ЮРЬЕВИЧ – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (glebstr@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0549-5116>).

КОСТРОВА ОЛЬГА ЮРЬЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой инструментальной диагностики с курсом фтизиатрии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (evkbiz@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7057-9834>).

Natalia Yu. TIMOFEEVA, Natalia V. BUBNOVA, Irina S. STOMENSKAYA,
Gleb Yu. STRUCHKO, Olga Yu. KOSTROVA

METHODS OF VISUALIZATION OF MAST CELLS (Literature Review)

Key words: mast cells, Unna staining, toluidine blue, alcian blue, safranin, tryptase.

Mast cells play an important role in many processes occurring in the human body. These include inflammation, allergic reactions, parasitic infections, carcinogenesis and others. Therefore, the detection of mast cells plays an important role in the diagnosis of pathological conditions.

The purpose of the study is to summarize data on imaging methods of mast cells.

Materials and methods. Review of available literature sources published in Elibrary and PubMed.

Results. There are several major groups of methods for finding mast cells: histochemical, enzyme-linked histochemical and immunohistochemical. All are based on the ability to detect specific substances contained in mast cell granules. Histochemical methods include Unna, alcian blue and safranin staining of mast cells and others. The most modern method is mast cell visualisation using immunohistochemical reactions based on antigen-antibody reactions.

Conclusion. This review presents the most common methods of mast cell staining, differing in difficulty of performance, specificity in relation to mast cells and staining cost.

Referencies

1. Artashyan O.S., Khramtsova Yu.S., Tyumentseva N.V., Yushkov B.G., Chereshev V.A. *Tuchnye kletki miokarda i adaptatsiya serdtsa k fizicheskoi nagruzke* [Cardiac mast cells and adaptation of the heart to physical activity]. *Chelovek. Sport. Meditsina*, 2021, vol. 21(2), pp. 34–41. DOI: 10.14529/hsm210204.

2. Atyakshin D.A. *Gistohimicheskie podhody k ocenke uchastija v reguljacii sostojanija voloknistogo komponenta mezhekletchnogo matriksa soedinitel'noj tkani kozhi* [Histochemical approaches to the evaluation of the participation of mast cells in the regulation of the fibrous component of the intercellular matrix of skin connective tissue]. *Zurnal anatomii i gistopatologii*, 2018, vol. 7(3), pp. 100–112. DOI: <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2018-7-3-100-112>.

3. Bykov V.L. *Sekretornye mehanizmy i sekretornye produkty tuchnykh kletok* [Secretory mechanisms and secretory products of mast cells]. *Morfologija*, 1999, vol. 115(2), pp. 64–72.

4. Gordova V.S., Ivanova E.P., Sergeeva V.E. *Tuchnye kletki pri okraske toluidinovym sinim v eksperimente* [Properties of toluidine blue stained mast cells in the experiment with the intake of soluble silicon]. *Vestnik Baltijskogo federal'nogo universiteta im. I. Kanta*, 2018, no. 2, pp. 97–104.

5. Grigor'ev I.P., Korzhevskii D.E. *Sovremennye tekhnologii vizualizatsii tuchnykh kletok dlya biologii i meditsiny (obzor)* [Modern technologies of mast cell imaging for biology and medicine (review)]. *Sovremennye tekhnologii v meditsine*, 2021, vol. 13(4), pp. 93–109. DOI: <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.4.10>.

6. Il'ina L.Yu., Sapozhnikov S.P., Kozlov V.A., D'yachkova I.M., Gordova V.S. *Kolichestvennaya otsenka sulfatirovaniya tuchnykh kletok* [Quantitative evaluation of mast cells sulfation]. *Acta medica eurasica*, 2020, no. 2, pp. 43–53.

7. Kirillina V.M., Blazhevich L.E. *Rol' Tsuchnykh kletok v fiziologicheskikh reaktsiyakh gladkoj myshtsy trakhei i bronkhov* [The role of Mast cells in physiological reactions of tracheal and bronchial smooth muscle]. Petrozavodsk, 2017, 80 p.
8. Kutukova N.A., Nazarov P.G. *Tsuchnye kletki: rol' v vospalenii, vosstanovlenii tkanej i razvitiia fibroza* [Mast cells: a role in inflammation, tissue repair and fibrosis]. *Citokiny i vospalenie*, 2014, vol. 13(2), pp. 11–20.
9. Samodurova N.Yu., Atyakshin D.A. *Tsuchnye kletki v formirovanii rezistentnosti slizistoi obolochki zheludka* [Mast cells in the formation of resistance of gastric mucosa]. Kudryavtsev K.V., Panina E.M., eds. *Molekulyarnye i Biologicheskie aspekty Khimii, Farmatsevtiki i Farmakologii: sbornik tezisov dokladov Shestoi mezhdistsiplinarnoi konferentsii* [Proc. of Sci. Conf. «Molecular and Biological Aspects of Chemistry, Pharmaceuticals and Pharmacology»]. Moscow, Pero Publ., 2020, p. 92.
10. Chelombit'ko M.A., Fedorov A.V., Il'inskaya O.P., Zinovkin R.A., Chernykh B.V. *Rol' aktivnykh form kisloroda v degranulyatsii tsuchnykh kletok (obzor)* [The role of reactive oxygen species in mast cell degranulation (review)]. *Biokhimiya*, 2017, vol. 82(1), pp. 19–34.
11. Shubich M.G. *Novaja metodika selektivnogo okrashivaniya tsuchnykh kletok* [A new technique for selective mast cell staining]. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*, 1958, vol. 46(12), 110 p.
12. Abdalkhani A., Sellers R., Gent J., Wulitich H. et al. Nipple connective tissue and its development: insights from the K14-PTHrP mouse. *Mech Dev*, 2002, vol. 115(1–2), pp. 63–77. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0925-4773\(02\)00092-8](https://doi.org/10.1016/s0925-4773(02)00092-8).
13. Al-Zghoul M.B., Al-Rukibat R.K., Alghadi M., Caceci T., Bani Ismail Z. Distribution and density of mast cells in camel small intestine and influence of fixation techniques. *Eur J Histochem*, 2008, vol. 52(4), pp. 237–241. DOI: <https://doi.org/10.4081/1222>.
14. Arber D.A., Tamayo R., Weiss L.M. Paraffin section detection of the c-kit gene product (CD117) in human tissues: value in the diagnosis of mast cell disorders. *Hum Pathol*, 1998, vol. 29(5), pp. 498–504. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0046-8177\(98\)90066-1](https://doi.org/10.1016/s0046-8177(98)90066-1).
15. Bandara G., Metcalfe D.D., Kirshenbaum A.S. Growth of human mast cells from bone marrow and peripheral blood-derived CD34+ pluripotent hematopoietic cells. *Methods Mol Biol*, 2015, vol. 1220, pp. 155–162. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1568-2_10.
16. Beil W.J., Schulz M., McEuen A.R., Buckley M.G., Walls A.F. Number, fixation properties, dye-binding and protease expression of duodenal mast cells: comparisons between healthy subjects and patients with gastritis or Crohn's disease. *Histochem J.*, 1997, vol. 29(10), pp. 759–773. DOI: <https://doi.org/10.1023/a:1026421303260>.
17. Blaies D.M., Williams J.F. A simplified method for staining mast cells with astra blue. *Stain Technol*, 1981, vol. 56(2), pp. 91–94. DOI: <https://doi.org/10.3109/10520298109067288>.
18. Chen X.J., Enerbäck L. Immature peritoneal mast cells in neonatal rats express the CTMC phenotype, as well as functional IgE receptors. *APMIS*, 1999, vol. 107(10), pp. 957–965. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1999.tb01497.x>.
19. Elieh Ali Komi D., Wohrl S., Bielory L. Mast cell biology at molecular level: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2020, vol. 58(3), pp. 342–365. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12016-019-08769-2>.
20. Enerbäck L. Berberine sulphate binding to mast cell polyanions: a cytofluorometric method for the quantitation of heparin. *Histochemistry*, 1974, vol. 42(4), pp. 301–313. DOI: <https://doi.org/10.1007/bf00492678>.
21. Enerbäck L. Mast cells in rat gastrointestinal mucosa. 2. Dye-binding and metachromatic properties. *Acta Pathol Microbiol Scand*, 1966, vol. 66(3), pp. 303–312. DOI: <https://doi.org/10.1111/apm.1966.66.3.303>.
22. Feyereabend T.B., Hausser H., Tietz A., Blum C. et al. Loss of histochemical identity in mast cells lacking carboxypeptidase A. *Mol Cell Biol*, 2005, vol. 25(14), pp. 6199–6210. DOI: <https://doi.org/10.1128/mcb.25.14.6199-6210.2005>.
23. Florenzano F., Bentivoglio M. Degranulation, density, and distribution of mast cells in the rat thalamus: a light and electron microscopic study in basal conditions and after intracerebroventricular administration of nerve growth factor. *J Comp Neurol*, 2000, vol. 424(4), pp. 651–669. DOI: [https://doi.org/10.1002/1096-9861\(20000904\)424:43.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/1096-9861(20000904)424:43.0.co;2-g).
24. Frangogiannis N.G., Burns A.R., Michael L.H., Entman M.L. Histochemical and morphological characteristics of canine cardiac mast cells. *Histochem J.*, 1999, vol. 31(4), pp. 221–229. DOI: <https://doi.org/10.1023/a:1003541332070>.
25. Galli S.J. New insights into “the riddle of the mast cells”: microenvironmental regulation of mast cell development and phenotypic heterogeneity. *Lab Invest*, 1990, vol. 62(1), pp. 5–33.
26. Hals E. Some methods for fluorochromation and staining of rat mast cells with basic dyes. *Eur J Oral Sci*, 1970, vol. 78(1–4), pp. 301–310. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.1970.tb02077.x>.
27. Humphries D.E., Wong G.W., Friend D.S., Gurish M.F. et al. Heparin is essential for the storage of specific granule proteases in mast cells. *Nature*, 1999, vol. 400(6746), pp. 769–772. DOI: <https://doi.org/10.1038/23481>.

28. Janicki J.S., Brower G.L., Levick S.P. The emerging prominence of the cardiac mast cell as a potent mediator of adverse myocardial remodeling. *Methods Mol Biol*, 2015, vol. 1220, pp. 121–139. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1568-2_8.
29. Jimenez M., Cervantes-Garcia D., Cordova-Davalos L.E. et al. Responses of mast cells to pathogens: beneficial and detrimental roles. *Frontiers in immunology*, 2021, vol. 12, pp. 1–31. DOI: 10.3389/fimmu.2021.685865.
30. Kalkusova K., Smite S., Darras E. et al. Mast cells and dendritic cells as cellular immune checkpoints in immunotherapy of solid tumors. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, vol. 23(19), 11080. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms231911080>.
31. Kett W.C., Osmond R.I., Moe L., Skett S.E., Kinnear B.F., Coombe D.R. Avidin is a heparin-binding protein. Affinity, specificity and structural analysis. *Biochim Biophys Acta*, 2003, vol. 1620(1–3), pp. 225–234. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0304-4165\(02\)00539-1](https://doi.org/10.1016/s0304-4165(02)00539-1).
32. Krüger P.G., Bø L., Myhr K.M., Karlsen Å.E., Taule A., Nyland H.I., Mørk S. Mast cells and multiple sclerosis: a light and electron microscopic study of mast cells in multiple sclerosis emphasizing staining procedures. *Acta Neurol Scand*, 1990, vol. 81(1), pp. 31–36. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1990.tb00927.x>.
33. Lammie A., Drobnyak M., Gerald W., Saad A., Cote R., Cordon-Cardo C. Expression of c-kit and kit ligand proteins in normal human tissues. *J Histochem Cytochem*, 1994, vol. 42(11), pp. 1417–1425. DOI: <https://doi.org/10.1177/42.11.7523489>.
34. Lichterman J.N., Reddy S.M. Mast cells: a new frontier for cancer immunotherapy. *Cells*, 2021, vol. 10, pp. 1–17. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10061270>.
35. Markey A.C., Churchill L.J., MacDonald D.M. Human cutaneous mast cells – a study of fixative and staining reactions in normal skin. *Br J Dermatol*, 1989, vol. 120(5), pp. 625–631. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1989.tb01347.x>.
36. Matin R., Tam E.K., Nadel J.A., Caughey G.H. Distribution of chymase-containing mast cells in human bronchi. *J Histochem Cytochem*, 1992, vol. 40(6), pp. 781–786. DOI: <https://doi.org/10.1177-40.6.1588024>.
37. Matsson L. Presence of mast cells in various oral mucosal sites in juvenile and adult rats. *Scand J Dent Res*, 1993, vol. 101(5), pp. 292–298. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.1993.tb01123.x>.
38. Mendez-Enriquez E., Hallgren J. Mast cells and their progenitors in allergic asthma. *Frontiers in immunology*, 2019, vol. 10, pp. 2–24. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00821.
39. Miettinen M., Lasota J. KIT (CD117): a review on expression in normal and neoplastic tissues, and mutations and their clinicopathologic correlation. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2005, vol. 13(3), pp. 205–220. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.pai.0000173054.83414.22>.
40. Mukai K., Tsai M., Saito H., Galli S.J. Mast cells as sources of cytokines, chemokines, and growth factors. *Immunol Rev*, 2018, vol. 282(1), pp. 121–150. DOI: <https://doi.org/10.1111/imr.12634>.
41. Pal S., Nath S., Meiningner C.J., Gashev A.A. Emerging roles of mast cells in the regulation of lymphatic immune-physiology. *Frontiers in immunology*, 2020, vol. 11, pp. 1–14. DOI: 10.3389/fimmu.-2020.01234.
42. Pastwińska J., Agier J., Dastyh J. et al. Mast cells as the strength of the inflammatory process. *Pol J Pathol*, 2017, vol. 68(3), pp. 187–196. DOI: <https://doi.org/10.5114/pjp.2017.71526>.
43. Piliponsky A.M., Romani L. The contribution of mast cells to bacterial and fungal infection immunity. *Immunol Rev*, 2018, vol. 282(1), pp. 188–197. DOI: 10.1111/imr.12623.
44. Piliponsky A.M., Acharya M., Shubin N.J. Mast cells in viral, bacterial, and fungal infection immunity. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, vol. 20, pp. 28–51. DOI: 10.3390/ijms20122851.
45. Portales-Cervantes L., Dawod B., Marshall J.S. Mast cells and natural killer cells—a potentially critical interaction. *Viruses*, 2019, vol. 11, 514. DOI: 10.3390/v11060514.
46. Rathore A., L St John A. Protective and pathogenic roles for mast cells during viral infections. *Current Opinion in Immunology*, 2020, vol. 66, pp. 74–81.
47. Reber L.L., Sibillano R., Starkl P., Roers A., Grimbaldston M.A., Tsai M., Gaudenzio N., Galli S.J. Imaging protective mast cells in living mice during severe contact hypersensitivity. *JCI Insight*, 2017, vol. 2(9), e92900. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.92900>.
48. Rieger J., Twardziok S., Huenigen H., Hirschberg R.M., Plendl J. Porcine intestinal mast cells. Evaluation of different fixatives for histochemical staining techniques considering tissue shrinkage. *Eur J Histochem*, 2013, vol. 57(3), e21. DOI: <https://doi.org/10.4081/ejh.2013.e21>.
49. Sharma R., Saxena S. Comparative study of the presence of mast cells in periapical granulomas and periapical cysts by toluidine blue and astra blue: possible role of mast cells in the course of human periapical lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2004, vol. 97(1), pp. 59–63. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1079-2104\(03\)00378-0](https://doi.org/10.1016/s1079-2104(03)00378-0).
50. Shukla S.A., Veerappan R., Whittimore J.S., Ellen Miller L., Youngberg G.A. Mast cell ultrastructure and staining in tissue. *Methods Mol Biol*, 2006, vol. 315, pp. 63–76. DOI: <https://doi.org/10.1385/1-59259-967-2:063>.

51. Takahashi N., Tarumi W., Hamada N., Ishizuka B., Itoh M.T. Cresyl violet stains mast cells selectively: its application to counterstaining in immunohistochemistry. *Zoolog Sci*, 2017, vol. 34(2), pp. 147–150. DOI: <https://doi.org/10.2108/zs160162>.
52. Tanaka S. phenotypic and functional diversity of mast cells. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, vol. 21(11), 3835. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21113835>.
53. Theoharides T.C., Tsilioni I., Conti P. Mast cells may regulate the anti-inflammatory activity of IL-37. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, vol. 20, 3701. DOI: [10.3390/ijms20153701](https://doi.org/10.3390/ijms20153701).
54. Valchanov K.P., Proctor G.B., Hartley R.H., Paterson K.L., Shori D.K. Enzyme histochemistry of rat mast cell tryptase. *Histochem J*, 1998, vol. 30(2), pp. 97–103. DOI: <https://doi.org/10.1023/a:1003231000051>.
55. Varricchi G., Marone G. Mast cells: fascinating but still elusive after 140 years from their discovery. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, vol. 21, 464. DOI: [10.3390/ijms21020464](https://doi.org/10.3390/ijms21020464).
56. Vrricchia G., Rossia F.W., Galdieroa M.R. et al. Physiological roles of mast cells: collegium internationale allergologicum update 2019. *Int Arch Allergy Immunol*, 2019, vol. 179, pp. 247–261. DOI: [10.1159/000500088](https://doi.org/10.1159/000500088).
57. Wernersson S., Pejler G. Mast cell secretory granules: armed for battle. *Nat Rev Immunol*, 2014, vol. 14(7), pp. 478–494. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri3690>.
58. Wingren U., Enerbäck L. Mucosal mast cells of the rat intestine: a re-evaluation of fixation and staining properties, with special reference to protein blocking and solubility of the granular glycosaminoglycan. *Histochem J*, 1983, vol. 15(6), pp. 571–582. DOI: <https://doi.org/10.1007/bf01954148>.
59. Zhang Y., Ramos B.F., Jakschik B.A. Augmentation of reverse arthus reaction by mast cells in mice. *J Clin Invest*, 1991, vol. 88(3), pp. 841–846. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci115385>.

NATALIA Yu. TIMOFEEVA – Senior Lecturer, Department of Instrumental Diagnostics Department with a Course of Phthysiology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (bla11bla-bla@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7596-0132>).

NATALIA V. BUBNOVA – Senior Lecturer, Department of Instrumental Diagnostics Department with a Course of Phthysiology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (natalia210485@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2505-0827>).

IRINA S. STOMENSKAYA – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor, Department of the Instrumental Diagnostics with a Course of Phthysiology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (irina.stomenskaja@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7332-4477>).

GLEB Yu. STRUCHKO – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Normal and Topographic Anatomy Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (glebstr@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0549-5116>).

OLGA Yu. KOSTROVA – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor, Head of Department of the Instrumental Diagnostics with a Course of Phthysiology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (evkbiz@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7057-9834>).

Формат цитирования: Тимофеева Н.Ю., Бубнова Н.В., Стоменская И.С., Стручко Г.Ю., Кострова О.Ю. Методы визуализации тучных клеток (обзор литературы) [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2023. – № 1. – С. 160–170. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/1/18>. DOI: [10.47026/2413-4864-2023-1-160-170](https://doi.org/10.47026/2413-4864-2023-1-160-170).

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

А.Б. Абросимов, Д.С. Блинов, Е.В. Блинова, М.А. Масчан РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОГО ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА СТРАТЕГИЙ ПРОФИЛАКТИКИ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА» У ДЕТЕЙ С ГЕМОБЛАСТОЗАМИ: ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА	1
Е.А. Андронников, В.Н. Диомидова, Р.Н. Драндров, Н.С. Николаев УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА СУБАКРОМИАЛЬНОГО ФИБРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ УЩЕМЛЕНИЯ РОТАТОРНОЙ МАНЖЕТЫ ПЛЕЧА.....	11
А.В. Борсуков, О.А. Горбатенко ВОЗМОЖНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ДИАБЕТИЧЕСКОГО И АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО АНГИОНЕФРОСКЛЕРОЗА НА ОСНОВЕ ЭХОКОНТРАСТИРОВАНИЯ ПОЧЕК И УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДОВ ШЕИ	19
М.Н. Вильданов, Л.П. Герасимова, Т.С. Чемикосова, А.А. Голубь, С.А. Лазарев ИЗМЕРЕНИЕ ПЛОЩАДИ ЭРОЗИВНЫХ ПОРАЖЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С КРАСНЫМ ПЛОСКИМ ЛИШАЕМ РТА С ПРИМЕНЕНИЕМ АВТОРСКОЙ ПРОГРАММЫ ДЛЯ ЭВМ.....	31
Д.В. Егоров, Н.А. Трофимов, А.В. Никольский, А.Л. Родионов, Д.С. Иванов ВЛИЯНИЕ ДЕНЕРВАЦИИ ЛЕГОЧНЫХ АРТЕРИЙ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПОСЛЕ КОМПЛЕКСНОЙ ХИРУРГИИ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА.....	38
Б.Н. Жураев, С.С. Ксембаев, А.К. Салахов, М.А. Холматова МЕДИКО-СТАТИСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ОДОНТОГЕННЫМИ ФЛЕГМОНАМИ (ПО МАТЕРИАЛАМ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН)	47
А.Л. Иванова, Л.М. Карзакова, А.В. Одинцова, С.И. Кудряшов, М.В. Багильдинская, Н.В. Журавлева ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУННОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ.....	53
Ю.А. Игонин, Д.О. Долгов, О.Ю. Долгов ДИНАМИКА КОЛЕБАНИЙ КИШЕЧНОГО СОДЕРЖИМОГО АНАСТОМОЗИРУЕМЫХ ПЕТЕЛЬ ТОНКОЙ КИШКИ КАК МАРКЕР В ДИАГНОСТИКЕ ДЕМПИНГ-СИНДРОМА РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА ПОСЛЕ ГАСТРЭКТОМИИ.....	63
Т.С. Свеклина, С.Н. Колюбаева, С.Б. Шустов, А.Н. Кучмин, В.А. Козлов, М.Б. Нагорный ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ, ОТВЕЧАЮЩИХ ЗА НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА У ЛИЦ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА	73

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В.С. Гордова, Е.А. Григорьева, В.Е. Сергеева, Н.В. Смирнова, П.Б. Карышев ИЗМЕНЕНИЕ ГИСТАМИНОВОГО СТАТУСА ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОНЦЕНТРАЦИИ КРЕМНИЯ В ПИТЬЕВОЙ ВОДЕ	83
Д.И. Рябкин, А.И. Соколов, С.С. Дыдыкин, Д.С. Блинов, У.Е. Курилова, Е.В. Блинова, С.П. Тимошкин, А.Ю. Герасименко БИОЛОГИЧЕСКАЯ СОВМЕСТИМОСТЬ И ПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ФИБРОБЛАСТОВ, ЗАСЕЛЕННЫХ НА БИОКОМПЗИТ, СФОРМИРОВАННЫЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ И ПРИПОЕВ	93

- Н.Б. Шабанова, А.Д. Геращенко, М.П. Ефремова**
ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНОГО ПИРИМИДИНА И КАВИНТОНА
НА ИЗМЕНЕНИЕ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА ГОЛОВНОГО МОЗГА
В УСЛОВИЯХ ФОКАЛЬНОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ КРЫС 101

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

- В.Н. Диомидова, М.А. Сафонова, Т.В. Старостина, А.А. Вазанов, Д.С. Глякин**
ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА СЕРОЗНОЙ КАРЦИНОМЫ ЯИЧНИКА
БОЛЬШИХ РАЗМЕРОВ У ПАЦИЕНТКИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА
(клинический случай) 108

- Н.В. Журавлева, А.В. Аксенова, С.П. Якупова, Т.Л. Смирнова,
Т.В. Прокопьева, А.В. Архипова, Е.А. Гурьянова**
ЛЕЧЕНИЕ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА
С СИСТЕМНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ИНГИБИТОРАМИ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1
(клинический случай) 118

ОБЗОРЫ

- Т.В. Костякова, К.В. Лосев, М.А. Верендеева, О.В. Кузина**
АСПЕКТЫ ЭТИОЛОГИИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
ПРЕЭРУПТИВНОЙ ИНТРАКОРОНАЛЬНОЙ РЕЗОРБЦИИ
В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ
(литературный обзор) 129

- О.С. Тасакова, Н.Н. Голубцова, А.Г. Гунин**
БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ
ТИОРЕДОКСИН-ОПОСРЕДОВАННОЙ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ СИГНАЛИЗАЦИИ
ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ СТАРЕНИИ
(обзор литературы) 139

- Н.Ю. Тимофеева, Н.В. Бубнова, Е.С. Самакина, И.С. Стоменская,
О.Ю. Кострова, Г.Ю. Стручко, А.А. Котёлкина**
РОЛЬ ТУЧНЫХ КЛЕТОК В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ
(обзор литературы) 147

- Н.Ю. Тимофеева, Н.В. Бубнова, И.С. Стоменская,
Г.Ю. Стручко, О.Ю. Кострова**
МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ТУЧНЫХ КЛЕТОК
(обзор литературы) 160