

ISSN 2413-4864

Acta medica Eurasica

Медицинский вестник Евразии

№ 4 2022

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)

Гилязова 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 Авенирович, 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 Руستمовна, 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)

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>

А.В. БОРСУКОВ, А.О. ТАГИЛЬ

УВЕЛИЧЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА ТКАНЕВОГО И ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ВАКУУМНОЙ ТОНКОИГОЛЬНОЙ АСПИРАЦИОННОЙ БИОПСИИ ПОД КОНТРОЛЕМ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ НАВИГАЦИИ ПРИ ОЧАГОВОЙ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ключевые слова: рак щитовидной железы, вакуумная тонкоигольная аспирационная биопсия, ультразвуковая диагностика, интервенционная радиология.

Заболевания щитовидной железы занимают второе место среди эндокринной патологии, при этом рак щитовидной железы встречается наиболее часто среди эндокринных опухолей. УЗИ способствовало более частому выявлению патологии щитовидной железы и остается эффективным методом дифференциальной диагностики очаговой патологии щитовидной железы, а использование мультипараметрического УЗИ позволяет выявить злокачественный процесс на ранней стадии развития. Несмотря на появление мультипараметрического УЗИ, тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) остается «золотым» стандартом в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных изменений в щитовидной железе. Однако большой диапазон информативности, чувствительности и получение ложноотрицательного результата при использовании данного метода способствовали поиску решений модификации выполнения биопсии с повышением количества цитологического материала и снижения рисков развития осложнений. Цель исследования – определение эффективности использования v-ТАБ по сравнению с ТАБ, выполненной шприцом LUER. На базе отделения диагностических и малоинвазивных технологий Клинической больницы № 1 г. Смоленск в период с апреля по декабрь 2021 г. выполнено 48 вакуумных тонкоигольных аспирационных биопсий без применения модификации, а с января по апрель 2022 г. – 51 вакуумная тонкоигольная аспирационная биопсия с использованием модифицированной методики. Все полученные результаты проходили корреляционный анализ с результатами 273 тонкоигольных аспирационных биопсий с использованием шприца LUER объемом 20 мл³, выполненных в период с 2019 по 2021 г. Забор цитологического материала при выполнении вакуумной тонкоигольной аспирационной биопсии происходит значительно легче, поскольку при использовании вакуума разрежение отрицательного давления в шприце образуется с помощью аппарата и держится на постоянном уровне. Кроме того, при выполнении вакуумной тонкоигольной аспирационной биопсии с модификацией шприца снижалось количество теряемого цитологического материала, который в изначальном варианте впитывался в тканевую мембрану. Это особенно важно при гиперваскулярных очаговых образованиях, в результате уменьшается количество заключений Bethesda 3 с 16,6% до 5,9%. Таким образом, v-ТАБ облегчает выполнение манипуляции в связи с отсутствием необходимости выполнения аспирации с помощью поршня шприца, тем самым снижая количество неконтролируемых движений иглы во время забора цитологического материала, что влияет на диагностическую ценность исследования. За счёт высокого уровня отрицательного давления в шприце при выполнении v-ТАБ повышается количество цитологического материала, что также влияет на получение информативного заключения. Возможность выбора уровня отрицательного давления в шприце зависимости от данных мультипараметрического ультразвукового исследования позволяет индивидуализировать выполнение процедуры.

Актуальность. Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) занимают второе место среди эндокринной патологии, при этом рак щитовидной железы (РЩЖ) наиболее часто встречается среди эндокринных опухолей [8]. Распространенность РЩЖ

имеет неуклонный рост и в 2018 г. на территории Российской Федерации составляла 114,1 случая на 100 тысяч населения, что является важной медицинской и социальной проблемой [7,11]. Увеличение раннего выявления РЩЖ в первую очередь связано с развитием технологии в сфере диагностики и, в частности, применением мультипараметрического ультразвукового исследования (УЗИ) в диагностике патологий ЩЖ. Благодаря наличию ультразвуковых аппаратов в лечебных учреждениях разного уровня, от научно-исследовательских институтов до центральных районных больниц, отсутствию лучевой нагрузки и инвазивности, а также высокой информативности УЗИ является неотъемлемым методом дифференциальной диагностики. Аппараты экспертного класса, оборудованные такими современными методами, как цветовое доплеровское картирование, эластография (SWE и 2D-SWE), способствуют выявлению злокачественного процесса еще на ранней стадии его развития [14]. Однако, несмотря на все преимущества применения УЗИ, данный метод обладает и некоторыми недостатками, которые связаны в первую очередь с опытом врача, выполняющего исследование, а также с аппаратозависимостью, так как не все лечебные учреждения в регионах имеют современные аппараты экспертного класса.

Таким образом, УЗИ не является основополагающим методом для верификации очаговой патологии ЩЖ. Во многих мировых и отечественных рекомендациях указывается, что тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) является «золотым» стандартом в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных изменений ЩЖ. Функцией УЗИ является определение показаний к проведению ТАБ, а также выполнение навигации при ее выполнении [6, 10].

С целью определения стратификации риска злокачественности процесса и определения необходимости выполнения ТАБ в УЗИ ЩЖ разработана система TI-RADS. Данная система имеет множество модификаций разными радиологическими сообществами: ACR TI-RADS, EU-TIRADS, K-TIRADS и т.д. В исследовании G. Grani оценивались наиболее признанные классификации TI-RADS с целью снижения необходимости проведения ТАБ. В итоге применение стратификационных систем уменьшило бы выполнение биопсий с 17,1% до 53,4%. Согласно последним клиническим рекомендациям в Российской Федерации рекомендуется применение версии EU-TIRADS [19].

Однако, несмотря на высокую информативность (от 60 до 100%) и чувствительность (от 70 до 98%), ТАБ имеет ряд ограничений. По данным многих исследований, имеется достаточно большой диапазон как в определении чувствительности и информативности метода, так и в получении ложноотрицательных результатов, которые могут достигать 39%, что влияет на правильность постановки диагноза и дальнейшего прогноза пациента [1–3, 6, 15]. Одной из возможных причин, которые ставят на первое место, является опыт специалиста, выполняющего биопсию. Недостаточное количество цитологического материала, дислокация иглы во время выполнения биопсии являются частыми проблемами у молодых специалистов. Кроме того, неправильное приготовление цитологического материала также влияет на результат исследования [20]. Указанные причины связаны в первую очередь с компетенциями медицинского персонала, но, например, особенность морфологической структуры очагового образования влияет на качество забора цитологического материала вне зависимости от опыта специалиста.

С появлением методов компрессионной эластографии (КЭГ) и эластографии сдвиговой волной (ЭСВ) было выявлено, что чем выше жесткость очагового образования, тем выше онкологический риск. Помимо качественной оценки при КЭГ также применяется количественный коэффициент деформации – strain ratio (SR). Характеризующий отношение жесткости узла к жесткости расположенной рядом неизменной ткани ЩЖ. Пороговые значения $SR > 3,79$ имеют чувствительность 97,8%, специфичность – 85,7% [4, 9]. Данные показатели КЭГ и ЭСВ способствуют выбору зоны биопсии в очаговом образовании ЩЖ. Таким образом очаговые образования, имеющие по классификации Ueno E., (Tsukubo, 2006) эластографические признаки жесткого неоднородного очага (3-й тип) или жесткого однородного очага (4-й тип), должны быть выбраны для ТАБ в обязательном порядке [4].

Выполнение ТАБ осуществляется с помощью шприцов LUER разного объема, наиболее часто используются 10 и 20 мл³. При высокой жесткости очагового образования отрицательного давления в поршне шприца бывает недостаточно для получения нужного количества количества цитологического материала. Кроме того, сильная васкуляризация очага увеличивает количество форменных элементов крови, что дополнительно снижает информативность цитологического исследования [4, 21].

Данные показатели способствовали поиску решений индивидуализировать процесс выполнения биопсии с целью повышения информативности цитологического материала и снижения рисков развития осложнений, связанных с инвазивной манипуляцией.

Цель исследования – определение эффективности использования v-ТАБ по сравнению с ТАБ, выполненной шприцом LUER.

Материалы и методы. На базе Проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России разработан модифицированный оригинальный экспериментальный образец для выполнения вакуумной тонкоигольной аспирационной биопсии (v-ТАБ) (патент № 2757525 С1) (рис. 1) [12].

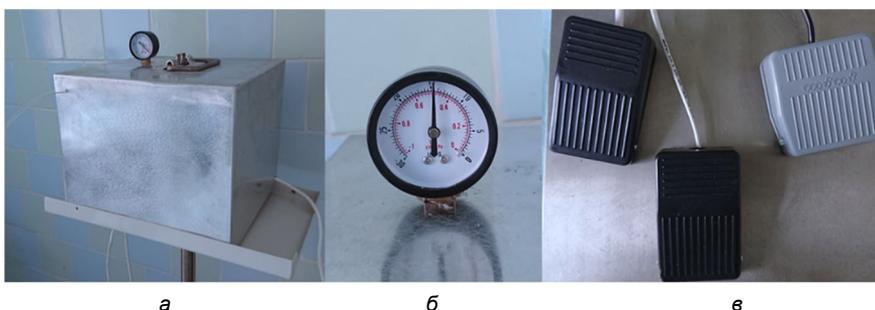


Рис. 1. Устройство для осуществления вакуумной тонкоигольной аспирационной биопсии (v-ТАБ): а – основная часть устройства; б – вакуумметр для определения уровня аспирации; в – педали управления аппаратом

Устройство состоит из вакуумного компрессора, который создает отрицательное давление от $-0,1$ до $-0,8$ bar. Компрессор соединен с металлической емкостью с помощью шлангов повышенной прочности, по которым отрицательное давление переходит через специальный переходник в шприц и иглу, где

создается высокое отрицательное давление и происходит аспирация цитологического материала. Управление устройством осуществляется с помощью ножных педалей.

Все составляющие части устройства собраны из медицинских деталей, соответствующие ГОСТ Р 15.013-2016 Национального стандарта Российской Федерации.

Основной сложностью выполнения ТАБ является создание высокого разрежения с помощью отодвигания поршня, при этом сохраняется положение иглы в зоне интереса. При выполнении v-ТАБ данная сложность исчезает, так как отрицательное давление образуется с помощью устройства и сохраняется на необходимом уровне. Кроме того, снижается травматизация щитовидной железы при выполнении биопсии жестких очаговых образований, поскольку уровень давления, создаваемого устройством, значительно выше уровня давления, образуемого шприцом, это приводит к уменьшению количества элементов крови и получению большого количества необходимого цитологического материала.

Однако в рамках практического применения был выявлен недостаток данного метода. При применении избыточного давления (свыше $-0,5$ bar) происходил выброс цитологического материала из иглы непосредственно в просвет шприца, который распространялся по стенкам поршня и впитывался разделяющей тканевой мембранной (рис. 2).

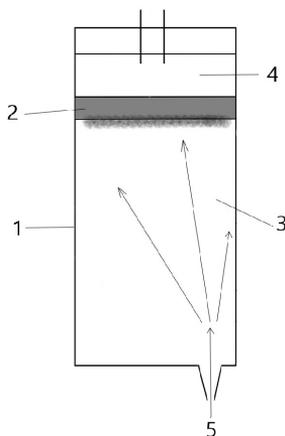


Рис. 2. Схема разброса цитологического материала при использовании высокого отрицательного давления:
1 – шприц; 2 – тканевая мембрана; 3 – стерильная зона шприца;
4 – зона забора цитологического материала; 5 – цитологический материал

В рамках данной работы был разработан способ, повышающий эффективность применения v-ТАБ (патент № 2770783) [13], суть которого заключается в следующем (рис. 3): в одноразовый шприц вставляется стерильная трубка от системы для внутривенного введения, свернутая петлей, дистальный конец трубки фиксируется в отверстии шприца, а проксимальный отдел свободно находится в стерильной зоне вакуумной аспирации шприца, затем в шприц вставляется тканевая мембрана для задержки разброса цитологического и тканевого

материала с последующим закрытием шприца переходником от аппарата для v-ТАБ с подключенным к нему шлангом, между которыми имеется стерильная зона вакуумной аспирации. Далее осуществляется пункция зоны интереса с последующей вакуумной аспирацией тканевого и цитологического материала, который попадает в дистальный отдел, а затем и в другие отделы трубки, где с учётом физического закона тяготения тканевый и цитологический материал собирается в петле трубки и до проксимального отдела трубки доходит только воздушная струя, которая свободно проходит через мембрану, а тканевый и цитологический материал остается в нижних отделах трубки в виде компактно расположенной тканевой структуры, куда постепенно стекают фрагменты тканевого материала.

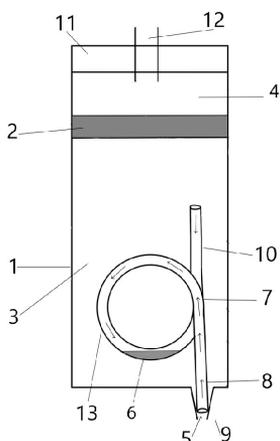


Рис. 3. Модификация шприца для выполнения v-ТАБ:

- 1 – шприц; 2 – тканевая мембрана; 3 – стерильная зона вакуумной аспирации;
- 4 – зона забора цитологического материала; 5 – забор цитологического материала;
- 6 – расположение цитологического материала в трубке; 7 – трубка;
- 8 – дистальный отдел трубки; 9 – отверстие в шприце; 10 – проксимальный отдел в трубке;
- 11 – переходник для шприца от v-ТАБ; 12 – шланг для подачи отрицательного давления;
- 13 – петля трубки

Далее пункция прекращается, переходник и мембрана снимаются, трубка расправляется с оставшимся её дистальным отделом в отверстии шприца, к проксимальному отделу присоединяется второй шприц с максимально оттянутым поршнем, происходят нажатие на поршень второго шприца с вектором движения, создающего эффект выдувания, и эвакуация содержимого внутри трубки на предметное стекло (рис. 4).

На базе отделения диагностических и малоинвазивных технологий ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» г. Смоленск в период с апреля по декабрь 2021 г. выполнено 48 v-ТАБ без применения модификации, а с января по апрель 2022 г. – 51 v-ТАБ с использованием модифицированной методики. Все полученные результаты проходили корреляционный анализ с результатами 273 ТАБ с использованием шприца LUER объемом 20 мл³, выполненных в период с 2019 по 2021 г.

Биопсию выполняли под контролем ультразвуковой навигации с помощью аппаратов SonoScape S8xp, SonoSite EDGE, TELEMED, Ангиодин СОНО фирмы БИОСС с линейным датчиком частотой 6–15 МГц по методике «Free hand»

с помощью игл G21 и шприцов 10 мл³, подключенных к устройству. Выбранный уровень вакуума составил от $-0,3$ до $-0,8$ bar, что выше уровня вакуума шприца 20 мл³ ($-0,3$ bar) более чем в 2 раза. Уровень разрежения давления зависел от данных предварительного мультипараметрического УЗИ (табл. 1).

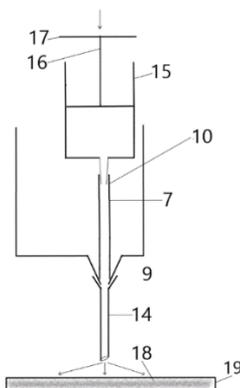


Рис. 4. Нанесение цитологического материала на предметное стекло:
7 – трубка; 9 – отверстие в шприце; 10 – проксимальный отдел трубки;
14 – игла; 15 – второй шприц; 16 – поршень второго шприца; 17 – вектор движения поршня;
18 – цитологический материал из трубки, 19 – предметное стекло

Таблица 1

**Выбор уровня разрежения
в зависимости от результатов мультипараметрического УЗИ**

Внутренняя структура по В-режиму	Кровообращение по ЦДК	Компрессионная эластография	Уровень разрежения в шприце, bar	v-ТАБ			
				без модификации		с модификацией	
				абс.	%	абс.	%
Изо- и гипоехогенная структура	Аваскулярный	Неоднородное с преобладанием мягкого компонента (тип UENO 2, SR – $1,8 \pm 0,37$)	$-0,3$	31	64,6	28	54,9
Гипоехогенная структура	Периодулярный коровок	Неоднородное с преобладанием жесткого компонента (тип UENO 3, SR – $2,6 \pm 0,85$)	$-0,5$	10	20,8	13	25,5
Выраженная гипоехогенная структура	Периодулярный/интродулярный кровоток	Жесткие узлы (тип UENO 4, SR > $3,4 \pm 0,84$)	$-0,8$	7	14,6	10	19,6

Примечание. SR – коэффициент деформации strain ratio; тип UENO – балльная система оценки очаговых образований по данным компрессионной эластографии [4].

Областью выбора были очаговые образования, размером равные или более 10 мм в диаметре, а также образования меньшего размера, если пациент входит в группу риска наличия агрессивных форм РЦЖ, к которым относятся: концентрация базального или стимулированного кальцитонина более 100 пг/мл, наличие увеличенных регионарных лимфатических узлов, облучение головы и шеи в анамнезе, паралич голосовой складки, очаговые образования, выявленные при ПЭТ, пациенты моложе 20 лет, изменение ультразвуковой структуры доброкачественных очаговых образований ЦЖ в процессе динамического наблюдения. Полученный цитологический материал наносился на 4 обезжиренных предметных

стекла и отправлялся на цитологическое исследование. Все заключения интерпретировались согласно классификации Bethesda 2017 [17, 18].

Результаты исследования. При проведении v-ТАБ было выявлено 1 осложнение в виде подкапсульной гематомы, что составило 1,01% в обеих группах пациентов и не отклоняется от общей мировой статистики.

По гендерному составу среди всех групп пациентов преобладал женский пол 72,1% ($n = 71$). Средний возраст составил $59 \pm 5,5$ года. Большая часть пациентов проходила исследование впервые, при этом 35,4% пациентов ($n = 35$) проводилась биопсия повторно в связи с изменением ультразвуковой структуры очаговых образований ЩЖ, выявленных в процессе динамического наблюдения (повышение категории TI-RADS до 4 и выше). Все пациенты проходили систематическое наблюдение у клинических специалистов (эндокринологов, хирургов, онкологов), а также предварительно им проводилось УЗИ ЩЖ с последующим направлением к специалисту для решения вопроса о необходимости проведения биопсии. Полученные результаты приведены в табл. 2.

Таблица 2

Корреляционный анализ цитологических заключений по классификации Bethesda 2017 после проведения ТАБ, v-ТАБ без модификации и v-ТАБ с модификацией

Категория	ТАБ		v-ТАБ			
	абс.	%	без модификации		с модификацией	
			абс.	%	абс.	%
Bethesda 1	29	10,6	3	6,3	2	3,9
Bethesda 2	197	72,2	29	60,4	35	68,7
Bethesda 3	31	11,6	8	16,6	3	5,9
Bethesda 4	12	4,5	7	14,6	9	17,6
Bethesda 5	3	1,1	1	2,1	2	3,9

Основным достоинством v-ТАБ перед ТАБ является облегчение процедуры забора цитологического материала за счёт создания вакуума в шприце с помощью устройства. Это, в свою очередь, дает возможность выполнения ультразвуковой навигации и забора клеточного материала одновременно одним специалистом, что исключает случайную дислокацию иглы из зоны интереса во время биопсии, снижает риск развития осложнений (перфорация крупных сосудов, трахеи) и сокращает время проведения манипуляции, что уменьшает дискомфорт для пациента. Кроме того, при выполнении v-ТАБ с модификацией шприца снизилось количество теряемого цитологического материала, который в изначальном варианте впитывался в тканевую мембрану, это особенно важно при гиперваскулярных очаговых образованиях. В результате уменьшается количество заключений атипии неопределенного значения (Bethesda 3) с 16,6% до 5,9%. Применение компрессионной эластографии способствует выбору зоны интереса в очаговом образовании, а использование ЦДК позволяет избегать гиперваскулярных участков, что снижает количество форменных элементов крови в цитологическом материале, а также уменьшает травматизацию щитовидной железы.

Обсуждение. По данным клинических рекомендаций по дифференцированному РЦЖ 2020 г. ТАБ ЩЖ является методом дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных изменений очагов ЩЖ. По данным многочисленных исследований чувствительность ТАБ в выявлении рака составляет 70–98% (в среднем около 80%), а специфичность – 70–100%

(в среднем 92%). В некоторых случаях цитологическое исследование не является окончательным (так называемые промежуточные, неопределенные или подозрительные на злокачественные аспираты) [1, 19]. При сравнении корреляции ТАБ с гистопатологическими заключениями в исследовании E. Machała, J. Sopiński, I. Iavorska et al. указываются результаты анализа 1262 пациентов, которым после ТАБ очаговых образований щитовидной железы было проведено хирургическое лечение с последующим гистологическим исследованием. Частота ложноположительных результатов составила 1,95%, а ложноотрицательных – 39,72%. Получение данных результатов авторы связывают с несколькими причинами. Одной из наиболее важных является опыт врача, выполняющего биопсию, а также нарушение приготовления цитологического материала [16, 20].

Еще одной сложностью в своевременности выявления онкологического процесса являются пациенты с многоузловым зобом, поскольку наличие большого количества очаговых образований в ЩЖ затрудняет выбор зоны интереса, а также определения трассы проведения иглы во время ТАБ. В исследовании P. Gandolfi et al. указывается, что многоузловой зоб нельзя рассматривать как признак вероятного доброкачественного течения заболевания. Ретроспективный анализ историй болезни 81 пациента, которые прошли хирургическое лечение по поводу многоузлового зоба, подтверждает, что у 13,7% пациентов при гистологическом исследовании послеоперационного материала выявлено наличие карциномы, что затрудняло раннюю диагностику рака щитовидной железы [17].

Для снижения процента ложноположительных, ложноотрицательных и неинформативных результатов ТАБ имеются разработки модифицирования методики забора клеточного материала с помощью вакуума. Данные разработки нашли свое применение при биопсии очаговых образований молочной железы. Использование биопсии со вспомогательным вакуумом позволяет при однократном его введении получать больший объем тканей, что существенно повышает качество диагностики. Данная методика дает возможность избежать хирургических вмешательств у 63–71% женщин с категориями BI-RADS 3,4 [7].

Применение v-ТАБ в отношении ЩЖ имеет ряд преимуществ по сравнению с ТАБ: снижается погрешность дислокации иглы в время забора цитологического материала, тем самым уменьшается травматизация паренхимы щитовидной железы, что ведет к меньшему забору элементов крови; имеется возможность постоянного визуального контроля биопсии и одновременного ее выполнения одним специалистом.

Выводы. 1. v-ТАБ облегчает выполнение манипуляции в связи с отсутствием необходимости выполнения аспирации с помощью поршня шприца, тем самым снижая количество неконтролируемых движений иглы во время забора цитологического материала, что влияет на диагностическую ценность исследования.

2. За счёт высокого уровня отрицательного давления при выполнении v-ТАБ повышается количество получаемого цитологического материала, что также влияет на получение информативного заключения.

3. Возможность выбора уровня отрицательного давления в зависимости от данных мультипараметрического ультразвукового исследования позволяет индивидуализировать выполнение процедуры.

4. Применение модификации в виде изоляции цитологического материала в шприце снижает потерю цитологического материала и повышает эффективность выполнения методики.

Литература

1. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э. Современные аспекты диагностики узлового зоба // Эндокринная хирургия. 2014. № 3. С. 5–13. DOI: 10.14341/serg201435-13.
2. Борсуков А.В., Шолохов В.Н. Малоинвазивные технологии под ультразвуковой навигацией в современной клинической практике. Практическое руководство. Смоленск, 2009. 220 с.
3. Борсуков А.В. Анализ американской и европейской версии TI-RADS-2017: возможности воспроизводимости в кабинете ультразвуковой диагностики // Вестник новых медицинских технологий. 2019. Т. 26, № 2. С. 25–28. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16388.
4. Борсуков А.В., Амосов В.И., Бусько Е.А. Ультразвуковая эластография: как делать правильно. Смоленск, 2018. 120 с.
5. Воробьев С.Л. Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. СПб.: Коста, 2014. 104 с.
6. Дифференцированный рак щитовидной железы / Д.Г. Бельцевич, А.М. Мудунов, В.Э. Ванушко и др. // Современная онкология. 2020. Т. 22, № 4. С. 10–15. DOI: 10.26442/18151434-2020.4.200507.
7. Интервенционная радиология в онкологии: Национальное руководство: в 3 т. / под ред. Б.И. Долгушина. М.: Видар-М, 2022. 783 с.
8. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М.: ФИАН, 2019. 236 с.
9. Классификация TI-RADS в оценке степени злокачественности узлов щитовидной железы / Е.П. Фисенко, Ю.П. Сыч, Н.В. Заболотская и др. М.: СТРОМ, 2020. 49 с.
10. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению (много)узлового зоба у взрослых / Д.Г. Бельцевич, В.Э. Ванушко, Г.А. Мельниченко и др. // Эндокринная хирургия, 2015. Т. 9, № 3. С. 7–14. DOI: 10.14341/serg2015115-21.
11. Новикова А.А. Экологические аспекты заболевания раком щитовидной железы в смоленской области, проблемы диагностики и лечения (1986–2016) // Смоленский медицинский альманах. 2018. № 4. С. 51–55.
12. Пат. 2757525 РФ, МПК А61В 10/02. Устройство для осуществления вакуумной тонкоигольной аспирационной биопсии под ультразвуковым визуальным контролем / Тагиль А.О., Борсуков А.В.; заявитель и патентообладатель. Смол. Гос. Ун-т. № 2020137115; заявл. 10.11.2020; опубл. 18.10.2021, Бюл. № 29. 8 с.
13. Пат. 2770783 РФ, МПК А61В 10/02. Способ увеличения количества тканевого и цитологического материала при вакуумной аспирационной биопсии / Борсуков А.В., Тагиль А.О.; заявитель и патентообладатель. Смол. Гос. Ун-т. № 2021123965; заявл. 11.08.2021; опубл. 21.04.2022, Бюл. № 12. 10 с.
14. Тимофеева Л.А. Дифференциальная диагностика узловых новообразований щитовидной железы: мультипараметрическое ультразвуковое исследование в парадигме стратификационных рисков: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2019. 342 с.
15. Эндокринология. Российские клинические рекомендации / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Ф.М. Абдулхабирова и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 592 с.
16. Brito J.P., Yarur A.J., Prokop L.J. et al. Prevalence of thyroid cancer in multinodular goiter versus single nodule: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*, 2013, vol. 23, no. 4, pp. 449–455.
17. Cibas E.S., Ali S.Z. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Journal of the American Society of Cytopathology*, 2017, vol. 6, pp. 217–222. DOI: 10.1016/j.jasc.2017.09.002.
18. Gandolfi P.P., Frisina A., Raffa M. et al. The incidence of thyroid carcinoma in multinodular goiter: retrospective analysis. *Acta Biomed.*, 2004, vol. 75, no. 2, pp. 114–117.
19. Grani G., Lamartina L., Ascoli V. et al. Reducing the number of unnecessary thyroid biopsies while improving diagnostic accuracy: toward the “right” TIRADS. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2019, vol. 104, no. 1, pp. 95–102.
20. Machala E., Sopiński J., Iavorska I. et al. Correlation of fine needle aspiration cytology of thyroid gland with histopathological results. *Polish Journal of Surgery*, 2018, vol. 104, no. 1, pp. 13–19.
21. Russ G., Bonnema S.J., Erdogan et al. European Thyroid Association guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules in adults: the EU-TIRADS. *European thyroid journal*, 2017, vol. 6, no. 5, pp. 225–237.

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>).

ТАГИЛЬ АНТОН ОЛЕГОВИЧ – младший научный сотрудник Проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии», Смоленский государственный медицинский университет, России, Смоленск (anton.tagii95@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6400-8405>).

Alexey V. BORSUKOV, Anton O. TAGIL

AN INCREASE IN THE AMOUNT OF TISSUE AND CYTOLOGICAL MATERIAL WHEN PERFORMING VACUUM FINE NEEDLE ASPIRATION BIOPSY UNDER THE CONTROL OF ULTRASOUND NAVIGATION IN FOCAL THYROID PATHOLOGY

Key words: thyroid cancer, vacuum fine needle aspiration biopsy, ultrasound diagnostics, interventional radiology.

Thyroid diseases rank the second among endocrine pathology, at this, thyroid cancer is the most common among endocrine tumors. Ultrasound examination has contributed to more frequent detection of thyroid pathology and remains an effective method for the differential diagnosis of focal thyroid pathology, and the use of multiparametric ultrasound makes it possible to identify a malignant process at its early stage of development. Despite the introduction of multiparametric ultrasound, fine needle aspiration biopsy remains the "gold" standard in the differential diagnosis of benign and malignant changes in the thyroid gland. However, a large range of informative value, sensitivity and obtaining a false negative result when using this method promoted the search of solutions for modifying biopsy performing with an increase in the amount of cytological material and reducing the risks of complications. The purpose of the study is to determine the effectiveness of using v-FNAB compared to the FNAB performed with a LUER syringe. On the basis of diagnostic and minimally invasive technologies department at Clinical Hospital No. 1 of the town of Smolensk in the period from April to December 2021, 48 vacuum fine needle aspiration biopsies were performed without using modifications, and from January to April 2022, 51 vacuum fine needle aspiration biopsies were performed using a modified technique. All the results obtained were correlated with the results of 273 fine needle aspiration biopsies using a 20 ml³ LUER syringe performed in the period from 2019 to 2021. Sampling of cytological material when performing vacuum fine needle aspiration biopsy is much easier, since when using a vacuum, a negative pressure vacuum in the syringe is formed with the help of the apparatus and is maintained at a constant level. In addition, when performing a vacuum fine needle aspiration biopsy with a modified syringe, there was a decrease in the amount of cytological material lost, which in the original version was absorbed into the tissue membrane. This is especially important in hypervascular focal formations, as a result, the number of Bethesda 3 conclusions decreases from 16.6% to 5.9%. Thus, v-FNAB facilitates performing the manipulation due to no need to perform aspiration using a syringe piston, thereby reducing the number of uncontrolled needle movements during sampling the cytological material, which affects the diagnostic value of the examination. Due to the high level of negative pressure when performing v-FNAB, the amount of cytological material obtained increases, which also affects obtaining an informative conclusion. The ability to select the level of negative pressure in the syringe depending on the data of multiparametric ultrasound examination makes it possible to individualize the procedure.

References

1. Bel'tsevich D.G., Vanushko V.E. *Sovremennye aspekty diagnostiki uzlovogo zoba* [Modern aspects of diagnosis of nodular goiter]. *Endokrinnaya khirurgiya*, 2014, no. 3, pp. 5–13. DOI: 10.14341/serg201435-13.
2. Borsukov A.V., Sholokhov V.N. *Prakticheskoe rukovodstvo. Maloinvazivnye tekhnologii pod ul'trazvukovoi navigatsiei v sovremennoi klinicheskoi praktike* [Minimally invasive technologies under ultrasound navigation in modern clinical practice]. Smolensk, 2009, 220 p.
3. Borsukov A.V. *Analiz amerikanskoi i evropeiskoi versii TI-RADS-2017: vozmozhnosti vosproizvodimosti v kabinetakh ul'trazvukovoi diagnostiki* [Analysis of the American and European versions of THIRADS-2017: reproducibility possibilities in the ultrasound diagnostics room]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii*, 2019, vol. 26, no. 2, pp. 25–28. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16388.
4. Borsukov A. V., Amosov V.I., Bus'ko E.A. *Ul'trazvukovaya elastografiya: kak delat' pravil'no* [Ultrasound elastography: how to do it right]. Smolensk, 2018, 120 p.
5. Vorob'ev S.L. *Morfologicheskaya diagnostika zabolevanii shchitovidnoi zhelezy* [Morphological diagnosis of thyroid diseases]. St. Petersburg, Kosta, Publ., 2014, 104 p.
6. Bel'tsevich D.G., Mudunov A.M., Vanushko V.E. et al. *Differentsirovannyi rak shchitovidnoi zhelezy* [Differentiated thyroid cancer]. *Sovremennaya onkologiya*, 2020, vol. 22, no. 4, pp. 10–15. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200507.
7. Dolgushin B.I., ed. *Interventsionnaya radiologiya v onkologii: Natsional'noe rukovodstvo: v 3 t.* [Interventional radiology in oncology: National guidelines. 3 vols]. Moscow, Vidar-M Publ., 2022, 783 p.
8. Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. *Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2018 godu* [The state of oncological care to the population of Russia in 2018]. Moscow, FIAN, Publ., 2019, 236 p.

9. Fisenko E. P., Sych Yu.P., Zabolotskaya N.V. et al. *Klassifikatsiya TI-RADS v otsenke stepeni zlokachestvennosti uzlov shchitovidnoi zhelezy* [Classification of TIRADS in assessing the degree of malignancy of thyroid nodes]. Moscow, STROM Publ., 2020, 49 p.
10. Bell'tsevich D.G., Vanushko V.E., Mel'nichenko G.A., Rumyantsev P.O., Fadeev V.V. *Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi assotsiatsii endokrinologov po diagnostike i lecheniyu (mnogo)uzlovogo zoba u vzroslykh* [Clinical recommendations of the Russian Association of Endocrinologists for the diagnosis and treatment of (many)nodular goiter in adults]. *Endokrinnaya khirurgiya*, 2015, vol. 9, no. 3. pp. 7–14. DOI: 10.14341/serg2015115-21.
11. Novikova A.A. *Ekologicheskie aspekty zabolevaniya rakom shchitovidnoi zhelezy v smolenskoj oblasti, problemy diagnostiki i lecheniya (1986–2016)* Environmental aspects of thyroid cancer in the Smolensk region, problems of diagnosis and treatment (1986–2016)]. *Smolenskii meditsinskii al'manakh*, 2018, no. 4, pp. 51–55.
12. Tagil' A.O., Borsukov A.V. *Ustroistvo dlya osushchestvleniya vakuumnoi tonko-igol'noi aspiratsionnoi biopsii pod ul'trazvukovym vizual'nym kontrolem* [Device for performing vacuum fine needle aspiration biopsy under ultrasound visual control]. Patent RF, 2757525, 2020.
13. Borsukov A.V., Tagil' A.O. *Sposob uvelicheniya kolichestva tkanevogo i tsitologicheskogo materiala pri vakuumnoi aspiratsionnoi biopsii* [Method of increasing the amount of tissue and cytological material during vacuum aspiration biopsy]. Patent RF, no. 2770783 RF, 2022.
14. Timofeeva L.A. *Differentsial'naya diagnostika uzlovykh novoobrazovaniy shchitovidnoi zhelezy: mul'tiparametricheskoe ul'trazvukovoe issledovanie v paradigme stratifikatsionnykh riskov* [Differential diagnosis of nodular neoplasms of the thyroid gland: multiparametric ultrasound examination in the paradigm of stratification risks. Doct. Diss.]. Moscow, 2019, 342 p.
15. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Abdulkhabirova F.M. et al. *Endokrinologiya. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii* [Endocrinology. Russian clinical guidelines]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2016, 592 p.
16. Brito J.P., Yarur A.J., Prokop L.J. et al. Prevalence of thyroid cancer in multinodular goiter versus single nodule: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*, 2013, vol. 23, no. 4, pp. 449–455.
17. Cibas E.S., Ali S.Z. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Journal of the American Society of Cytopathology*, 2017, vol. 6, pp. 217–222. DOI: 10.1016/j.jasc.2017.09.002.
18. Gandolfi P.P., Frisina A., Raffa M. et al. The incidence of thyroid carcinoma in multinodular goiter: retrospective analysis. *Acta Biomed.*, 2004, vol. 75, no. 2, pp. 114–117.
19. Grani G., Lamartina L., Ascoli V. et al. Reducing the number of unnecessary thyroid biopsies while improving diagnostic accuracy: toward the "right" TIRADS. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2019, vol. 104, no. 1, pp. 95–102.
20. Machała E., Sopiński J., Iavorska I. et al. Correlation of fine needle aspiration cytology of thyroid gland with histopathological results. *Polish Journal of Surgery*, 2018, vol. 104, no. 1, pp. 13–19.
21. Russ G., Bonnema S.J., Erdogan et al. European Thyroid Association guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules in adults: the EU-TIRADS. *European thyroid journal*, 2017, vol. 6, no. 5, pp. 225–237.

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>).

ANTON O. TAGIL – Junior Scientist, Fundamental Research Laboratory «Diagnostic Researches and Minimally Invasive Technologies», Smolensk State Medical University, Russia, Smolensk (anton.tagil95@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6400-8405>).

Формат цитирования: Борсуков А.В., Тагиль А.О. Увеличение количества тканевого и цитологического материала при проведении вакуумной тонкоигольной аспирационной биопсии под контролем ультразвуковой навигации при очаговой патологии щитовидной железы [Электронный ресурс] // *Acta medica Eurasica*. – 2022. – № 4. – С. 1–11. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2022/4/1>. DOI: 10.47026/2413-4864-2022-4-1-11.

УДК 616.36-003.826
ББК 54.135

Д.Ю. ВЕНИДИКТОВА, А.В. БОРСУКОВ

К ВОПРОСУ О БИОПСИИ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Ключевые слова: биопсия, референтный метод, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени.

Целью работы явилась оценка возможности замены биопсии печени другими методами исследования у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени. Все пациенты были обследованы по единому диагностическому алгоритму, состоящему из четырех этапов: физикальный, лабораторный, инструментальный (с использованием неинвазивной биоимпедансометрии, мультипараметрического ультразвукового исследования, двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в режиме «Все тело», компьютерной и магнитно-резонансной томографии), гистологический (оценка микропрепаратов печени по шкале SAF). Пациенты были разделены на три группы с учетом результатов гистологического исследования биоптатов по шкале SAF: 1-я группа – пациенты со стеатозом печени без признаков воспаления, фиброза ($n = 56, 53,9\%$); 2-я группа – пациенты со стеатогепатитом и клинически незначимым фиброзом печени F0-F1 ($n = 30, 28,8\%$); 3-я группа – пациенты со стеатогепатитом и клинически значимым фиброзом печени F2-F3 ($n = 16, 15,4\%$). Корреляция данных гистологического исследования биоптатов печени высокая с данными ультразвуковой количественной стеатометрии печени – $r = 0,95$ (для стеатоза печени S1), $r = 0,84$ (для стеатоза печени S2), $r = 0,91$ (для стеатоза печени S3); ультразвуковой эластографии сдвиговой волной – $r = 0,84$ (для клинически незначимого фиброза печени F0-F1), $r = 0,88$ (для клинически значимого фиброза печени F2-F3). Данные, полученные с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в режиме «Все тело» количественно отражают состояние метаболического статуса пациента, могут быть оценены в динамике за счет низкой лучевой нагрузки. Таким образом, диагностический комплекс, состоящий из оценки уровня печеночных трансаминаз, мультипараметрического ультразвукового исследования и двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в режиме «Все тело», оптимален для исследования пациентов, имеющих противопоказания к проведению биопсии печени или категорически отказывающихся от этого исследования. В случае согласия пациента, отсутствия противопоказаний, а также при наличии ряда диффузных заболеваний печени гистологическое исследование рекомендовано для выявления и детальной оценки дистрофических, воспалительных, склеротических, регенераторных процессов.

Актуальность. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) – термин, предложенный в качестве замены термина неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в 2020 г. на основании международного экспертного консенсусного заявления с целью акцентирования внимания клиницистов на системности и многофакторности патогенеза изменения паренхимы печени [7, 23, 24, 26]. Так, НАЖБП обнаруживается у 37,3% пациентов, обращающихся за амбулаторной помощью, при этом у 90% пациентов с НАЖБП выявляется как минимум один компонент метаболического синдрома, у 30% – все критерии диагностики метаболического синдрома [2, 8, 10, 12, 14]. Проблема диагностики МАЗБП актуальна на современном этапе развития медицины. Важность своевременного выявления, определения формы и адекватной оценки выраженности патологического процесса в печени не вызывает сомнений: она необходима для установления стадии заболевания, прогноза с учетом

возможных осложнений и своевременной коррекции тактики лечения пациентов с факторами риска.

Основными критериями выбора метода диагностики остаются высокая информативность, широкая доступность, низкая потенциальная опасность, адекватное соотношение «цена – эффективность» с учетом чувствительности и специфичности метода [1, 3, 6, 7, 13, 21]. Биопсия печени с последующим гистологическим исследованием микропрепаратов, по мнению многих авторов, остается «золотым стандартом» диагностики диффузных изменений печени в целом и МАЖБП в частности [7, 9, 17, 28, 30], а другие клиничко-лабораторно-инструментальные диагностические методы исследования не всегда в полном объеме дают характеристику патологических изменений, что ведет к снижению вероятности назначения корректного лечения. Несмотря на высокую информативность, биопсия печени имеет ряд противопоказаний (относительных и абсолютных) и ограничений, как пациенто-, так и операторозависимых [25]. Более 40% пациентов при впервые обнаруженной НАЖБП рекомендована биопсия печени с последующим гистологическим исследованием (рис. 1), однако большинство пациентов из группы риска отказываются от проведения данной манипуляции даже после мотивирующей беседы с лечащим врачом (рис. 2).

При этом постановка корректного диагноза зависит не только от врача, выполняющего манипуляцию, но и от квалификации патоморфолога, проводящего патогистологическое исследование. В связи с этим активно ведутся исследования, посвященные созданию и поиску новых диагностических технологий, которые могли бы выступать в качестве референтных методик у пациентов, проведение биопсии печени у которых затруднительно по ряду причин (табл. 1).

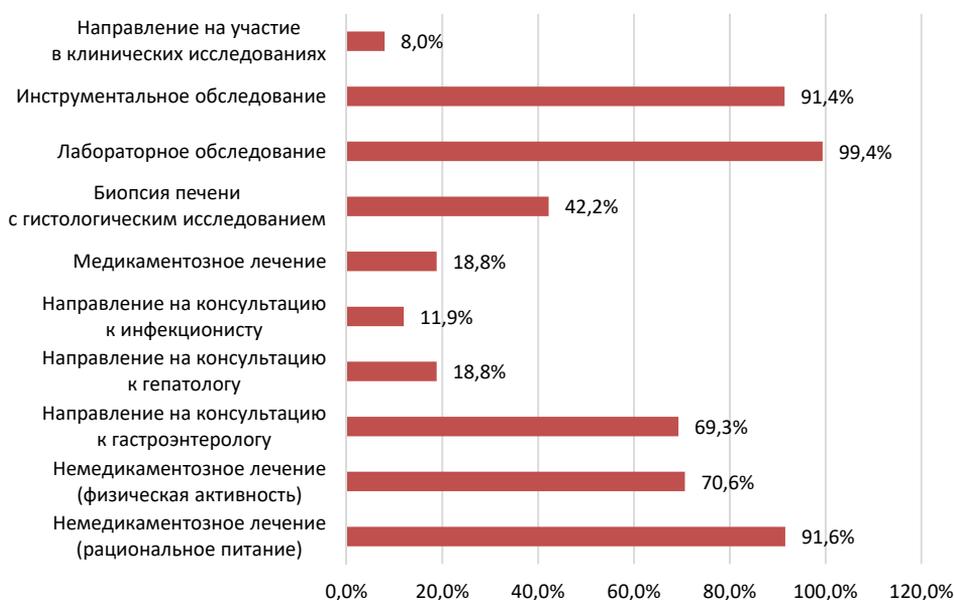


Рис. 1. Распределение пациентов ($n = 654$) (2014–2021 гг.) с учетом первичных рекомендаций врача-терапевта (врача общей практики/врача приемного отделения) относительно впервые выявленной неалкогольной жировой болезни печени

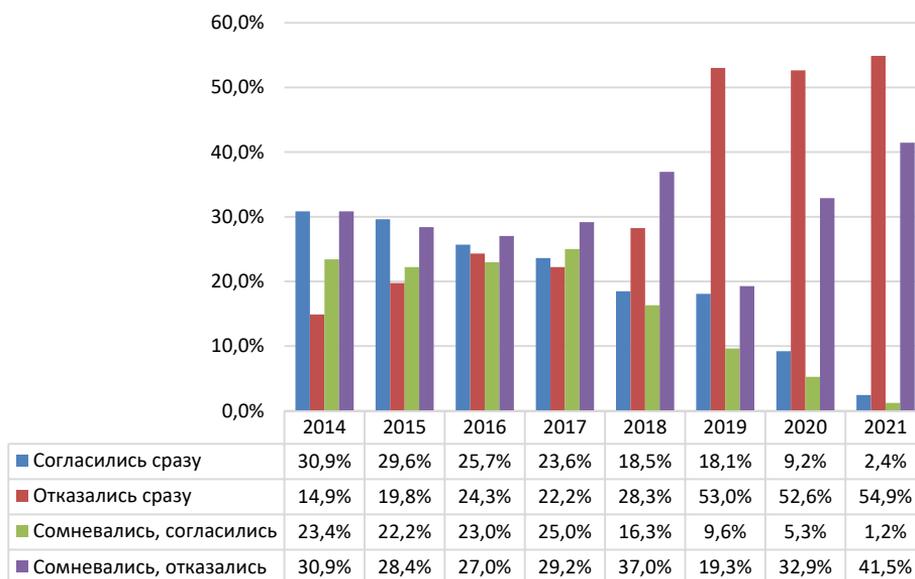


Рис. 2. Результаты опроса пациентов ($n = 654$) многопрофильного стационара (2014–2021 г.) об их готовности к проведению биопсии печени с целью верификации метаболически ассоциированной жировой болезни печени

Таблица 1

Противопоказания к проведению биопсии печени

Относительные	Абсолютные
асцит, морбидное ожирение, предполагаемая гемангиома печени или другие сосудистые опухоли, подозрение на эхинококкоз, амилоидоз, синдром портальной гипертензии, гипербилирубинемия, хроническая сердечная недостаточность IIA, IIB	невозможность установления полноценного контакта с пациентом, отсутствие добровольного информированного согласия на проведение малоинвазивной процедуры, тенденция к повышенной кровоточивости: протромбиновое время более 4 с контрольного, МНО > 1,5, количество тромбоцитов < 56 000/мл, невозможность переливания крови, экстрапеченочная билиарная обструкция, инфекция правой плевральной полости и/или области ниже правой половины диафрагмы

Таким образом, проведение биопсии печени в большинстве случаев затрудняет как наличие противопоказаний, так и низкая комплаентность пациентов с МАЖБП на стадии стеатоза и стеатогепатита, в большинстве случаев никак не проявляющей себя клинически, в связи с чем остро встает вопрос о необходимости поиска дополнительной методики или комплекса методов, которые позволили бы без ущерба для состояния пациента с МАЖБП с высокой точностью определить стадию заболевания, а также в оптимальном случае количественно оценить выраженность стеатоза печени с целью возможности осуществления профилактических действий и прогноза дальнейшего течения патологии и развития осложнений [4, 5, 15, 16, 18–22, 27, 29–32].

Цель исследования – оценить возможность равноценной замены биопсии печени другими методами исследования у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени.

Материалы и методы исследования. На базе Проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, а также на базе ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» города Смоленск в период 2017–2021 гг. (в течение 5 лет) было проведено исследование, в котором приняли участие 104 пациента многопрофильного стационара (гастроэнтерологического, кардиологического, пульмонологического, инфекционного, хирургического отделений), из них 56 женщин (53,84%), 48 мужчин (46,15%) в возрасте от 18 до 64 лет, средний возраст 39 лет (стандартная ошибка 1,34). Критерии включения и невключения в исследование, а также критерии исключения из исследования представлены в табл. 2.

Таблица 2

Критерии включения, невключения, исключения

Критерии включения	Критерии невключения	Критерии исключения
возраст старше 18 лет, способность самостоятельно подписать информированное согласие, окружность талии >80 см у женщин и >94 см у мужчин [8], наличие не менее 2 дополнительных критериев метаболического синдрома [8], согласие на проведение биопсии печени с последующим гистологическим исследованием, согласие на проведение дополнительного клинико-лабораторно-инструментального обследования согласно дизайну исследования	неспособность пациента пройти адекватную подготовку к клинико-лабораторно-инструментальному обследованию (в том числе голодать на протяжении 4–10 ч), употребление алкоголя выше установленной нормы (>2 баллов по опроснику CAGE), установленный диагноз токсического/вирусного гепатита, цирроза печени, ХСН IIБ ФК III-IV (NYHA), активные инфекции, требующие парентерального лечения, желудочно-кишечное кровотечение, беременность	отказ от проведения биопсии печени после подписания информированного согласия, острое состояние со стороны дыхательной, нервной, сердечно-сосудистой, мочеполовой систем, затрудняющее проведение биопсии печени, собственное желание пациента быть исключенным из исследования, наступление беременности в период исследования

Все пациенты были обследованы по единому диагностическому алгоритму (в течение 30 дней от момента подписания информированного согласия), состоящему из 4 этапов. Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом.

1 этап – $n = 104$ (физикальный): антропометрия (измерение роста, см, массы, кг, определение индекса массы тела, m^2/kg), измерение толщины жировой складки на передней брюшной стенке, см, окружности талии, см, окружности бедер, см), измерение артериального давления, мм рт. ст.

2 этап – $n = 104$ (лабораторный): общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, липидограмма, выявление нарушения толерантности к глюкозе, нарушенной гликемии натощак, оценка неинвазивных тестов (индекс ожирения печени – fatty liver index (FLI), шкала фиброза при МАЖБП – MAFLD fibrosis score (MFS), индекс фиброза-4 – fibrosis 4 (FIB-4)).

3 этап – $n = 104$ (инструментальный): неинвазивная биоимпедансометрия, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия в режиме «Все тело» (при проведении двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в режиме «Все тело» оценивали следующие показатели: общую массу тела, кг, индекс массы тела, kg/m^2 , индекс массы жира, kg/m^2 , скорость метаболизма, ккал/день, общее количество жировой ткани, %, процентное соотношение жира в андройдной и гиноидной областях, площадь висцеральной и подкожной жировой ткани, cm^2 , их массу, кг, объем, cm^3 , соотношение ПКЖ (структуру абдоминального ожирения)),

ультразвуковая диагностика висцерального ожирения, ультразвуковое исследование печени (В-режим, гепаторенальный индекс, цветное доплеровское картирование, количественная стеатометрия с определением коэффициента затухания ультразвуковой волны (КЗУВ), дБ/см, эластография сдвиговой волной с определением жесткости (модуля упругости) паренхимы печени, кПа).

У части пациентов был проведен анализ компьютерных томограмм органов брюшной полости и органов грудной клетки с захватом печени в зону исследования, магнитно-резонансных томограмм органов брюшной полости ($n = 71$, 68,3% и $n = 32$, 30,7%, соответственно) – исследования проводились по назначению лечащего врача с целью уточняющей диагностики основного заболевания (оценивались признаки наличия стеатоза/цирроза печени, висцерального ожирения).

4 этап – $n = 104$ (биопсия печени): трепанобиопсия печени под ультразвуковым контролем (с использованием биопсийного пистолета и игл G22–G25) с последующим гистологическим исследованием микропрепаратов печени по шкале SAF – steatosis, activity and fibrosis (26,9% пациентов согласились на проведение манипуляции только после длительной мотивирующей беседы с врачом-исследователем, отмечен низкий уровень комплаентности). Гистологические срезы были окрашены гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону. При микроскопическом исследовании биоптатов оценивались дистрофические, воспалительные, некротические и склеротические изменения печени.

Всем пациентам, давшим согласие на проведение биопсии печени в начале исследования ($n = 104$), был предложен повтор манипуляции в динамике через 12 месяцев. Число согласных значительно снизилось ($n = 9$), причины отказа представлены на рис. 3.



Рис. 3. Причины отказа пациентов ($n = 95$), участвующих в исследовании, от повторного проведения биопсии печени с целью верификации метаболически ассоциированной жировой болезни печени

Для исключения у пациентов, принимающих участие в исследовании, аутоиммунного гепатита, первичного билиарного цирроза печени, а также холестатического гепатита (состояний, при которых гистологическое исследование микропрепаратов печени является незаменимым), проводился междисциплинарный клинический консилиум с участием врача-гепатолога.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программ Microsoft Office Excel 2017. Производилось вычисление количественных

значений в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). Для признаков, не подчиняющихся закону нормального распределения, вычислялись медиана; минимальные и максимальные, средние значения и стандартное отклонение. Статистическую значимость исследуемых параметров оценивали по критерию Стьюдента, (различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$). Вычисление коэффициента корреляции с расчетом степени корреляционной связи с абсолютным значением $r = 1$ проводилось в рамках корреляционного анализа (исследуемых методов и признаков) [11].

Результаты исследования и их обсуждение. Пациенты, принимающие участие в исследовании, были разделены на три группы с учетом результатов гистологического исследования биоптатов печени по шкале SAF (рис. 4): 1-я группа – пациенты со стеатозом печени без признаков воспаления, фиброза ($n = 56, 53,9\%$); 2-я группа – пациенты со стеатогепатитом и клинически незначимым фиброзом печени F0-F1 ($n = 30, 28,8\%$); 3-я группа – пациенты со стеатогепатитом и клинически значимым фиброзом печени F2-F3 ($n = 16, 15,4\%$). У 2 пациентов (1,9%) по данным гистологического исследования биоптата печени был обнаружен цирроз печени (ранее не установленный), в связи с малым количеством пациентов в этой группе анализ данных не включен в формирование выводов. Стеатоз печени был обнаружен у 102 пациентов (98%): S1 (минимально выраженный стеатоз) у 64 пациентов (62,7%), S2 (умеренно выраженный стеатоз) – у 26 (25,5%), S3 (максимально выраженный стеатоз) – у 12 пациентов (11,8%).

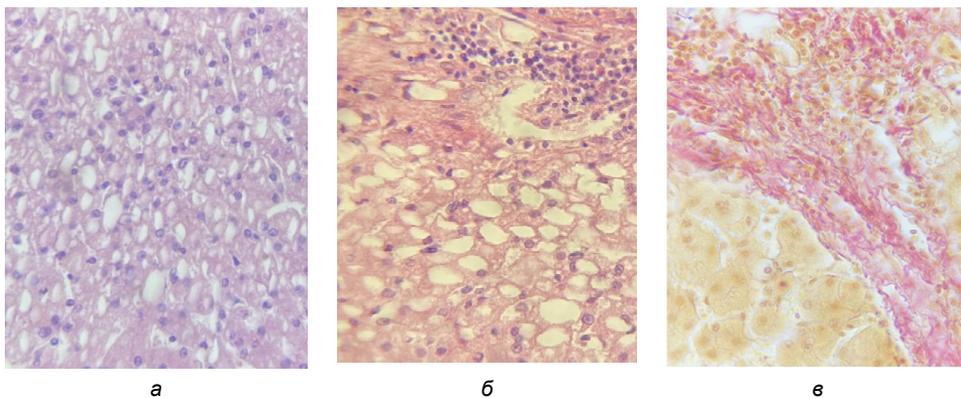


Рис. 4. Микропрепараты печени:

а – пациента 1-й группы (окраска гематоксилин-эозином, ув. $\times 40$, структура печени сохранена, гепатоциты крупные, содержат в цитоплазме оптически пустые вакуоли, ядро оттеснено к периферии, по периферии печеночных долек определяются крупные жировые вакуоли, портальные тракты не расширены);

б – пациента 2-й группы (окраска гематоксилин-эозин, ув. $\times 40$, структура печени сохранена, гепатоциты в состоянии баллонной и гидропической дистрофии, портальные тракты утолщены, склерозированы, инфильтрированы лимфоцитами, гистиоцитами, плазмócитами с примесью сегментоядерных лейкоцитов);

в – пациента 3-й группы (окраска по Ван Гизону, ув. $\times 40$, структура печени нарушена, гепатоциты преимущественно крупных размеров, подверженные белковой (гидропической) и жировой дистрофии. Встречаются двухъядерные, а также многоядерные гепатоциты, участки паренхимы разделены широкими полями соединительной ткани, в соединительнотканых полях массивная инфильтрация лимфоцитами, плазмócитами, макрофагами. Участки паренхимы разделены широкими полями соединительной ткани, мостовидный фиброз)

По данным физикального метода обследования у всех пациентов ($n = 104$) подтверждено наличие метаболического синдрома (обязательное наличие 1 основного критерия и, как минимум, 2 дополнительных критерия).

При анализе показателей печеночных трансаминаз у пациентов, принимающих участие в исследовании, получены следующие результаты (рис. 5).

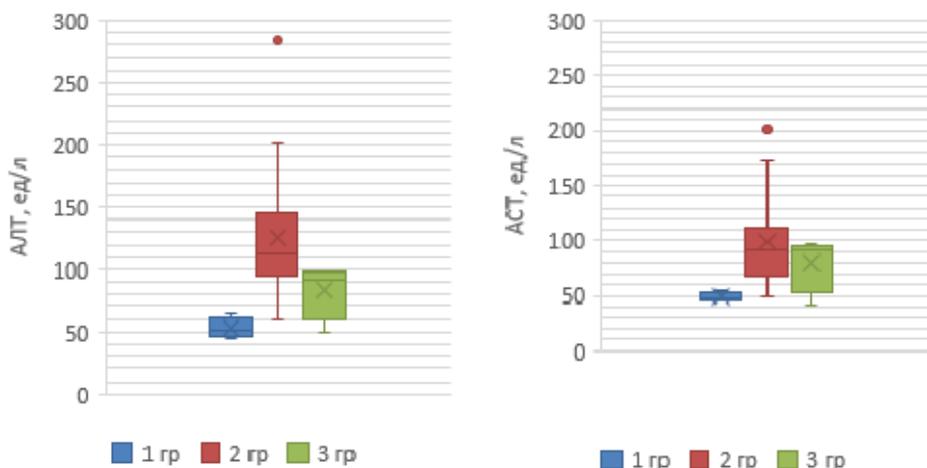


Рис. 5. Распределение показателей биохимического анализа крови: АЛТ (а) и АСТ (б) у пациентов основных исследуемых групп 1–3

В 1-й группе – у пациентов со стеатозом печени без признаков воспаления, фиброза по данным гистологического исследования выявлено 5 случаев повышения уровня печеночных трансаминаз (8,92%); во 2-й группе – среди пациентов со стеатогепатитом и клинически незначимым фиброзом печени выявлено 26 случаев ферментемии (86,6%), в 3-й группе – у пациентов со стеатогепатитом и клинически значимым фиброзом печени – 4 случая (25%). У всех пациентов, у которых обнаружили повышенные показатели ферментов АСТ и АЛТ ($n = 35$), их величина соответствовала выраженности активности воспалительного процесса, оцененной по шкале SAF при гистологическом исследовании.

Изменения в липидограмме (повышение уровня липопротеидов низкой плотности ($n = 101$, 97%), триглицеридов ($n = 102$, 98%), холестерина ($n = 99$, 95%), понижение уровня липопротеидов высокой плотности ($n = 100$, 96%) свидетельствуют о наличии у исследуемых пациентов метаболического синдрома. У 76 (73%) пациентов обнаружен сахарный диабет (у 8 пациентов (7,69%) – впервые выявленный).

Индекс ожирения печени (FLI) в пределах 30–60 (результат сомнительный, возможно, имеется стеатоз, необходимы дополнительные методы исследования) установлен у 18 пациентов (17,3%), в пределах 60–100 (стеатоз печени подтвержден) – у 86 пациентов (82,7%).

Индекс фиброза печени при МАЖБП (MFS) стратифицирует степень фиброза печени. Индекс $< -1,455$ (отсутствие фиброза печени) установлен у 58 пациентов (55,77%), в пределах от $-1,455$ до $0,675$ (результат сомнительный, возможно, имеется фиброз, необходимы дополнительные методы диагностики) –

у 37 пациентов (35,58%), индекс $> 0,675$ (клинически значимый фиброз печени) установлен у 9 пациентов (8,65%).

Индекс фиброза-4 (FIB-4) $< 1,30$ (клинически незначимый фиброз печени F0-F1) установлен у 39 пациентов (37,5%), индекс $> 2,67$ (клинически значимый фиброз печени F2-F3) установлен у 8 пациентов (7,69%).

Распределение пациентов с учетом отсутствия, наличия избыточной массы тела, ожирения с использованием клинического и инструментального обследования представлено на рис. 6.

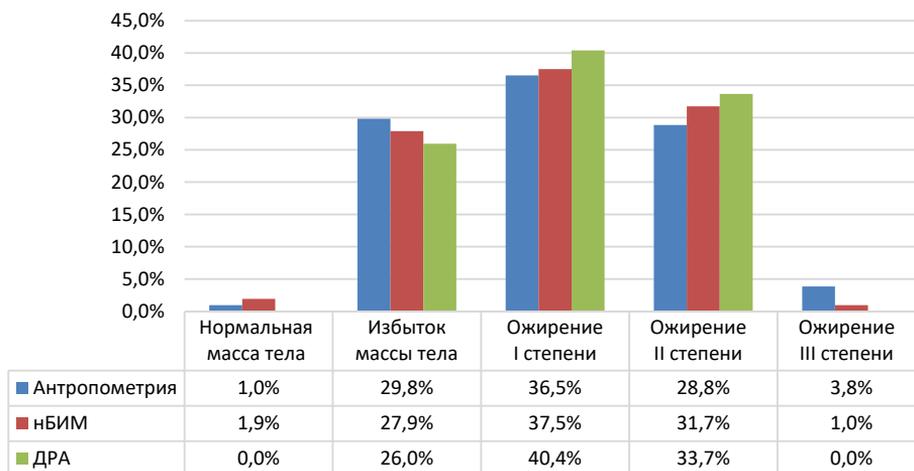


Рис. 6. Распределение пациентов с учетом отсутствия/наличия избытка массы тела, ожирения по данным антропометрии (с определением индекса массы тела), неинвазивной биоимпедансометрии (нБИМ), двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в режиме «Все тело» (ДРА)

Полученные данные соответствуют тенденции соответствия выраженности стеатоза печени уровню избыточной массы жира/степени ожирения – чем больше жировой массы у пациента определяется по данным антропометрии, неинвазивной биоимпедансометрии, двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в режиме «Все тело», тем более высокая степень стеатоза обнаруживается при гистологическом исследовании биоптата печени (у 98 пациентов, 94,23%). С учетом низкой лучевой нагрузки (в среднем, 0,03 мЗв) и множества количественных параметров, отражающих метаболический статус пациента (рис. 7), этот метод может быть использован как для выявления, так и для динамического мониторинга компонентов метаболического синдрома у пациентов с МАЖБП.

Корреляция данных используемых методов исследования с данными гистологического исследования биоптатов печени: ультразвуковое исследование в В-режиме – $r = 0,68$ (качественная оценка наличия и степени выраженности стеатоза печени), оценка гепаторенального индекса – $r = 0,76$ (полуколичественная оценка стеатоза печени, более высокие показатели корреляции у пациентов без патологии почек; при патологии почек могут наблюдаться ложноположительные и ложноотрицательные результаты), цветовое доплеровское картирование – $r = 0,79$ (применимо для оценки портальной гипертензии у пациентов 3-й группы с клинически значимым фиброзом печени). У 94 пациентов (90%)

обнаружены ультразвуковые признаки висцерального ожирения (толщина слоя висцерального жира > 30 мм, измеренного на уровне тела позвонка L4).

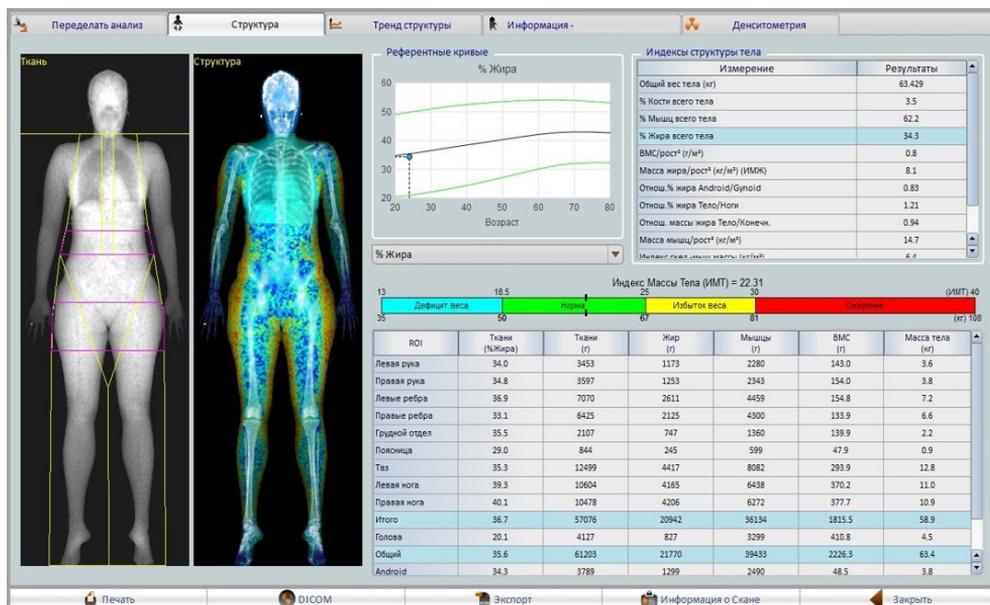


Рис. 7. Стандартное окно данных, получаемых при проведении двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в режиме «Все тело»

Пример получаемого изображения при использовании количественного ультразвукового метода оценки стеатоза печени представлен на рис. 8.

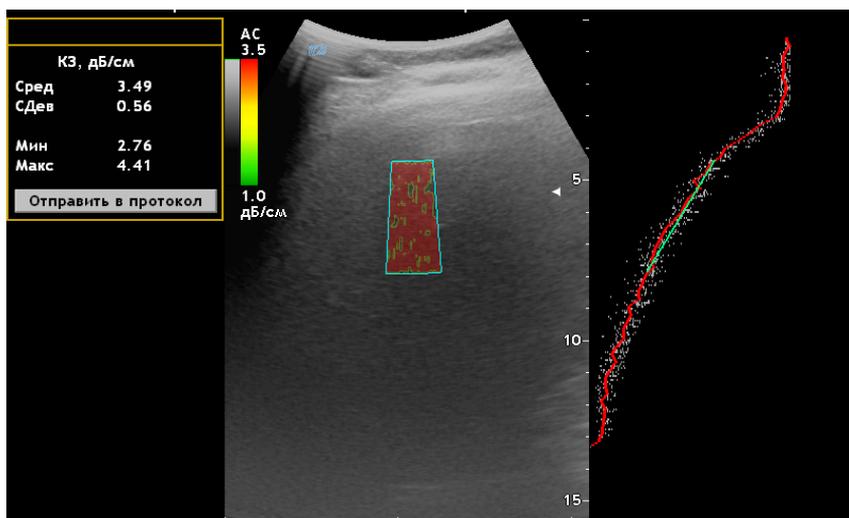


Рис. 8. Стандартное окно данных, получаемых при количественной ультразвуковой стеатометрии – коэффициент затухания ультразвуковой волны $3,49 \pm 0,56$ дБ/см, соответствует выраженному стеатозу печени S3

Корреляция данных используемых методов исследования с данными гистологического исследования биоптатов печени высокая: ультразвуковая количественная стеатометрия – $r = 0,95$ (для стеатоза печени S1), $r = 0,84$ (для стеатоза печени S2), $r = 0,91$ (для стеатоза печени S3); ультразвуковая эластография сдвиговой волной – $r = 0,84$ (для клинически незначимого фиброза печени F0-F1), $r = 0,88$ (для клинически значимого фиброза печени F2-F3).

С учетом возможности получения конкретных количественных показателей (табл. 3, 4), безвредности, относительной доступности экспертного ультразвукового оборудования с режимами ультразвуковой стеатометрии и двухмерной ультразвуковой эластографии сдвиговой волной в федеральных округах, низкой операторозависимости при соблюдении правил, методики выполнения исследования, высокого уровня корреляции с данными гистологического исследования микропрепаратов печени эти методы могут быть рекомендованы в качестве замены у пациентов, которым противопоказана биопсия печени, которые категорически отказываются от проведения манипуляции и которым требуется длительный динамический мониторинг состояния паренхимы печени (например, на фоне немедикаментозного и/или медикаментозного, хирургического лечения).

Таблица 3

Результаты количественной ультразвуковой стеатометрии печени у пациентов основных групп 1–3

Исследуемая группа пациентов	Стеатоз печени									
	минимально выраженный (S1)				умеренно выраженный (S2)			максимально выраженный (S3)		
	КЗУВ, дБ/см	количество пациентов		КЗУВ, дБ/см	количество пациентов		КЗУВ, дБ/см	количество пациентов		
		абс.	%		абс.	%		абс.	%	
1-я (n = 56)	2,21±0,07	55	98,21	2,61	1	1,79	–	0	0	
2-я (n = 30)	2,27±0,05	9	30	2,59±0,054	17	56,67	3,12±0,056	4	13,33	
3-я (n = 16)	2,28±0,06	3	15,79	2,56±0,061	4	25	2,98±0,053	9	56,25	

Таблица 4

Результаты двухмерной ультразвуковой эластографии сдвиговых волн печени у пациентов основных групп 2-3

Исследуемая группа пациентов	Стадия фиброза печени														
	F0		F1		F2		F3		F4						
	МУ, кПА	количество пациентов	МУ, кПА	количество пациентов	МУ, кПА	количество пациентов	МУ, кПА	количество пациентов	МУ, кПА	количество пациентов					
											абс.	%	абс.	%	абс.
2-я (n = 30)	5,34	1	3,33	5,7±0,92	25	83,33	7,4±0,86	4	13,33	–	0	0	–	0	0
3-я (n = 16)	–	0	0	6,1	2	12,5	7,5±0,72	7	43,75	8,4±0,88	5	31,25	11,2/13,4	2	12,5

Примечание. МУ – модуль упругости.

Несоответствие данных ультразвуковой эластографии сдвиговой волной данным гистологического исследования биоптатов печени по шкале SAF во 2-й группе наблюдалось у 4 пациентов (13,33%), в 3-й группе – у 2 пациентов (12,5%).

У 68 пациентов (95,77% из $n = 71$) при компьютерной томографии обнаружены признаки висцерального ожирения (площадь жировой ткани $> 110 \text{ см}^2$ у женщин, $> 131 \text{ см}^2$ у мужчин в сагиттальной плоскости на уровне тел позвонков L4-L5), а также количественные признаки стеатоза печени у 62 пациентов (87,32%), плотность печени менее 40 единиц Хаунсфилда (36 пациентов из 1-й исследуемой группы, 22 пациента – из 2-й, 10 – из 3-й). Использование компьютерной томографии может быть рассмотрено в качестве альтернативы гистологического исследования микропрепаратов печени в случае необходимости проведения этого исследования по ряду других показаний, определенных лечащим врачом. Применение данного метода исключительно для оценки стеатоза печени у пациентов с МАЖБП нерационально ввиду высокой лучевой нагрузки (в среднем, от 6 мЗв).

У 30 пациентов (93,75% из $n = 32$) обнаружены признаки висцерального ожирения (площадь жировой ткани $> 132 \text{ см}^2$ в сагиттальной плоскости на уровне тел позвонков L4-L5), у 22 пациентов (68,75%) при оценке интенсивности паренхимы печени в фазах in-phase, opp-phase выявлен стеатоз печени (18 пациентов из 1-й исследуемой группы, 4 пациента – из 2-й). Использование магнитно-резонансной томографии без дополнительного программного обеспечения и без возможности проведения магнитно-резонансной спектроскопии, эластографии не может рассматриваться в качестве метода рутинной диагностики МАЖБП ввиду отсутствия количественных показателей патологического процесса, невозможности проведения динамического мониторинга ввиду повышенной нагрузки на данный вид обследования со стороны специализированных отделений (неврологического, онкологического, гинекологического, других профилей).

Соотношение площади висцерального жира прямо пропорционально соответствует структуре абдоминального ожирения, полученного с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в режиме «Все тело».

Выводы. 1. У пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени, которые отказываются от биопсии печени с последующим гистологическим исследованием по шкале SAF или которым она противопоказана, данная манипуляция может быть заменена комплексом лабораторно-инструментальных процедур, состоящим из оценки уровня печеночных трансаминаз, мультипараметрического ультразвукового исследования (с использованием количественной стеатометрии печени и двухмерной эластографии сдвиговой волной) и двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в режиме «Все тело». Данный подход позволяет повысить комплаентность пациента к длительному динамическому мониторингу и адекватно охватить все клинико-морфологические стадии заболевания с учетом наличия объективного количественного описания патологического процесса.

2. С учетом широкого спектра объективной информации, получаемой при гистологическом исследовании (выявление и оценка выраженности дистрофических, воспалительных, склеротических, регенераторных процессов), выполнение биопсии рекомендовано у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени, согласных на проведение манипуляции и не имеющих к ней противопоказаний.

3. Для снижения риска некорректной диагностики, оценки прогноза и назначения лечения у пациентов со стеатозом печени на фоне аутоиммунного гепатита, первичного билиарного цирроза, холестатического гепатита рекомендована

биопсия печени даже при низкой комплаентности пациента ввиду невозможности полноценной комплексной клинико-лабораторно-инструментальной диагностики всех морфологических изменений в печени.

Литература

1. Ахмедов В.А., Гаус О.В. Современные возможности неинвазивного прогноза фиброза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2018. № 3. С. 19–24.
2. Бабенко А.Ю., Лаевская М.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени – взаимосвязи с метаболическим синдромом // Русский медицинский журнал. 2018. Т. 26, № 1-1. С. 34–40.
3. Борсуков А.В., Вендиктова Д.Ю. Оценка сравнительной эффективности методов инструментальной диагностики стеатоза печени у пациентов с метаболическим синдромом // Практическая медицина. 2018. Т. 16, № 2. С. 16–21.
4. Борсуков А. В., Буеверов А.О., Тиханкова А.В. Контраст-усиленное ультразвуковое исследование при диффузных заболеваниях печени / ПНИЛ «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО СГМУ. Смоленск, 2020. 35 с.
5. Гончар А.П., Гомболевский В.А., Елизаров А.Б., Кульберг Н.С., Кляшторный В.Г., Чернина В.Ю., Босин В.Ю., Морозов С.П. Сравнительный анализ плотности печени по данным КТ и низкодозной КТ органов грудной клетки // Медицинская визуализация. 2020. Т. 24, № 1. С. 39–47.
6. Дуданова О.П., Шиповская А.А., Курбатова И.В. Маркеры печеночно-клеточного повреждения и воспаления при ранней форме неалкогольной жировой болезни печени // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2017. № 3. С. 16–20.
7. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. Т. 26, № 2. С. 24–42.
8. Клинические рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом Министерства Здравоохранения Российской Федерации. М., 2013. 43 с.
9. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021. № 1. С. 4–52.
10. Маршалко Д.В., Пчелин И.Ю., Шишкин А.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: коморбидность, клиническое значение и методы диагностики фиброза печени // *Juvenis scientia*. 2018. № 2. С. 14–17.
11. Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 384 с.
12. Шиповская А.А., Дуданова О.П., Курбатова И.В. Клиническое значение инсулинорезистентности у недиабетических пациентов с ранними формами неалкогольной жировой болезни печени // Терапевтический архив. 2018. Т. 90, № 8. С. 63–68.
13. Щёкотова А.П., Булатова И.А., Щёкотов И.В. Неинвазивные лабораторные тесты диагностики фиброза печени // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 1. С. 60–68.
14. Al-Sofiani M.E., Ganji S.S., Kalyani R.R. Body composition changes in diabetes and aging. *Journal of Diabetes and its Complications*, 2019, vol. 33, no. 6, pp. 451–459.
15. Ballestri S., Tana C., Girolama M., et al. Semi-quantitative Ultrasonographic Evaluation of NAFLD. *Current pharmaceutical design*, 2020, vol. 26, no. 32, pp. 3915–3927.
16. Bartlett J.D., Hatfies M., Parker B.B. et al. DXA-derived estimates of energy balance and its relationship with changes in body composition across a season in team sport athletes. *European journal of sport science*, 2019, vol. 20, no. 7, pp. 859–867.
17. Bedossa P. Current histological classification of NAFLD: strength and limitations. *International*, 2013, vol. 7, no. 2, pp. 765–770.
18. Borkan G.A., Gerzof S.G., Robbins A.H. et al. Assessment of abdominal fat content by computed tomography. *The American journal of clinical nutrition*, 1982, vol. 36, no. 1, pp. 172–177.
19. Bredella M.A., Ghomi R.H., Thomas B.J., et al. Comparison of DXA and CT in the assessment of body composition in premenopausal women with obesity and anorexia nervosa. *Obesity*, 2010, vol. 18, no. 11, pp. 2227–2233.
20. Brodie D., Vicki M.S., Hutcheon R. Body composition measurement: a review of hydrodensitometry, anthropometry, and impedance methods. *Nutrition*, 1998, vol. 14, no. 3, pp. 296–310.
21. Celsa C. Biochemical Biomarkers of NAFLD/NASH. *NAFLD and NASH Springer*, 2020, pp. 89–114.
22. Crabtree C.D. Quantification of Human Central Adipose Tissue Depots: An Anatomically Matched Comparison Between DXA and MRI. *Tomography*, 2019, vol. 5, no. 4, pp. 358–366.
23. Eslam M, Newsome P.N., Anstee Q.M. et al. A new definition for metabolic associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *Journal of Hepatology*, 2020, pp. 202–209.

24. Eslam M., Sanyal A.J., George J. MAFLD: a consensus driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology*, 2020, p. 1999–2014.
25. Falck-Ytter Y., McCullough A.J., Cadranet J.F. et al. The risks of percutaneous liver biopsy. *Journal of Hepatology*, 2001, vol. 33, no. 1, pp. 764–764.
26. Fouad Y., Waked I., Bollipo S. et al. What's in a name? Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD'. *Liver International*, 2020, vol. 40, no. 6, pp. 1254–1261.
27. Gadekar T. Correlation of visceral body fat with waist–hip ratio, waist circumference and body mass index in healthy adults: A cross sectional study. *Medical Journal Armed Forces India*, 2020, vol. 76, no. 1, pp. 41–46.
28. Gerhardt F. Biopsy rate and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2020, pp. 1–6.
29. Graffy P.M., Pickhardt P.J. Quantification of hepatic and visceral fat by CT and MR imaging: relevance to the obesity epidemic, metabolic syndrome and NAFLD. *The British journal of radiology*, 2016, vol. 89, no. 1062, pp. 1–10.
30. Gunn N., Shiffman M.L. The use of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease: when to biopsy and in whom. *Clinics in Liver Disease*, 2018, vol. 22, no. 1, pp. 109–119.
31. Huwart L., Sempoux C., Vicaud E. et al. Magnetic resonance elastography for the noninvasive staging of liver fibrosis. *Gastroenterology*, 2008, vol. 135, pp. 32–40.
32. Karlas T. Non-invasive assessment of hepatic steatosis in patients with NAFLD using controlled attenuation parameter and 1 H-MR spectroscopy. *PLoS one*, 2014, vol. 9, no. 3, pp. 91–98.

ВЕНИДИКТОВА ДАРЬЯ ЮРЬЕВНА – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, Проблемная научно-исследовательская лаборатория «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии», Смоленский государственный медицинский университет, Россия, Смоленск (daria@venidiktova.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5497-1476>).

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

Daria Yu. VENIDIKTOVA, Alexey V. BORSUKOV

ON THE ISSUE OF LIVER BIOPSY IN PATIENTS WITH METABOLICALLY ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE

Key words: biopsy, reference method, metabolically associated fatty liver disease.

The aim of the work was to evaluate the possibility of replacing liver biopsy with other methods of examination in patients with metabolically associated fatty liver disease. All patients were examined according to a single diagnostic algorithm consisting of four stages: physical, laboratory, instrumental (using non-invasive bioimpedansometry, multiparametric ultrasound examination, dual-energy X-ray absorptiometry in the "Whole body" mode, computer and magnetic resonance imaging), histological (evaluation of liver micropreparations on the SAF scale). The patients were divided into three groups, taking into account the results of histological examination of biopsies on the SAF scale: group 1 – patients with hepatic steatosis without signs of inflammation, fibrosis (n = 56, 53.9%); group 2 – patients with steatohepatitis and clinically insignificant hepatic fibrosis F0-F1 (n = 30, 28.8%); group 3 – patients with steatohepatitis and clinically significant liver fibrosis F2-F3 (n = 16, 15.4%). The correlation of findings obtained by the histological examination of liver biopsies and the data of ultrasound quantitative liver steatometry is high – r = 0.95 (for liver steatosis S1), r = 0.84 (for liver steatosis S2), r = 0.91 (for liver steatosis S3); ultrasonic shear wave elastography – r = 0.84 (for clinically insignificant liver fibrosis F0-F1), r = 0.88 (for clinically significant liver fibrosis F2-F3). The data obtained using dual-energy X-ray absorptiometry in the "Whole Body" mode quantitatively reflect the state of the patient's metabolic status, they can be evaluated in dynamics due to low radiation load. Thus, the diagnostic complex consisting of assessing the level of hepatic transaminases, multiparametric ultrasound examination and dual-energy X-ray absorptiometry in the "Whole body" mode is optimal to examine the patients who have contraindications to liver biopsy or completely refuse to pass this study. In case of the patient's consent, absence of contraindications, as well as in the presence of a number of diffuse liver diseases, histological examination is recommended to identify and to assess in detail the dystrophic, inflammatory, sclerotic, regenerative processes.

References

1. Ahmedov V.A., Gaus O.V. *Sovremennyye vozmozhnosti neinvazivnogo prognoza fibroza pecheni u patsientov s nealkogol'noi zhirovoy bolezn'yu pecheni* [Modern possibilities of noninvasive prognosis of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease]. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*, 2018, no. 3, pp. 19–24.
2. Babenko A.Yu., Laevskaya M.Yu. *Nealkogol'naya zhirovaia bolezn' pecheni–vzaimosvyazi s metabolicheskim sindromom* [Non-alcoholic fatty liver disease – interrelations with metabolic syndrome]. *Russkii meditsinskii zhurnal*, 2018, vol. 26, no. 1-1, pp. 34–40.
3. Borsukov A.V., Venidikova D.Yu. *Otsenka sravnitel'noi effektivnosti metodov instrumental'noi diagnostiki steatoza pecheni u patsientov s metabolicheskim sindromom* [Evaluation of the comparative effectiveness of methods of instrumental diagnosis of liver steatosis in patients with metabolic syndrome]. *Prakticheskaya meditsina*, 2018, vol. 16, no. 2, pp. 16–21.
4. Borsukov A.V., Bueverov A.O., Tikhankova A.V. *Kontrast-usilennoe ul'trazvukovoe issledovanie pri diffuznykh zabolevaniyakh pecheni* [Contrast-enhanced ultrasound examination in diffuse liver diseases]. Smolensk, 2020, 35 p.
5. Gonchar A.P., Gombolevskii V.A., Elizarov A.B. *Sravnitel'nyi analiz plotnosti pecheni po dannym KT i nizkodoznoi KT organov grudnoi kletki* [Comparative analysis of liver density according to CT and low-dose CT of the chest organs]. *Meditsinskaya vizualizatsiya*, 2020, vol. 24, no. 1, pp. 39–47.
6. Dudanova O.P., Shipovskaya A.A., Kurbatova I.V. *Markery pechenochno-kletochnogo povrezhdeniya i vospaleniya pri rannei forme nealkogol'noi zhirovoy bolezn'i pecheni* [Markers of hepatic cell damage and inflammation in the early form of non-alcoholic fatty liver disease]. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*, 2017, no. 3, pp. 16–20.
7. Ivashkin V.T. et al. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu nealkogol'noi zhirovoy bolezn'i pecheni Rossiiskogo obshchestva po izucheniyu pecheni i Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii* [Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association]. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 2016, vol. 26, no. 2, pp. 24–42.
8. *Klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh s metabolicheskim sindromom Ministerstva Zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii* [Clinical guidelines for the management of patients with metabolic syndrome of the Ministry of Health of the Russian Federation]. Moscow, 2013, 43 p.
9. Lazebnik L.B. et al. *Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni u vzroslykh: klinika, diagnostika, lechenie. Rekomendatsii dlya terapevtov, tret'ya versiya*. [Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnosis, treatment. Recommendations for therapists, the third version]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*, 2021, no. 1, pp. 4–52.
10. Marshalko D.V., Pchelina I.Yu., Shishkin A.N. *Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni: komorbidnost', klinicheskoe znachenie i metody diagnostiki fibroza pecheni* [Nonalcoholic fatty liver disease: comorbidity, clinical significance and methods of diagnosis of liver fibrosis]. *Juvenis scientia*, 2018, no. 2, pp. 14–17.
11. Trukhacheva N.V. *Matematicheskaya statistika v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s primeneniem paketa Statistica* [Mathematical statistics in biomedical research using the Statistica package]. Moscow, 2012, 384 p.
12. Shipovskaya A.A., Dudanova O.P., Kurbatova I.V. *Klinicheskoe znachenie insulinorezistentnosti u nediyabeticheskikh patsientov s rannimi formami nealkogol'noy zhirovoy bolezn'i pecheni* [Clinical significance of insulin resistance in nondiabetic patients with early forms of non-alcoholic fatty liver disease]. *Terapevticheskii arkhiv*, 2018, vol. 90, no. 8, pp. 63–68.
13. Shhekotova A.P., Bulatova I.A., Shekotov I.V. *Neinvazivnyye laboratornyye testy diagnostiki fibroza pecheni* [Noninvasive laboratory tests for the diagnosis of liver fibrosis]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*, 2017, no. 1, pp. 60–68.
14. Al-Sofiani M.E., Ganji S.S., Kalyani R.R. Body composition changes in diabetes and aging. *Journal of Diabetes and its Complications*, 2019, vol. 33, no. 6, pp. 451–459.
15. Ballestri S., Tana C., Girolama M., et al. Semi-quantitative Ultrasonographic Evaluation of NAFLD. *Current pharmaceutical design*, 2020, vol. 26, no. 32, pp. 3915–3927.
16. Bartlett J.D., Hatfeli M., Parker B.B. et al. DXA-derived estimates of energy balance and its relationship with changes in body composition across a season in team sport athletes. *European journal of sport science*, 2019, vol. 20, no. 7, pp. 859–867.
17. Bedossa P. Current histological classification of NAFLD: strength and limitations. *International*, 2013, vol. 7, no. 2, pp. 765–770.
18. Borkan G.A., Gerzof S.G., Robbins A.H. et al. Assessment of abdominal fat content by computed tomography. *The American journal of clinical nutrition*, 1982, vol. 36, no. 1, pp. 172–177.
19. Bredella M.A., Ghomi R.H., Thomas B.J., et al. Comparison of DXA and CT in the assessment of body composition in premenopausal women with obesity and anorexia nervosa. *Obesity*, 2010, vol. 18, no. 11, pp. 2227–2233.

20. Brodie D., Vicki M.S., Hutcheon R. Body composition measurement: a review of hydrodensitometry, anthropometry, and impedance methods. *Nutrition*, 1998, vol. 14, no. 3, pp. 296–310.
21. Celsa C. Biochemical Biomarkers of NAFLD/NASH. *NAFLD and NASH Springer*, 2020, pp. 89–114.
22. Crabtree C.D. Quantification of Human Central Adipose Tissue Depots: An Anatomically Matched Comparison Between DXA and MRI. *Tomography*, 2019, vol. 5, no. 4, pp. 358–366.
23. Eslam M., Newsome P.N., Anstee Q.M., et al. A new definition for metabolic associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *Journal of Hepatology*, 2020, pp. 202–209.
24. Eslam M., Sanyal A.J., George J. MAFLD: a consensus driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology*, 2020, p. 1999–2014.
25. Falck-Ytter Y., McCullough A.J., Cadranel J.F., et al. The risks of percutaneous liver biopsy. *Journal of Hepatology*, 2001, vol. 33, no. 1, pp. 764–764.
26. Fouad Y., Waked I., Bollipo S., et al. What's in a name? Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD'. *Liver International*, 2020, vol. 40, no. 6, pp. 1254–1261.
27. Gadekar T. Correlation of visceral body fat with waist–hip ratio, waist circumference and body mass index in healthy adults: A cross sectional study. *Medical Journal Armed Forces India*, 2020, vol. 76, no. 1, pp. 41–46.
28. Gerhardt F. Biopsy rate and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2020, pp. 1–6.
29. Graffy P.M., Pickhardt P.J. Quantification of hepatic and visceral fat by CT and MR imaging: relevance to the obesity epidemic, metabolic syndrome and NAFLD. *The British journal of radiology*, 2016, vol. 89, no. 1062, pp. 1–10.
30. Gunn N., Shiffman M.L. The use of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease: when to biopsy and in whom. *Clinics in Liver Disease*, 2018, vol. 22, no. 1, pp. 109–119.
31. Huwart L., Sempoux C., Vicaud E., et al. Magnetic resonance elastography for the noninvasive staging of liver fibrosis. *Gastroenterology*, 2008, vol. 135, pp. 32–40.
32. Karlas T. Non-invasive assessment of hepatic steatosis in patients with NAFLD using controlled attenuation parameter and 1 H-MR spectroscopy. *PLoS one*, 2014, vol. 9, no. 3, pp. 91–98.

DARIA Yu. VENEDIKTOVA – Candidate of Medical Sciences, Senior Scientist, Fundamental Research Laboratory «Diagnostic Research and Minimally Invasive Techniques», Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia (daria@venidiktova.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5497-1476>).

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

Формат цитирования: Венедиктова Д.Ю., Борсуков А.В. К вопросу о биопсии печени у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2022. – № 4. – С. 12–26. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2022/4/2>. DOI: 10.47026/2413-4864-2022-4-12-26.

УДК 616.8-091.81-005.4:616.831.31
ББК 28.0

В.А. КОЗЛОВ, Л.Н. ВОРОНОВ, Н.В. СМИРНОВА, П.Б. КАРЫШЕВ,
А.А. СТЕПАНОВА, С.В. ПЛЮХИН, Е.Ю. ЛЯЛИНА

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ НЕЙРОГЛИАЛЬНЫХ ОТНОШЕНИЙ ПРИ НЕКОТОРЫХ ФОРМАХ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Ключевые слова: нейроны, глия, паркинсонизм, энцефалопатия, алкоголь, нейродегенерация.

Цель исследования – сопоставить измеряемые количественные показатели нейронов и нейроглии в области *gyrus precentralis* у относительно здоровых лиц, умерших ненасильственной смертью и не в результате исхода болезни с аналогичными показателями у умерших в результате исхода прижизненных нейродегенеративных заболеваний.

Материал и методы. Обследовано 47 случаев ненасильственной смерти: 6 – относительно здоровые лица без неврологических заболеваний в анамнезе (средний возраст – $67,0 \pm 7,7$ года), 2 – прижизненно диагностирован паркинсонизм (G20.X, средний возраст $77,0 \pm 7,1$ года), у 23 человек – G93.4 (энцефалопатия неуточнённая, $51,6 \pm 14,1$ года), у 13 человек – G31.2 (дегенерация нервной системы, вызванная алкоголем, $55,5 \pm 8,4$ года). Мужчин – 32, женщин – 15. При статистической обработке половые различия не учитывали.

Результаты. У относительно здоровых медианное число нейронов (Н) – 26,0 (перцентили $10 \div 90$ – $22,0 \div 29,0$), коэффициент вариации (КВ) – 11,0, площадь нейронов, мкм^2 (SH) – $265,3$ ($234,2 \div 352,5$), КВ = 16,6; нейроглии (НГ) – 80,0 ($75 \div 88$), КВ = 6,0; нейроглиальный индекс (НГИ) – 3,1 ($2,6 \div 3,8$), КВ = 3,2, площадь нейроглии, мкм^2 (SHГ) – $15,3$ ($9,9 \div 25,9$), КВ = 38,2.

У умерших G20.X – Н = 2,0 ($1,0 \div 5,0$), $p = 0,0116$, КВ = 54,0, SH = $88,8$ ($53,6 \div 117,6$), $p = 0,0124$, КВ = 31,1; НГ = 32,0 ($21,0 \div 37,0$), $p = 0,4179$, КВ = 21,0, SHГ = $12,3$ ($8,1 \div 20,0$), $p = 0,0006$, КВ = 36,1; НГИ = 12,2 ($6,8 \div 28,0$), $p = 0,000$, КВ = 57,0.

У G93.4 – Н = 3,0 ($1,0 \div 4,0$), $p = 0,0065$, КВ = 35,0, SH = $177,6$ ($47,9 \div 299,6$), $p = 0,0007$, КВ = 52,4; НГ = 83,0 ($68,0 \div 94,0$), $p = 0,1618$, КВ = 10, SHГ = $14,6$ ($9,9 \div 21,0$), $p = 0,0007$, КВ = 31,6; НГИ = 28,7 ($19,3 \div 83,0$), $p = 0,0000$, КВ = 56,0.

У G31.2 – Н = 15,0 ($11,0 \div 20,0$), $p = 0,6767$, КВ = 21,0, SH = $59,7$ ($37,9 \div 77,8$), $p = 0,0000$, КВ = 28,1; НГ = 62,0 ($49,0 \div 77,0$), $p = 0,0477$, КВ = 16,0, SHГ = $14,6$ ($9,2 \div 21,7$), $p = 0,0122$, КВ = 33,4; НГИ = 3,8 ($2,7 \div 7,0$), $p = 0,0003$, КВ = 38,2.

Выводы: 1) при паркинсонизме выявлено значительное уменьшение числа и площади нейронов и нейроглии; 2) при G93.4 нейроны более вовлечены в патологический процесс, чем глиальные клетки; 3) при G31.2 происходит равновеликое уменьшение числа нейронов и глиальных клеток, но площадь нейронов уменьшается более значительно, чем у глиальных клеток.

Несмотря на все успехи нейробиологии, молекулярной биологии и генетики, изучение патогенеза многих заболеваний остаётся далёким от состояния исчерпывающего знания. В частности, это связано с тем, что выявление ведущего звена патогенеза резко ограничивает область научного поиска, который становится сосредоточен на уточнении полученных знаний, при этом другие звенья патогенеза становятся «немодными» темами и работа в этих направлениях практически прекращается. Например, исследования нейродегенеративных процессов при паркинсонизме сосредоточены на изучении стриопаллидарного комплекса, гиппокампа и базальных ядер головного мозга. Более того, известные для паркинсонизма изменения головного мозга расцениваются как результат патогенеза «снизу вверх», т.е. поражение подкорковых структур приводит к поражению коры головного мозга. Тем не менее некоторые авторы считают, что кортикостриальная активность может способствовать секреции стриального внеклеточного альфа-синуклеина, способствуя его патологической

агрегации в уязвимых дофаминергических синапсах [8]. Кроме того, всегда существует склонность к поиску унитарного механизма патогенеза, поскольку существует иллюзия, что обнаружение такого механизма позволит создать универсальное высокоэффективное лечебное средство. Претендующей на такую роль теорией нейродегенерации головного мозга в настоящее время является участие нейроглии в разрушении нейронов. Поиск в базе pubmed по ключевым словам «neuroglia neurodegeneration» выдает 9995 статей, посвящённых исследованиям роли нейроглии в повреждении нейронов при различных заболеваниях. Считается, что комплекс недавно полученных знаний позволяет рассматривать нейродегенеративные заболевания в первую очередь как глиодегенеративные процессы, при которых глиальные клетки определяют прогрессирование и исход невропатологического процесса [10]. При этом как-то замалчивается, что при нейродегенерации повреждениям могут подвергаться и сами клетки нейроглии. В то же время, например, при рассеянном склерозе микроглия защищает нейроны от повреждения окисленными фосфатидилхолинами, препятствуя нейродегенерации [7].

В патогенезе нейродегенеративных заболеваний, по-видимому, могут участвовать несколько видов клеток глии, если не все. Y. Zhang et al. утверждают, что в развитии нейродегенеративных заболеваний значительную роль играют астроциты, наиболее распространенная глия в центральной нервной системе. Астроциты являются регуляторами синаптической пластичности, высвобождая в синаптическое пространство аденозинтрифосфат, глутамат и D-серин. Тем не менее роль синаптической пластичности в невропатологических повреждениях поставлена под сомнение [17].

L. Streubel-Gallasch et al. выявили, что астроциты, несущие мутацию G2019S (rs34637584) в гене LRRK2 (богатая лейцином повтор-киназа 2), которая встречается у некоторых больных паркинсонизмом [11], проявляют сниженную способность к интернализации и деградации фибриллярного α -синуклеина по эндолизосомальному пути. Мутация LRRK2 G2019S, произошедшая в XIII в. [12], сопровождается трехкратным увеличением фосфорилирования, что может препятствовать росту нейритов, аксональному транспорту и образованию синапсов [14].

G.P Williams et al. обнаружили, что α -синуклеин, ключевой патологический компонент болезни Паркинсона, участвует в активации врожденной и адаптивной иммунной системы, запуская такие реакции, как микроглиоз, увеличение воспалительных цитокинов и инфильтрацию Т-клеток в ЦНС [15].

М.С. Михновцом при микроскопическом исследовании гистологических препаратов головного мозга больных с прогрессирующей мультифокальной энцефалопатией были обнаружены множественные фокусы дистрофически измененных нейронов с выпадением, сателлитозом и нейронофагией, спонгиозные изменения нейропиля, диффузно очаговый клеточный глиоз и скудные периваскулярные глиальные пролифераты (поражения полей № 6, 4, 1, 39, 22 головки хвостатого ядра, таламуса, гипоталамуса, бледного шара, коры островка, гиппокампа, ядерных групп черепных нервов и олив ствола головного мозга, зубчатого ядра мозжечка) [4]. Также на светооптическом уровне отмечался центральный хроматолиз с образованием мелких базофильных внутриядерных включений. На электронной микроскопии выявлялись внутриядерные и внутрицитоплазматические включения в олигодендроглии и астроцитах.

Проведенный нами анализ процитированных выше литературных данных вызвал интерес сравнить исходы некоторых нейродегенеративных заболеваний на материале количественного изучения клеточных элементов в области *gyrus precentralis*, как наиболее доступной области головного мозга при патологоанатомическом исследовании причин смерти, без акцента на изучении роли в нейродегенеративном процессе отдельных типов клеток нейроглии.

Цель исследования – сопоставить измеряемые количественные показатели нейронов и нейроглии в области *gyrus precentralis* у относительно здоровых лиц, умерших ненасильственной смертью и не в результате исхода болезни с аналогичными показателями у умерших в результате исхода прижизненных нейродегенеративных заболеваний.

Материал и методы исследования. Деперсонифицированные препараты головного мозга человека, изъятые в области *gyrus precentralis* при патологоанатомическом исследовании, предоставлены бюджетным учреждением Чувашской Республики «Республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы» Министерства здравоохранения Чувашской Республики. Всего обследовано 47 случаев ненасильственной смерти, из них 6 – относительно здоровые лица без неврологических заболеваний в анамнезе (средний возраст – $67,0 \pm 7,7$ года), у 2 человек прижизненно был диагностирован паркинсонизм (G20.X), подтверждённый при патогистологическом исследовании (средний возраст $77,0 \pm 7,1$ года), у 23 человек – G93.4 (энцефалопатия неуточнённая, средний возраст – $51,6 \pm 14,1$ года), у 13 человек – G31.2 (дегенерация нервной системы, вызванная алкоголем, средний возраст – $55,5 \pm 8,4$ года). Мужчин – 32, женщин – 15. При статистической обработке материала различия по полу не учитывали.

Участки мозга фиксировали в 10% нейтральном формалине, затем обезжирили и заливали в парафин по обычному протоколу. Депарафинированные фронтальные срезы толщиной 4–6 мкм окрашивали по Нисслию. Нейроны и глию подсчитывали отдельно, различали по стандартным морфологическим признакам: нейроны – более крупные клетки, с окрашенной цитоплазмой, чётко дифференцируемым ядром и одним ядрышком. Глиальные клетки – мельче, с отсутствием окрашенной цитоплазмы и ядрышка, с ядрами неправильной или овальной формы и более толстой мембраной ядра. Нейрон учитывали в том случае, если профиль его клеточного ядра был виден отчётливо. Типирование нейронов и глиальных клеток не осуществляли. Не менее чем в десяти срезах каждого препарата обсчитывали десять полей зрения (объектив $40\times$, окуляр $10\times$), полученные с каждого среза численные данные усредняли. Для оценки нейроглиальных отношений вычисляли нейроглиальный индекс как частное от деления числа клеток глии на число нейронов в том же поле зрения.

Цифровой материал обработан методами дескриптивной статистики с вычислением медианы, 10-го и 90-го перцентилей, коэффициента вариации. Различия групп определены с помощью *F*-теста.

Результаты исследования и их обсуждение. Как следует из анализа полученных количественных результатов числа нейронов во фронтальных парафинowych срезах коры головного мозга человека в области *gyrus precentralis* (табл. 1), вариативность количества и нейронов и нейроглии и, соответственно, нейроглиального индекса, незначительна. Это позволяет сделать вывод, что выборка однородна и может быть использована как эталон сравнения.

У лиц с паркинсонизмом число нейронов в исследуемой области в 13 раз меньше, чем у относительно здоровых лиц, а глиальных клеток меньше в 2,5 раза. Поэтому нейроглиальный индекс увеличен практически в 4 раза. По величине

коэффициентов вариативности можно сделать вывод о высокой неоднородности количества нейронов клеток глии в исследованных срезах. Видимо, поэтому, несмотря на значительное кратное уменьшение их количества, статистические различия с группой относительно здоровых лиц незначимы.

Таблица 1

Количество (n) нейронов и нейроглиальных клеток в коре *gyrus precentralis* головного мозга человека в финале некоторых заболеваний

Маркер	Медиана	Перцентили 10+90	Коэффициент вариации, %	Значения $p =$
<i>Относительно здоровые лица без неврологических нарушений</i>				
нейроны	26,0	22,0÷29,0	11,0	–
нейроглия	80,0	75÷88	6,0	–
индекс Г/Н	3,1	2,6÷3,8	13,2	–
<i>Обследованные с паркинсонизмом, G20.X</i>				
нейроны	2,0	1,0÷5,0	54,0	0,0116
нейроглия	32,0	21,0÷37,0	21,0	0,4179
индекс Г/Н	12,2	6,8÷28,0	57,0	0,0000
<i>Обследованные с неутонченной энцефалопатией, G93.4</i>				
нейроны	3,0	1,0÷4,0	35,0	0,0065
нейроглия	83,0	68,0÷94,0	10,0	0,1618
индекс Г/Н	28,7	19,3÷83,0	56,0	0,0000
<i>Обследованные с дегенерацией нервной системы, вызванной алкоголем, G31.2</i>				
нейроны	15,0	11,0÷20,0	21,0	0,6767
нейроглия	62,0	49,0÷77,0	16,0	0,0477
индекс Г/Н	3,8	2,7÷7,0	38,2	0,0003

Примечание. Здесь и далее значения p представлены по отношению к показателю в группе относительно здоровых лиц.

У обследованных с неутонченной энцефалопатией в исследуемой области головного мозга также выявлено значительное – в 8,7 раза – уменьшение числа нейронов с выраженной неоднородностью их распределения в срезах. Однако, в отличие от обследованных с паркинсонизмом, количество глиальных клеток практически аутентично относительно аналога в группе здоровых лиц, а коэффициент вариации составляет 10,0%, что свидетельствует об однородности выборки. Тем не менее выборка из показателей нейроглиального индекса неоднородна. Данное обстоятельство вызвано неоднородностью количественных показателей числа нейронов в срезах *gyrus precentralis* у этих лиц.

У обследованных с дегенерацией нервной системы, вызванной алкоголем, снижение числа нейронов по F -тесту статистически незначимо, а числа клеток нейроглии находится на грани статистически значимых различий. Вариативность этих показателей может быть оценена как посредственная. Тем не менее, несмотря на то, что нейроглиальный индекс по отношению к аналогу у здоровых лиц увеличен всего в 1,2 раза, а его вариативность очень высокая, выявлено статистическое различие этого показателя с показателем в группе здоровых лиц.

Исходя из данных, представленных в табл. 2, у относительно здоровых лиц все нейроны представлены средними (53%) и крупными (43%) клетками в соответствии с классификацией И.Н. Боголеповой и др. [3]. Величина коэффициента вариации позволяет оценить вариативность площади нейронов как посредственную. Тогда как в отношении выборки размеров площадей клеток нейроглии можно сделать вывод, что выборка сильно неоднородна. Об этом же свидетельствуют и показатели перцентилей.

У больных паркинсонизмом популяция нейронов представлена мелкими и средними клетками [7]. По сравнению с аналогичными показателями в группе

относительно здоровых лиц у обследованных с паркинсонизмом площадь нейронов в области *gyrus precentralis* меньше в 3 раза, а клеток глии – в 1,25 раза. Коэффициент вариации для нейронов больше в 1,9 раза по сравнению с таковым в группе здоровых лиц, а для клеток глии практически аутентичен. То есть выборки значительно неоднородны.

Таблица 2

Площадь нейронов и нейроглиальных клеток в коре *gyrus precentralis* головного мозга человека в финале некоторых заболеваний, мкм²

Маркер	Медиана	Перцентили 10+90	Коэффициент вариации, %	Значения $p =$
<i>Относительно здоровые лица без неврологических нарушений</i>				
нейроны	265,3	234,2÷352,5	16,6	–
нейроглия	15,3	9,9÷25,9	34,8	–
<i>Обследованные с паркинсонизмом, G20.X</i>				
нейроны	88,8	53,6÷117,6	31,1	0,0124
нейроглия	12,3	8,1÷20,0	36,1	0,0006
<i>Обследованные с неуточнённой энцефалопатией, G93.4</i>				
нейроны	177,6	47,9÷299,6	52,4	0,0007
нейроглия	14,6	9,9÷21,0	31,6	0,0007
<i>Обследованные с дегенерацией нервной системы, вызванной алкоголем, G31.2</i>				
нейроны	59,7	37,9÷77,8	28,1	0,0000
нейроглия	14,6	9,2÷21,7	33,4	0,0122

В группе обследованных с неуточнённой энцефалопатией площадь нейронов меньше, чем у относительно здоровых обследованных в 1,5 раза, но вариативность размеров, судя по коэффициенту вариации, резко возрастает, и выборка становится сильно неоднородной, что можно заметить и по перцентильям. Количественно по сравнению с аналогом в группе относительно здоровых лиц уменьшение площади клеток нейроглии незначительно, но статистически значимо. Вероятно, это обусловлено одинаковой вариативностью этого показателя в обеих выборках.

В группе обследованных с дегенерацией нервной системы, вызванной алкоголем, обнаружено наибольшее уменьшение площади нейронов – в 4,4 раза по сравнению с таковым в группе относительно здоровых лиц. Судя по коэффициентам вариации, вариативность размеров значительная. Клетки нейроглии изменились в гораздо меньшей степени, их размер аутентичен размеру в группе обследованных с неуточнённой энцефалопатией. Вариативность размеров также можно оценить как значительную.

Из данных литературы следует, что цитоархитектоника головного мозга неоднородна, а сложность изучения усугубляется индивидуальной изменчивостью и межполушарной асимметрией [13]. Есть сведения, что, например, при шизофрении число и плотность нейронов и нейроглии в коре головного мозга уменьшаются [9]. Но аналогичные изменения происходят и с возрастом обследуемых [1]. Поэтому, с одной стороны, для подобных исследований желательно подбирать материал одновозрастных обследуемых, с другой – это не всегда реализуемо практически и приходится анализировать разные, полученные в разновозрастных группах. Но тем разительнее и убедительнее выявленные различия.

Средний возраст умерших в относительно здоровом состоянии без предшествующей неврологической симптоматики, чьи параметры мы берём как эталонные, в полученной нами выборке составил $67,0 \pm 7,7$ года. Тогда как возраст двух обследованных, болевших при жизни паркинсонизмом, $77,0 \pm 7,1$ года,

что, безусловно, является эффектом малой группы и не является причиной столь значительных различий количества и площади нейронов в гистологических срезах *gyrus precentralis*. Со времени успешного выявления причины паркинсонизма вследствие гибели нейронов черной субстанции при этом заболевании, как правило, исследуются цитоархитектоника стриопаллидарного комплекса и состояние дофаминергических нейронов в ущерб остальным отделам головного мозга. Тем неожиданнее было выявление столь глубоких изменений количества нейронов и их площади, а также значительного уменьшения площади клеток глии при этой патологии. Таким образом, при паркинсонизме, по крайней мере в *gyrus precentralis*, наблюдается значительное уменьшение как числа нейронов, так и нейроглиальных клеток. При этом происходит значительное уменьшение площади нейронов, что может быть связано с быстрой гибелью вновь дифференцирующихся нейронов, не успевающих дорасти до физиологических размеров. В неменьшей степени дегенеративным процессам подвержены и клетки нейроглии. У больных паркинсонизмом, сочетанным с деменцией, также обнаружены нейродегенеративные изменения коры лобных и теменных долей с поражением как нейронов, так и нейроглии. Обнаруженное явление R. Armstrong связал с возможной диффузией α -синуклеина из подкорковых областей в кору и последующим распространением его через кортико-корковые пути [6].

Средний возраст умерших с прижизненными диагнозами G93.4 и G31.2 статистически значимо меньше, чем в группе относительно здоровых лиц ($p = 0,0183$ и $p = 0,0044$, соответственно). Поскольку обследуемые в эти группы были отобраны случайным образом без какой-либо претенциозности, можно утверждать, что прижизненная неуточнённая и алкогольная энцефалопатия значительно сокращает продолжительность жизни, в отличие от продолжительности жизни прижизненно относительно здоровых лиц и больных паркинсонизмом. Несмотря на то, что у больных паркинсонизмом выявлены более значительные изменения в головном мозге, чем у обследованных с диагнозами G93.4 и G31.2 – энцефалопатия, что может быть объяснено возрастом дожития. И если у обследованных с G31.2 сокращение продолжительности жизни может быть объяснено поражением других систем и органов, кроме головного мозга, в результате хронического употребления алкоголя, то для обследованных с G93.4 это неприемлемо. Тем более, что у них наблюдается минимальное снижение числа нейронов, а средняя площадь нейронов сопоставима с таковой у лиц с G20.X и G93.4.

Из наших данных следует, что количественные изменения числа и площади нейронов и клеток глии при этих заболеваниях критично различаются. Поскольку коэффициенты вариации как числа, так и площади нейронов увеличиваются до величин, позволяющих сделать вывод о неоднородности выборок при исследовании числа нейронов на парафиновых срезах, допустимо утверждать, что происходит очаговое уменьшение числа нейронов и клеток глии при повреждениях головного мозга, вызванных исследуемой патологией. То есть уменьшение числа клеток головного мозга при повреждении происходит не диффузно и равномерно, а группами рядом расположенных клеток. Очаговость повреждения нейронов характерна для описываемого в литературе механизма гибели нейронов при нейродегенеративных заболеваниях, индуцируемого продукцией оксида азота глиальными клетками [16]. При этом предполагается, что сами глиальные клетки не повреждаются. Тем не менее из наших данных следует, что глиальные клетки при паркинсонизме и дегенерации нервной системы, вызванной алкоголем, сами вовлечены в процесс уничтожения. Тогда как при неуточнённой энцефалопатии на 4,6% уменьшается только площадь,

но не число глиальных клеток. Возможно, это связано с тем, что механизмы нейродегенерации при исследуемых патологических состояниях разные.

Очаговость поражения при дисциркуляторной энцефалопатии может быть связана с преимущественным нарушением структурно-функционального взаимодействия между нейронами и рядом расположенными сосудами, в результате чего формируется дисфункция «нейроваскулярной единицы», объединяющей астроциты, нейроны, глиальные клетки, перicyты, эндотелиоциты и другие клетки, окружающие мелкие сосуды [2]. Аналогичный эффект выявил А.Л. Павлов при патоморфологическом исследовании умерших больных с психоневрологической симптоматикой. Он обнаружил оптические пустоты вокруг сосудов и нейронов мозга, что было вызвано нарушением оттока тканевой жидкости из них [5]. Это нарушило связи между капиллярами и астроцитами, с одной стороны, между астроцитами и нейронами – с другой, с последующим развитием ишемического повреждения и некроза нервных клеток.

Апробированный нами нейроглиальный индекс позволяет сделать вывод о равномерности гибели нейронов и клеток нейроглии. Так, если у обследованных больных паркинсонизмом и, особенно, при неуточнённой энцефалопатии он увеличивается в разы, что говорит о преобладании гибели нейронов, то при дегенерации нервной системы, вызванной алкоголем, его величина аутентична наблюдаемой в группе относительно здоровых лиц. Это позволяет сделать заключение, что хроническое потребление алкоголя вызывает равноколичественную гибель как нейронов, так и глиальных клеток в *gyrus precentralis*.

Обнаруженное уменьшение площади клеток при всех трех исследованных патологических процессах может быть связано как с прижизненным сморщиванием нейронов и клеток нейроглии, так и с замещением погибших клеток вновь дифференцировавшимися из сателлитных клеток головного мозга. Поскольку в патологических условиях нормальные регенераторные и пролиферативные процессы нарушены *a priori*, клетки просто не успевают дорасти до нормальных размеров.

Таким образом, мы можем сделать ряд выводов:

1) при паркинсонизме выраженные нейродегенеративные процессы в виде значительного уменьшения числа и площади нейронов и клеток глии происходят как минимум в *gyrus precentralis*;

2) при неуточнённой энцефалопатии нейроны *gyrus precentralis* значительно более вовлечены в патологический процесс, чем глиальные клетки;

3) при дегенерации нервной системы, вызванной алкоголем, в *gyrus precentralis* происходит равновеликое уменьшение числа нейронов и глиальных клеток, но площадь нейронов уменьшается в более значительной степени, чем глиальных клеток;

4) нейроглиальный индекс позволяет судить о величине равномерности гибели нейронов и клеток нейроглии.

Литература

1. Агапов П.А., Боголепова И.Н., Малофеева Л.И. Изменение размера нейронов и плотности нейронов и глии поля 7 коры мозга женщин в процессе старения // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017. Т. 5, № 2. С. 274–280.

2. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Дисциркуляторная энцефалопатия: клиника, диагностика и возможности терапии // Фарматека. 2015. № 9. С. 45–54.

3. Боголепова И.Н., Малофеева Л.И., Свешников А.В., Ловчицкая А.О. Нейронная организация корковых полей как показатель межполушарной асимметрии мозга мужчин и женщин // Журнал Асимметрия. 2017. Т. 11, № 3. С. 5–16.

4. Михновец М.С. Патоморфологическая характеристика прогрессирующей мультифокальной энцефалопатии // Актуальные проблемы современной медицины и фармации – 2020: сб. тез. Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых учёных» / БГМУ, Минск, 2020. С. 23–29.
5. Павлов А.Л. Изменения структур внутренних органов и головного мозга при терминальных состояниях, обусловленных интоксикацией алкоголем и его суррогатами, судебно-медицинское и клиническое значение: автореф. дис... канд. мед. наук. М., 2014. 24 с.
6. Armstrong R.A. Lamellar degeneration of frontal and temporal cortex in Parkinson disease dementia. *Neurol. Sci.*, 2017, vol. 38, no. 4, pp. 667–671. DOI: 10.1007/s10072-017-2828-6.
7. Dong Y., D'Mello C., Pinsky W., Lozinski B.M. et al. Oxidized phosphatidylcholines found in multiple sclerosis lesions mediate neurodegeneration and are neutralized by microglia. *Nat. Neurosci.*, 2021, vol. 24, no 4. pp. 489–503. DOI: 10.1038/s41593-021-00801-z.
8. Foffani G., Obeso J.A. A Cortical Pathogenic Theory of Parkinson's Disease. *Neuron.*, 2018, vol. 99, no 6. pp. 1116–1128. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.07.028.
9. Gittins R., Harrison P.J. A quantitative morphometric study of the human anterior cingulate cortex. *Brain Res.*, 2004, vol. 1013, no 2. pp. 212–222. DOI: 10.1016/j.brainres.2004.03.064.
10. Heneka M.T., Rodríguez J.J., Verkhratsky A. Neuroglia in neurodegeneration. *Brain Res. Rev.*, 2010, vol. 63, no 1–2. pp. 189–211. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2009.11.004.
11. Kachergus J., Mata I.F., Hulihan M., Taylor J.P. et al. Identification of a novel LRRK2 mutation linked to autosomal dominant parkinsonism: evidence of a common founder across European populations. *Am. J. Hum. Genet.*, 2005, vol. 76, no 4. pp. 672–680. DOI: 10.1086/429256.
12. Lesage S., Leuteneqger A.L., Ibanez P., Janin S. et al. French Parkinson's Disease Genetics Study Group. LRRK2 haplotype analyses in European and North African families with Parkinson disease: a common founder for the G2019S mutation dating from the 13th century. *Am. J. Hum. Genet.*, 2005, vol. 77, no 2. pp. 330–332. DOI: 10.1086/432422.
13. Smiley J.F., Rosoklija G., Mancevski B., Pergolizzi D. et al. Hemispheric comparisons of neuron density in the planum temporale of schizophrenia and nonpsychiatric brains. *Psychiatry Res.*, 2011, vol. 192, no 1. pp. 1–11. DOI: 10.1016/j.psychres.2010.11.007.
14. Streubel-Gallasch L., Giusti V., Sandre M., Tessari I. et al. Parkinson's Disease-Associated LRRK2 Interferes with Astrocyte-Mediated Alpha-Synuclein Clearance. *Mol. Neurobiol.*, 2021, vol. 58, no. 7, pp. 3119–3140. DOI: 10.1007/s12035-021-02327-8.
15. Williams G.P., Schonhoff A.M., Jurkuvenaite A., Gallups N.J. et al. CD4 T cells mediate brain inflammation and neurodegeneration in a mouse model of Parkinson's disease. *Brain.*, 2021, vol. 144, no. 7, pp. 2047–2059. DOI: 10.1093/brain/awab103.
16. Yuste J.E., Tarragon E., Campuzano C.M., Ros-Bernal F. Implications of glial nitric oxide in neurodegenerative diseases. *Front. Cell Neurosci.*, 2015, no. 9, p. 322. DOI: 10.3389/fncel.2015.00322.
17. Zhang Y., Lu K. Potential protective role of astrocytes in the pathogenesis of astrocyte-mediated synaptic plasticity of Parkinson's disease. *J. Integr. Neurosci.*, 2021, vol. 20, no. 2, pp. 515–525. DOI: 10.31083/j.jin2002055.

КОЗЛОВ ВАДИМ АВЕИРОВИЧ – доктор биологических наук, кандидат медицинских наук, доцент, профессор кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (rooh12@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7488-1240>).

ВОРОНОВ ЛЕОНИД НИКОЛАЕВИЧ – доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (Invoronov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0504-4216>).

СМИРНОВА НАДЕЖДА ВЛАДИМИРОВНА – кандидат биологических наук, доцент, заведующая кафедрой медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (op_ko@rbsme.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>).

СТЕПАНОВА АНАСТАСИЯ АНАТОЛЬЕВНА – студентка III курса медицинского факультета, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (anastasiya23s@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9610-5234>).

ПЛЮХИН СЕРГЕЙ ВИКТОРОВИЧ – кандидат медицинских наук, врач судебно-медицинский эксперт, начальник, Республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы, Россия, Чебоксары (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3670-3157>).

ЛЯЛИНА ЕЛЕНА ЮРЬЕВНА – врач-патологоанатом, заведующая патологоанатомическим отделением, Республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы, Россия, Чебоксары (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5381-2676>).

Vadim A. KOZLOV, Leonid N. VORONOV, Nadezhda V. SMIRNOVA, Pavel B. KARYSHEV, Anatasia A. STEPANOVA, Sergey V. PLYUKHIN, Elena Yu. LYALINA

COMPARATIVE ANALYSIS OF NEUROGLIAL RELATIONSHIPS IN SOME FORMS OF NEURODEGENERATIVE DISEASES

Key words: neurons, glia, parkinsonism, encephalopathy, alcohol, neurodegeneration.

The aim of the study was to compare the measurable quantitative indicators of neurons and neuroglia in the gyrus precentralis region in relatively healthy individuals who died from nonviolent death and not as an outcome of the disease with similar indicators in those who died as a result of lifetime neurodegenerative diseases.

Material and methods. 47 cases of nonviolent death were examined: 6 persons were relatively healthy individuals without a history of neurological diseases (average age – 67.0±7.7 years), in 2 persons – parkinsonism was diagnosed in vivo (G20.X, average age 77.0±7.1 years), in 23 persons – G93.4 (unspecified encephalopathy, 51.6±14.1 years), in 13 persons – G31.2 (degeneration of the nervous system caused by alcohol, 55.5±8.4 years). There were 32 men and 15 women. Sex differences were not taken into account in statistical processing.

Results. In relatively healthy patients, the median number of neurons (N) is 26.0 (percentiles 10÷90 – 22.0÷29.0), coefficient of variation (CV) – 11.0, area of neurons, microns² (SN) – 265.3 (234.2÷352.5), CV = 16.6; neuroglia (NG) – 80.0 (75 ÷88), CV = 6.0; neuroglial index (NGI) – 3.1 (2.6÷3.8), CV = 3.2, neuroglial area, microns² (SNG) – 15.3 (9.9÷25.9, KV = 38.2. In the deceased G20.X – N = 2.0 (1.0÷5.0), p = 0.0116, CV = 54.0, SN = 88.8 (53.6÷117.6), p = 0.0124, CV = 31.1; NG = 32.0 (21.0÷37.0), p = 0.4179, CV = 21.0, SNG = 12.3 (8.1÷20.0), p = 0.0006, CV = 36.1; NGI = 12.2 (6.8÷28.0), p = 0.000, CV = 57.0.

In G93.4 – N = 3.0 (1.0÷4.0), p = 0.0065, CV = 35.0, SN = 177.6 (47.9÷299.6), p = 0.0007, CV = 52.4; NG = 83.0 (68.0÷94.0), p = 0.1618, CV = 10, SNG = 14.6 (9.9÷21.0), p = 0.0007, CV = 31.6; NGI = 28.7 (19.3÷83.0), p = 0.0000, CV = 56.0.

In G31.2 – N = 15.0 (11.0÷20.0), p = 0.6767, CV = 21.0, SN = 59.7 (37.9÷77.8), p = 0.0000, CV = 28.1; NG = 62.0 (49.0÷77.0), p = 0.0477, CV = 16.0, SNG = 14.6 (9.2÷21.7), p = 0.0122, CV = 33.4; NGI = 3.8 (2.7÷7.0), p = 0.0003, CV = 38.2.

Conclusions: 1) in parkinsonism, a significant decrease in the number and area of neurons and neuroglia was revealed; 2) in G93.4, neurons are more involved in the pathological process than glial cells; 3) in G31.2, there is an equally large decrease in the number of neurons and glial cells, but the area of neurons decreases more significantly than in glial cells.

References

1. Agapov P.A., Bogolepova I.N., Malofeeva L.I. *Izmenenie razmera neuronov i plotnosti neuronov i glii polya 7 kory mozga zhenshchin v protsesse stareniya. Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy* [Changes in the size of neurons and the density of neurons and glia of the field 7 of the cerebral cortex of women in the aging process]. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*, 2017, vol. 5, no 2, pp. 274–280.
2. Astashkin E.I., Glezer M.G. *Distsirkulyatornaya entsefalopatiya: klinika, diagnostika i vozmozhnosti terapii* [Dyscirculatory encephalopathy: clinic, diagnosis and therapy possibilities]. *Farmateka*, 2015, no. 9, pp. 45–54.
3. Bogolepova I.N., Malofeeva L.I., Sveshnikov A.V., Lovchitskaya A.O. *Neironnaya organizatsiya korkovykh polei kak pokazatel' mezhpolutsharnoi asimmetrii mozga muzhchin i zhenshchin* [Neural organization of cortical fields as an indicator of interhemispheric asymmetry of the brain of men and women]. *Zhurnal Asimetriya*, 2017, vol. 11, no. 3, pp. 5–16.
4. Mikhnovets M.S. *Patomorfologicheskaya kharakteristika progressiru-yushchei mult'ifokal'noi entsefalopatii* [Pathomorphological characteristics of progressive multifocal encephalopathy]. In: *Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii studentov i molodykh uchenykh «Aktual'nye problemy sovremennoi meditsiny i farmatsii – 2020»* [Proc. of Int. Sci. Conf. «Actual problems of modern medicine and pharmacy – 2020»]ю Minsk, 2020, pp. 23–29.
5. Pavlov A.L. *Izmeneniya struktur vnutrennikh organov i golovnogo mozga pri terminal'nykh sostoyaniyakh, obuslovlennykh intoksikatsiei alkogolem i ego surrogatami, sudebno-meditsinskoe i klinicheskoe znachenie: avto-ref. dis. ... kand. med. nauk* [Changes in the structures of internal organs and the brain in terminal conditions caused by alcohol intoxication and its surrogates, forensic and clinical significance: Cand. Diss.]. Moscow, 2014, 24 p.
6. Armstrong R.A. Laminar degeneration of frontal and temporal cortex in Parkinson disease dementia. *Neurol. Sci.*, 2017, vol. 38, no. 4, pp. 667–671. DOI: 10.1007/s10072-017-2828-6.

7. Dong Y., D'Mello C., Pinsky W., Lozinski B.M. et al. Oxidized phosphatidylcholines found in multiple sclerosis lesions mediate neurodegeneration and are neutralized by microglia. *Nat. Neurosci.*, 2021, vol. 24, no 4. pp. 489–503. DOI: 10.1038/s41593-021-00801-z.
8. Foffani G., Obeso J.A. A Cortical Pathogenic Theory of Parkinson's Disease. *Neuron.*, 2018, vol. 99, no 6. pp. 1116–1128. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.07.028.
9. Gittins R., Harrison P.J. A quantitative morphometric study of the human anterior cingulate cortex. *Brain Res.*, 2004, vol. 1013, no 2. pp. 212–222. DOI: 10.1016/j.brainres.2004.03.064.
10. Heneka M.T., Rodríguez J.J., Verkhratsky A. Neuroglia in neurodegeneration. *Brain Res. Rev.*, 2010, vol. 63, no 1–2. pp. 189–211. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2009.11.004.
11. Kachergus J., Mata I.F., Hulihan M., Taylor J.P et al. Identification of a novel LRRK2 mutation linked to autosomal dominant parkinsonism: evidence of a common founder across European populations. *Am. J. Hum. Genet.*, 2005, vol. 76, no 4. pp. 672–680. doi: 10.1086/429256.
12. Lesage S., Leutenegger A.L., Ibanez P., Janin S. et al. French Parkinson's Disease Genetics Study Group. LRRK2 haplotype analyses in European and North African families with Parkinson disease: a common founder for the G2019S mutation dating from the 13th century. *Am. J. Hum. Genet.*, 2005, vol. 77, no 2. pp. 330–332. DOI: 10.1086/432422.
13. Smiley J.F., Rosoklija G., Mancevski B., Pergolizzi D. et al. Hemispheric comparisons of neuron density in the planum temporale of schizophrenia and nonpsychiatric brains. *Psychiatry Res.*, 2011, vol. 192, no 1. pp. 1–11. DOI: 10.1016/j.psychres.2010.11.007.
14. Streubel-Gallasch L., Giusti V., Sandre M., Tessari I. et al. Parkinson's Disease-Associated LRRK2 Interferes with Astrocyte-Mediated Alpha-Synuclein Clearance. *Mol. Neurobiol.*, 2021, vol. 58, no. 7, pp. 3119–3140. DOI: 10.1007/s12035-021-02327-8.
15. Williams G.P., Schonhoff A.M., Jurkuvenaite A., Gallups N.J. et al. CD4 T cells mediate brain inflammation and neurodegeneration in a mouse model of Parkinson's disease. *Brain.*, 2021, vol. 144, no. 7, pp. 2047–2059. DOI: 10.1093/brain/awab103.
16. Yuste J.E., Tarragon E., Campuzano C.M., Ros-Bernal F. Implications of glial nitric oxide in neurodegenerative diseases. *Front. Cell Neurosci.*, 2015, no. 9, p. 322. DOI: 10.3389/fncel.2015.00322.
17. Zhang Y., Lu K. Potential protective role of astrocytes in the pathogenesis of astrocyte-mediated synaptic plasticity of Parkinson's disease. *J. Integr. Neurosci.*, 2021, vol. 20, no. 2, pp. 515–525. DOI: 10.31083/j.jin2002055.

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

LEONID N. VORONOV – Doctor of Biological Sciences, Professor, Department of the Medical Biology with the course of Microbiology and Virology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (Invoronov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0504-4216>).

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

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

ANASTASIA A. STEPANOVA – 3rd Year Student, Medicine Faculty, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (anastasiya23s@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9610-5234>).

SERGEY V. PLYUKHIN – Candidate of Medical Sciences, Doctor Forensic Medical Expert, Head, Republican Bureau of Forensic Medical Examination, Russia, Cheboksary (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3670-3157>).

ELENA Yu. LYALINA – Pathologist, Head of the Pathoanatomical Department, Republican Bureau of Forensic Medical Examination, Russia, Cheboksary (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5381-2676>).

Формат цитирования: Козлов В.А., Воронов Л.Н., Смирнова Н.В., Карышев П.Б., Степанова А.А., Плюхин С.В., Лялина Е.Ю. Сравнительный анализ нейроглиальных отношений при некоторых формах нейродегенеративных заболеваний [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2022. – № 4. – С. 27–36. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2022/4/3>. DOI: 10.47026/2413-4864-2022-4-27-36.

КЛИНИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ОСОБЕННОСТИ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ЛИЦ С ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ, СОВЕРШИВШИХ НАСИЛЬСТВЕННЫЕ ПРАВОНАРУШЕНИЯ*

Ключевые слова: психические расстройства, насильственные правонарушения, общественно опасные действия против личности, биологическая психиатрия, нейромедиаторы, гормоны.

Актуальность исследования обусловлена необходимостью разработки эффективных методов профилактики общественной опасности лиц, страдающих психическими расстройствами, с выделением факторов, оказывающих влияние на формирование агрессивного поведения в целях совершенствования мер предупреждения правонарушений, связанных с насилием. **Целью настоящей работы** явилось изучение социально-демографических, клинико-психопатологических особенностей и биохимических показателей у лиц с психическими расстройствами, совершивших насильственные правонарушения. Научная новизна определяется важностью установления особенностей комплексного влияния клинических, биологических и социальных факторов на склонность к гетероагрессии, отсутствием научно обоснованных данных о роли нейротрансмиттерных и гормональных систем в формировании агрессивного поведения у больных с тяжелыми формами психической патологии. **Материалы и методы.** Исследовательскую выборку составили 100 респондентов в возрасте от 18 до 60 лет с верифицированным диагнозом тяжелого психического расстройства и фактом привлечения к уголовной ответственности за насильственные правонарушения. Клинические особенности пациентов оценивались с помощью клинико-психопатологического метода с выделением ведущих характеристик психопатологических симптомов и синдромов. Стандартизированная оценка клинических характеристик обеспечивалась при помощи психометрической методики «Шкала позитивных и негативных синдромов» (PANSS), методики «Структурированная оценка риска опасного поведения» (СОРОП). Для проведения лабораторного исследования использовались образцы крови и мочи с определением уровней серотонина, дофамина, кортизола, тестостерона, свободного Т3 (св. Т3), эстрадиола. **Результаты.** Выявлены и описаны наиболее распространенные клинико-социальные характеристики лиц с тяжелыми психическими расстройствами и устойчивым агрессивным криминальным поведением. Установлено, что у большинства респондентов показатели нейротрансмиттерной системы (уровни серотонина, дофамина) значительно отличались от референсных значений. Определена отрицательная корреляция между экскрецией серотонина и суммой баллов по методике СОРОП, а также субшкалой агрессии, частью показателей методики PANSS. **Выводы.** Полученные данные вносят вклад в понимание природы гетероагрессии у лиц с психическими расстройствами, свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения взаимосвязи социальных, клинических и биологических параметров, определения их роли в формировании агрессивного поведения этого контингента пациентов.

Введение. Разработка методов профилактики общественной опасности лиц, страдающих психическими расстройствами, является одной из наиболее значимых задач психиатрической науки и практики [6]. Наибольшую важность в проблеме превенции деликтов насильственного характера представляет

* Статья подготовлена в рамках реализации государственного задания на осуществление научных исследований и разработок по теме «Клинико-нейрохимические предикторы агрессивного поведения у лиц с тяжелыми психическими расстройствами».

комплексное изучение социально-демографических и клинико-психопатологических факторов, способствующих их совершению [7]. Особое значение в научной разработке проблематики предикции гетероагрессии имеет изучение биологических особенностей контингента правонарушителей. Учеными неоднократно высказывались различные гипотезы о роли нейромедиаторных и гормональных систем в патогенезе агрессивного поведения [4]. Несмотря на многочисленные зарубежные и отечественные исследования, направленные на выявление взаимосвязи между показателями основных нейротрансмиттерных и гормональных систем и противоправной деятельностью, в настоящее время отсутствуют такого рода сведения относительно больных с тяжелыми психическими расстройствами, склонных к гетероагрессии, не в полной мере исследована связь клинических и социальных факторов риска [3]. Изложенное указывает на актуальность изучения этой проблемы с выделением факторов, оказывающих влияние на формирование агрессивного поведения в целях совершенствования мер предупреждения правонарушений, связанных с насилием.

Цель исследования – анализ социально-демографических, клинико-психопатологических особенностей и биохимических показателей у лиц с психическими расстройствами, совершивших насильственные правонарушения.

Проведение исследования одобрено на заседании этического комитета при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России (протокол № 24/2 от 19.11.2018 г.).

Материалы и методы исследования. По дизайну исследование является наблюдательным, сравнительным. Набор респондентов проводился на базе ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 4 им. П.Б. Ганнушкина ДЗМ», ГБУЗ «Клиническая психиатрическая больница № 5 ДЗМ». Обследовано 100 респондентов обоего пола. Критериями отбора в исследовательскую выборку являлись: возраст от 18 до 60 лет; верифицированный диагноз тяжелого психического расстройства; совершение правонарушения насильственного характера против жизни, здоровья или половой неприкосновенности; сохраняющиеся нарушения поведения с гетероагрессией. Критерии исключения из исследования: наличие продуктивной психопатологической симптоматики на период обследования; наличие заболеваний эндокринной системы, хронической соматической патологии в стадии декомпенсации.

Клинические особенности пациентов оценивались с помощью клинико-психопатологического метода с выделением ведущих характеристик и признаков психопатологических симптомов и синдромов. Стандартизированная оценка клинических характеристик психических расстройств также проводилась при помощи психометрической методики «Шкала позитивных и негативных синдромов» (PANSS). Риск общественной опасности больных оценивался с применением методики «Структурированная оценка риска опасного поведения» (СОРОП) [5].

Ввиду инвазивного характера процедуры спинномозговой пункции измерение уровней биогенных аминов в спинномозговой жидкости достаточно затруднительно и не позволяет проводить крупномасштабный скрининг. Существуют исследования, подтверждающие наличие достоверных корреляционных связей между периферическим уровнем нейромедиаторов (в моче, крови) и функциональным состоянием центральной нервной системы. По мнению некоторых ученых, наиболее оптимальными для определения указанных биогенных аминов являются образцы мочи [8, 9]. В настоящей работе предполагалось

определение уровней биогенных аминов (серотонина и дофамина) в суточной моче, а также проведение оценки уровня гормонов (тестостерона, кортизола, эстрадиола и св. Т3) в биологических средах. Однако наличие у респондентов выраженных нарушений эмоциональной сферы и поведения определило невозможность сбора суточной (24-часовой) порции мочи. В связи с этим проводили почасовой сбор мочи с дальнейшим пересчетом выделенного количества катехоламинов и серотонина в сутки [1, 2]. Моча собиралась в специальные контейнеры. Полученные образцы были проанализированы с помощью метода ВЭЖХ-МС с применением тандемного времяпролетного масс-спектрометра TripleTOF 6600QTOF System (Sciex) с хроматографом Exion 30AD в режиме TOFMS/ProductIon. Забор крови для определения показателей гормонального профиля производился утром натощак до приема лекарственных средств. Кровь собиралась в пробирки вакуумные Vacuette с активатором свертывания в объеме 5 мл, после чего замораживались и хранились на низком холоде при -60°C до последующего проведения исследования. Применялся метод количественного хемилюминесцентного анализа на оборудовании Beckman Coulter. Полученные данные были обработаны с применением программного обеспечения SCIEX Analyst, Sciex MultiQuant.

Математико-статистический анализ проводился в программе IBM SPSS Statistics 26. Количественная оценка связей между различными показателями проводилась с применением корреляционного анализа Пирсона и теста ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимался равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение. Большинство респондентов исследовательской выборки были лицами мужского пола ($n = 78$; 78,0%), преобладала возрастная подгруппа от 31 до 45 лет ($n = 46$; 46,0%). Анализ социальных и анамнестических показателей выявил ряд характерных особенностей изучаемого контингента (табл. 1).

Таблица 1

Социально-демографические и анамнестические характеристики респондентов исследовательской выборки

Характеристики		%
Условия воспитания	в полной семье	40,0
	в неполной семье	52,0
	опекунами	8,0
Наличие насилия над ребенком в семье	присутствовало неоднократно	77,0
	отсутствовало	23,0
Уровень образования	незаконченное среднее и среднее образование при отсутствии специальности	60,0
	среднее специальное и высшее образование	40,0
Трудовая адаптация	работает	8,0
	не работает	92,0
Наличие инвалидности по психическому заболеванию	определена группа инвалидности	73,0
	не определена группа инвалидности	27,0
Семейное положение	холост/не замужем	87,0
	замужем/женат	13,0
Семейная адаптация	живет один/одна	24,0
	живет совместно с родственниками, членами семьи	76,0
Взаимоотношения с близким окружением	гармоничные	7,0
	конфликтные	93,0

Окончание табл. 1

Характеристики		%
Перенесенные в течение жизни экзогенно-органические вредности	имеются	86,0
	отсутствуют	14,0
Наличие перинатальной патологии	имелась	29,0
	отсутствовала	71,0
Наследственная отягощенность психическими расстройствами	наследственность отягощена	66,0
	наследственность не отягощена	34,0
Злоупотребление/зависимость от психоактивных веществ	имеется	84,0
	отсутствует	16,0

Установлено, что большинство респондентов были социально дезадаптированы: у них отсутствовали собственные семьи, они не работали и не имели приверженности к труду на протяжении жизни. Характерными особенностями лиц с тяжелыми формами психических расстройств, совершивших насильственные правонарушения, являются: воспитание в неполных семьях с жестоким отношением к ребенку, низкий уровень образования с отсутствием специальности, конфликтные взаимоотношения с близким окружением, наличие перенесенных экзогенных вредностей (преимущественно черепно-мозговых травм и интоксикаций) в анамнезе.

Нозологическая структура психических расстройств у пациентов исследовательской выборки представлена расстройствами шизофренического спектра ($n = 63$; 63,0%), органическими психическими расстройствами (29,0%; $n = 29$) и умственной отсталостью (8,0%; $n = 8$) (рис. 1).



Рис. 1. Нозологическая характеристика психических расстройств у респондентов исследовательской выборки

Определено, что клиничко-динамическими особенностями психической патологии, характерной для преимущественного большинства обследованных, являлись раннее начало и продолжительное течение заболевания с формированием выраженных нарушений поведения и эмоциональной сферы. Анализ показал,

что в более чем половине случаев (64,0%; $n = 64$) дебют заболевания пришелся на возраст до 25 лет, средняя продолжительность болезненного процесса на момент обследования составила 19 ± 12 лет. Подавляющее большинство пациентов (87%; $n = 87$) состояли под наблюдением у психиатра в психоневрологическом диспансере до настоящей госпитализации, однако лишь 14% ($n = 14$) принимали психофармакотерапию. В ходе клинической беседы около половины (48%; $n = 48$) респондентов отмечали негативное отношение к назначенному лечению, отказывались от приема препаратов, проведения дополнительных лабораторных и инструментальных исследований, что было обусловлено отсутствием критики к своему психическому состоянию, наличием протестных форм реагирования. Известно, что нарушение критических способностей и отсутствие приверженности терапии играют существенную роль в генезе общественной опасности лиц с психическими расстройствами.

Проведенный анализ перенесенных экзогенно-органических вредностей выявил высокую их распространенность в исследовательской выборке ($n = 86$; 86,0%) с сочетанием черепно-мозговых травм и интоксикаций ($n = 51$; 51,0%), а также перинатальной патологии ($n = 29$; 29,0%) (рис. 2). Установлен высокий уровень наследственной отягощенности алкоголизмом родителей, а также коморбидности имеющегося у респондентов тяжелого психического расстройства с синдромом зависимости от алкоголя ($n = 84$; 84,0%). Их наличие способствовало прогрессивности психического заболевания, усиливало выраженность эмоциональной дисрегуляции, во многом определяло утрату контроля над поведением и социальную дезадаптацию пациентов.

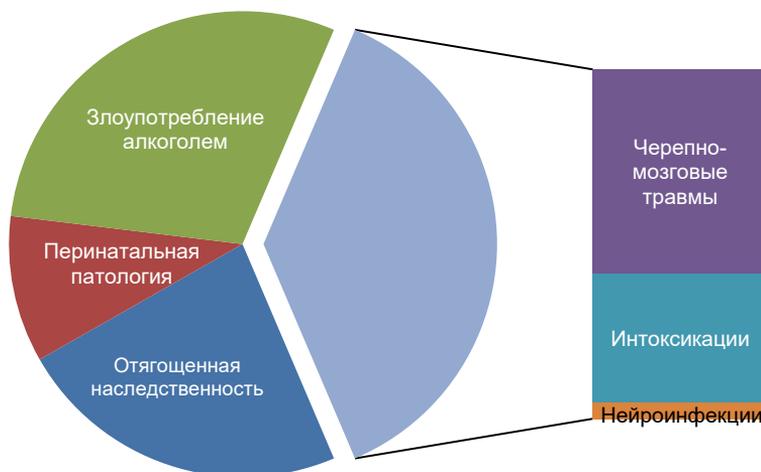


Рис. 2. Характеристика наследственной отягощенности и перенесенных экзогенно-органических вредностей респондентами исследовательской выборки

Полученные данные позволяют предположить, что совокупность неблагоприятных социальных, наследственных и экзогенно-органических факторов способствовала формированию общественно опасного поведения с гетероагрессией у лиц с тяжелыми формами психической патологии.

На период обследования, несмотря на психофармакотерапию типичными и атипичными нейролептиками, нормотимиками, нарушения поведения и эмоциональной сферы присутствовали у всех пациентов. Их психическое состояние характеризовалось крайней неустойчивостью аффективных реакций, легко возникающей раздражительностью с проявлениями реакцией гнева, эксплозивностью. Респонденты занимали враждебную позицию при общении с медицинским персоналом, проявляли вербальную и невербальную агрессию к окружающим. Более 2/3 из них ($n = 74$; 74,0%) систематически нарушали режим отделения: отказывались от приема лекарственных средств и соблюдения правил стационара (отказывались от беседы с врачом, проведения дополнительных исследований), инициировали конфликтные ситуации с окружающими. Эмоциональная лабильность, недостаточность волевого и интеллектуального контроля над поведением, нарушения целенаправленности мышления, паралогичность суждений и значительное снижение критических способностей обуславливали сохраняющуюся общественную опасность изучаемого контингента лиц.

В качестве дополнительных методов исследования использовались методики «Шкала позитивных и негативных синдромов» (PANSS) и «Структурированная оценка риска опасного поведения» (СОРОП), средние показатели которых представлены в табл. 2.

Таблица 2

**Средние значения методики СОРОП и PANSS
у респондентов исследовательской выборки, балла**

СОРОП	PANSS			
	шкала позитивных синдромов	шкала негативных синдромов	шкала общей психопатологии	субшкала агрессии
68,2 (20; 108)	12,8 (7; 26)	16,1 (9; 32)	28,6 (16; 37)	13,5 (7; 19)

Проведенный лабораторный анализ суточной экскреции биогенных аминов (серотонина и дофамина) и концентрации гормонов (тестостерона, эстрадиола, св. Т3 и эстрадиола) в биологических средах выявил некоторые особенности. Установлено, что у большинства респондентов показатели нейротрансмиттерной системы значимо отличались от референсных значений (рис. 3).

В процессе исследования анализ параметров гормонального профиля не выявил значимых отличий от референсных значений в преимущественном большинстве случаев. В научной литературе имеются противоречивые данные о взаимосвязи показателей активности гормональной системы и противоправного поведения, что свидетельствует о недостаточной изученности данного вопроса [7].

При корреляционном анализе взаимосвязи между результатами лабораторного исследования и показателями психометрии с применением СОРОП и PANSS установлены значимые особенности. Так, определена отрицательная корреляция между суточной экскрецией серотонина в образцах мочи и суммой баллов по методике СОРОП, а также субшкалой агрессии, показателями «Ослабление контроля импульсивности» (О14), «Гневливость» (Д1), «Сложности в задержке gratification» (Д2) и «Эмоциональная лабильность» (Д3) по методике PANSS (табл. 3).



Рис. 3. Сравнение показателей уровня серотонина и дофамина респондентов исследовательской выборки с референсными значениями
Примечание. ■ – референсные значения дофамина; ◆ – референсные значения серотонина

Таблица 3

**Корреляция экскрецией серотонина в моче
с показателями методик СОРОП и PANSS**

Показатели	Серотонин, мкг/сут.	
	корреляция Пирсона (r)	двухсторонняя значимость (p)
Средний балл методики СОРОП	-0,224	0,029
Субшкала агрессии	-0,259	0,010
«Отказ от сотрудничества»	-0,215	0,034
«Ослабление контроля импульсивности»	-0,204	0,045
«Гневливость»	-0,240	0,018
«Сложности в задержке GRATИФИКАЦИИ»	-0,250	0,014
«Эмоциональная лабильность»	-0,211	0,038

Заключение. По результатам исследования определены клинико-социальные особенности и некоторые биологические характеристики лиц с тяжелыми психическими расстройствами и устойчивым агрессивным криминальным поведением. Среди них: наследственная отягощенность алкоголизмом родителей, дисгармоничное воспитание в неполных семьях с жестоким отношением к ребенку, низкий образовательный уровень, трудовая дезадаптация. Анализ семейной адаптации выявил ее низкий уровень с отсутствием собственных семей и поддержки близких, конфликтными взаимоотношениями с родственниками с агрессивной формой их разрешения. Имеющаяся у данного контингента больных психическая патология отличалась ранним дебютом и непрерывным течением, наличием стойких выраженных расстройств эмоциональной сферы в виде эксплозивности, эмоциональной неадекватности, оппозиционности, грубости аффективных разрядов с недостаточным волевым контролем, трудностями аффективной переключаемости. Высокая распространенность перенесенных экзогенно-органических вредностей, систематическое злоупотребление алкоголем с формированием синдрома зависимости, отсутствие комплаенса и сниженные критические способности способствовали устойчивости выраженных нарушений поведения с гетероагрессивной направленностью. Указанные клинические характеристики сочетались с наличием у обследованного контингента пациентов с агрессивным криминальным поведением статистически значимых отклонений от референсных значений показателей уровня серотонина и дофамина в моче. Научный и клинический интерес представляет установленная в исследовании отрицательная корреляция между суточной экскрецией серотонина в образцах мочи и суммой баллов по методике СОРОП, а также субшкалой агрессии, показателями «Ослабление контроля импульсивности», «Гневливость», «Сложности в задержке графикации» и «Эмоциональная лабильность» по методике PANSS. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения взаимосвязи социальных, клинических и биологических параметров, определения их роли в формировании агрессивного поведения лиц с тяжелыми формами психической патологии.

Литература

1. Катехоламины и их метаболиты в мозге и моче у крыс с экспериментальным паркинсонизмом / В.П. Чехонин, В.П. Бакалушев, Б.М. Коган и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2000. Т. 130, № 8. С. 223–227.
2. Коган Б.М., Кекелидзе З.И., Дроздов А.З., Юсупова И.У. Экскреция свободных, связанных форм катехоламинов, их метоксипроизводных и 3,4-диоксифенилуксусной кислоты при алкогольном делирии // Российский психиатрический журнал. 1998. № 4. С. 30–34.
3. Макушкина О.А., Гурина О.И., Вяткина А.И. Изучение уровня серотонина, дофамина и показателей гормонального профиля у лиц с психическими расстройствами с агрессивным противоправным поведением // Российский психиатрический журнал. 2020. № 2. С. 46–54. DOI: 10.24411/1560-957X-2020-10206.
4. Макушкина О.А., Гурина О.И., Голенкова В.А. Биологические основы агрессивного поведения // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022. Т. 14, № 1. С. 76-81. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-76-81.
5. Макушкина О.А. Методика структурированной оценки риска опасного поведения лиц с психическими расстройствами (СОРОП). М.: ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского», 2020. 37 с.
6. Попов С.Н., Винникова И.Н. Методика прогнозирования повторных общественно опасных действий у лиц с органическими психическими расстройствами // Доктор.Ру. 2020. Т. 19, № 9. С. 53–58. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-9-53-58.
7. Сравнительный анализ клинико-социальных характеристик женщин с органическим расстройством личности, совершивших и не совершавших правонарушения / М.А. Качаева, Н.К. Харитоновна, С.В. Шпорт и др. // Российский психиатрический журнал. 2021. № 1. С. 37–46. DOI: 10.47877/1560-957X-2021-10104.

8. Manchia M., Comai S., Pinna M. et al. Biomarkers in aggression. *Adv Clin Chem.*, 2019, vol. 93, pp. 169-237. DOI: 10.1016/bs.acc.2019.07.004.

9. McKernan L.C., Walsh C.G., Reynolds W.S. et al. Psychosocial co-morbidities in Interstitial Cystitis/Bladder Pain syndrome (IC/BPS): A systematic review. *Neurol Urodyn.*, 2018, vol. 37, no. 3, pp. 926-941. DOI: 10.1002/nau.23421.

МАКУШКИНА ОКСАНА АНАТОЛЬЕВНА – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела профилактики и мониторинга деятельности психиатрических служб, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского, Россия, Москва (makushkina@serbsky.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9081-8257>).

ГОЛЕНКОВА ВАЛЕРИЯ АНДРЕЕВНА – младший научный сотрудник, отдел профилактики и мониторинга деятельности психиатрических служб, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского, Россия, Москва (golenkova.v@serbsky.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4617-1916>).

Oxana A. MAKUSHKINA, Valeriya A. GOLENKOVA

CLINICAL AND SOCIAL CHARACTERISTICS AND FEATURES OF BIOCHEMICAL INDICATORS IN PERSONS WITH MENTAL DISORDERS WHO HAVE COMMITTED VIOLENT CRIMES

Key words: mental disorders, violent crimes, socially dangerous actions against a person, biological psychiatry, neurotransmitters, hormones.

The relevance of the study is conditioned by the need to develop effective methods to prevent public danger arising from persons suffering from mental disorders, with identification of factors that influence aggressive behavior formation in order to improve measures to prevent crimes related to violence. **The purpose of this work** was to study the socio-demographic, clinical and psychopathological features and biochemical parameters in persons with mental disorders who committed violent crimes. The scientific novelty is determined by the importance of establishing the features of the complex influence of clinical, biological and social factors on the tendency to heteroaggression, the lack of scientifically substantiated data on the role of neurotransmitter and hormonal systems in aggressive behavior formation in patients with severe forms of mental pathology. **Materials and methods.** The research sample consisted of 100 respondents aged 18 to 60 years with a verified diagnosis of a severe mental disorder and the fact of criminal prosecution for violent crimes. The clinical features of the patients were evaluated using a clinical-psychopathological method with identification of the leading characteristics in psychopathological symptoms and syndromes. Standardized assessment of clinical characteristics was provided by the use of the psychometric methodology "Positive and Negative Syndrome Scale" (PANSS), the methodology "Structured Assessment of Unsafe Behavior Risk" (SOROP). For laboratory testing, blood and urine samples were used to determine the levels of serotonin, dopamine, cortisol, testosterone, free T3 (free T3), estradiol. **Results.** The most common clinical and social characteristics of persons with severe mental disorders and persistent aggressive criminal behavior were identified and described. In the majority of respondents, the indicators of the neurotransmitter system (serotonin, dopamine levels) were found to differ significantly from the reference values. A negative correlation was determined between serotonin excretion and the sum of points according to SOROP technique, as well as the subscale of aggression, which is part of the indicators in PANSS technique. **Conclusions.** The obtained data contribute to understanding the nature of heteroaggression in persons with mental disorders, indicating the need for further studying the relationship of social, clinical and biological parameters, determining their role in aggressive behavior formation in this contingent of patients.

References

1. Chekhonin V.P., Baklaushev V.P., Kogan B.M. et al. *Katekholaminy i ikh metabolity v mozge i moche u krysa s eksperimental'nyim parkinsonizmom* [Catecholamines and their metabolites in the brain and urine in rats with experimental parkinsonism]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*, 2000, vol. 130, no. 8, pp. 223–227.

2. Kogan B.M., Kekelidze Z.I., Drozdov A.Z., Yusupova I.U. *Ekskretsiya svobodnykh, svyazannykh form katekholaminov, ikh metoksiiproizvodnykh i 3,4-dioksifeniluksusnoy kisloty pri alkogol'nom delirii* [Excretion of free, bound forms of catecholamines, their methoxy derivatives and 3,4-dioxyphenylacetic acid in alcoholic delirium]. *Russian journal of psychiatry*, 1998, vol. 4, pp. 30–34.

3. Makushkina O.A., Gurina O.I., Vyatkina A.I. *Izuchenie urovnya serotoninina, dofamina i pokazateley gormonal'nogo profilya u lits s psikhicheskimi rasstroystvami s agressivnym protivopravnym povedeniem* [Study of serotonin, dopamine and hormone profile indicators in individuals with mental disorders and aggressive illegal behavior]. *Russian journal of psychiatry*, 2020, vol. 2, pp. 46–54. DOI: 10.24411/1560-957X-2020-10206.

4. Makushkina O.A., Gurina O.I., Golenkova V.A. *Biologicheskie osnovy agressivnogo povedeniya* [Biological basis of aggressive behavior]. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*, 2022, vol. 14, no. 1, pp. 76–81. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-76-81.

5. Makushkina O.A. *Metodika strukturirovannoi otsenki riska opasnogo povedeniya lits s psikhicheskimi rasstroystvami (SOROP)*. Moscow, 2020, 37 p.

6. Popov S.N., Vinnikova I.N. *Metodika prognozirovaniya povtornykh obshchestvenno opasnykh deystviy u lits s organicheskimi psikhicheskimi rasstroystvami* [A method for predicting repeat socially dangerous acts in subjects with organic mental disorders]. *Doctor.Ru*, 2020, vol. 19, no. 9, pp. 53–58. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-9-53-58.

7. Kachaeva M.A., Kharitonova N.K., Shport S.V. et al. *Cravnitel'nyy analiz kliniko-sotsial'nykh kharakteristik zhenshchin s organicheskimi rasstroystvom lichnosti, sovershivshikh i ne sovershivshikh pravonarusheniya* [Comparative analysis of clinical and social characteristics of women with organic personality disorder who committed and did not commit offenses]. *Russian journal of psychiatry*, 2021, vol. 1, pp. 37–46. DOI: 10.47877/1560-957X-2021-10104.

8. Manchia M., Comai S., Pinna M. et al. Biomarkers in aggression. *Adv Clin Chem.*, 2019, vol. 93, pp. 169–237. DOI: 10.1016/bs.acc.2019.07.004.

9. McKernan L.C., Walsh C.G., Reynolds W.S. et al. Psychosocial co-morbidities in Interstitial Cystitis/Bladder Pain syndrome (IC/BPS): A systematic review. *Neurourol Urodyn.*, 2018, vol. 37, no. 3, pp. 926–941. DOI: 10.1002/nau.23421.

OXANA A. MAKUSHKINA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Prevention and Monitoring of Psychiatric Services, National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology named after V.P. Serbsky, Russia, Moscow (makushkina@serbsky.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9081-8257>).

VALERIYA A. GOLENKOVA – Junior Researcher, Department of Prevention and Monitoring of Psychiatric Services, National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology named after V.P. Serbsky, Russian Federation, Moscow (golenkova.v@serbsky.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4617-1916>).

Формат цитирования: Макушкина О.А., Голенкова В.А. Клинико-социальные характеристики и особенности биохимических показателей у лиц с психическими расстройствами, совершивших насильственные правонарушения [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2022. – № 4. – С. 37–46. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2022/4/4>. DOI: 10.47026/2413-4864-2022-4-37-46.

**МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ
ПЕРВИЧНОЙ АДЕНТИИ ЛАТЕРАЛЬНЫХ РЕЗЦОВ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ**

Ключевые слова: первичная адентия, денальная имплантация, ортодонтическое лечение, новые технологии, безметалловые коронки NobelProcera, узкий формирователь десны, узкий временный абатмент, абатмент с угловой шахтой винта NobelProcera ASC, эстетическая стоматология.

Применение междисциплинарного подхода к стоматологическому лечению связано с увеличением количества тяжёлых форм зубочелюстных аномалий. По данным современных исследований, одной из распространённых зубочелюстных аномалий является первичная адентия, или врождённое отсутствие зубов. Данная патология требует индивидуального подхода и комплексного лечения с применением цифровых технологий в стоматологии. Опыт стоматологической практики авторов показывает, что междисциплинарный подход в лечении стоматологических пациентов с первичной адентией латеральных резцов верхней челюсти должен включать работу стоматолога-ортодонта, стоматолога-хирурга, стоматолога-ортопеда, стоматолога-пародонтолога и зубного техника. **Цель исследования** – повышение эффективности и эстетического результата лечения пациентов с врождённой адентией латеральных резцов верхней челюсти с использованием денальных имплантатов, ортодонтического лечения и цифрового протезирования. **Материалы и методы.** 84 пациентам с врождённой адентией латеральных резцов верхних челюстей в период с 1998 по 2022 г. были проведены ортодонтическое лечение и установка денальных имплантатов в области отсутствующих зубов. Из них 32 пациента (10 мужчин и 22 женщины в возрасте от 16 до 35 лет) прошли полный курс лечения с предшествующей ортодонтической подготовкой, установкой брекетов на верхний и нижний зубные ряды и внедрением денальных имплантатов в области 1.2 и 2.2. Было установлено 64 имплантата различных систем – Astra Tech, Nobel Biocare, Straumann, Mis, Конмет, СТИ-ОЛ, СТАС, RADIX и др. Оценивалось состояние пациентов на всех этапах лечения. Срок наблюдения за пациентами составил более 20 лет. **Результаты.** Количество успешных случаев реабилитации пациентов с врождённой адентией составило 93,75%. Общее количество неудач относилось к периоду первого года наблюдения (1999 г.), они были устранены. **Выводы.** Применение междисциплинарного подхода, специальных компьютерных программ по планированию денальной имплантации, навигационной хирургии, безметалловых ортопедических конструкций по технологии CAD/CAM в лечении стоматологических пациентов с первичной адентией латеральных резцов верхней челюсти позволяет достичь эффективного функционального и эстетического состояния зубочелюстной системы.

Актуальность. Имплантология и ортодонтия – самые быстроразвивающиеся и самые востребованные отрасли стоматологии, бьют все рекорды по внедрению и использованию высоких технологий [1, 5, 11]. Достижения имплантологии и ортодонтии базируются на многочисленных фундаментальных исследованиях и клинических наблюдениях [2, 8].

Врождённое отсутствие зубов, известное под названием первичной адентии, является достаточно распространённой проблемой и в наши дни встречается чаще, чем раньше. Первичная адентия относится к одной из наиболее тяжёлых форм зубочелюстных аномалий. Распространённость данной патологии у детей варьирует от 8 до 16,5% от общей популяции [7, 9]. Чаще наблюдается первичная двухсторонняя адентия верхних латеральных резцов и нижних вторых

премоляров. Реже встречается множественная адентия зубов [3, 6]. Причинами отсутствия постоянных зачатков зубов являются такие полиэтиологические факторы, как генетическая предрасположенность либо нарушения развития зубочелюстной системы во внутриутробном периоде.

Комплексное лечение больных при отсутствии зачатков латеральных резцов верхней челюсти требует серьезного индивидуального подхода с включением конусно-лучевой компьютерной томографии и цифровых методов.

При врожденном отсутствии зубов перед родителями ребёнка и врачами-стоматологами стоит общая задача – принятие правильного решения в самые ранние сроки. От своевременного лечения будут зависеть стоматологическое здоровье пациента и его физический облик в течение всей жизни [4, 10]. Взаимодействие специалистов разных дисциплин стоматологической практики расширило возможности лечения первичной адентии зубов. При планировании лечения мы учитываем новые разработки в области имплантологии, в технике изготовления мостовидных протезов, коронок, а также в ортодонтии, когда врач создаёт место в зубном ряду. Отсутствие латеральных резцов верхней челюсти или отсутствие протеза вызывает чувство неловкости и дискомфорта. Пациентов беспокоят в большей степени субъективные проявления заболевания – страдает внешний вид пациента, невозможность легко и красиво улыбаться, речеобразование. В свою очередь, это приводит к снижению социальной активности, развитию комплексов. Только своевременно начатое стоматологическое лечение положительно сказывается на внешности пациента, выражении его лица и эстетическом восприятии его улыбки. Проблемы лечения возникают прежде всего потому, что большинство пациентов на начальной стадии лечения находятся в том возрасте, когда рост зубочелюстной системы ещё не завершён. Мы предлагаем пациентам возможные методы лечения: изготовление съёмного протеза, мостовидного протеза, адгезивного мостовидного протеза или внедрение дентальных имплантатов в области отсутствующих зубов.

С 1952 г., когда П.И. Бранемарк открыл способность титана срастаться с костной тканью, в дентальной имплантологии началась новая эра [12]. Ранее дантисты в основном заботились о функциональности зубов, но сегодня понятия стоматология и эстетика неразделимы. Про эстетику в мире заговорили официально и впервые в 1973 г. в США, когда основали Американскую академию эстетической стоматологии. В 1993 г. была создана Международная федерация эстетической стоматологии. В Россию эстетическая стоматология пришла в 2000 г. Создание естественной белозубой улыбки – это настоящее искусство и требует от врача самой высокой квалификации. В настоящее время врачи-стоматологи добиваются того, чтобы коронка на дентальном имплантате была незаметна во рту, чтобы она буквально выростала из десны. Для этого существуют нюансы имплантации, её отличия от традиционного протезирования. Современная имплантология сверхточна. Коронка на имплантате не только выглядит абсолютно естественно, но и сохраняет это свойство долгие годы, будучи полностью биосовместимой и изготовленной из современных материалов с использованием цифровых технологий. Современная технология – CAD/CAM – это производство каркасов зубных протезов, коронок для имплантатов и виниров с помощью компьютерного моделирования и фрезирования на станках с программным управлением. Более 15 лет такие коронки

на имплантатах применяются в нашей практике, которые заказываются через интернет-сайт в производственных центрах NobelProcera.

Сегодня пациенты требуют высокого качества лечения и эффективного восстановления эстетики. Чтобы удовлетворить эти запросы, действия членов врачебной команды должны быть четко скоординированы. В последние годы появилось внимание к «цифре». Цифровой протокол планирования имплантации представляет собой инновационный подход к планированию ортодонтического, хирургического и ортопедического этапов лечения, который делает процесс лечения более эффективным, сокращает продолжительность и обеспечивает успешное взаимодействие между стоматологом-ортодонтом, стоматологом-хирургом, стоматологом-ортопедом, стоматологом-пародонтологом и зубным техником.

Научные достижения в области химии поверхностей позволили вывести интеграцию тканей на принципиально новый уровень. Химия и топография поверхности абатментов и имплантатов претерпели изменения, чтобы обеспечить интеграцию твёрдых и мягких тканей на каждом этапе лечения. Доктор Иньяки Гамборена (Сан-Себастьян, Испания), профессор Вашингтонского университета, разработал актуальные протоколы замещения передних зубов с помощью имплантатов: моделирование контура мягких тканей с помощью узкого формователя десны и узкого временного абатмента; установка ортопедических конструкций с винтовой фиксацией во фронтальном отделе; использование абатментов с угловой шахтой винта NobelProcera ASC. За последние годы данные методы лечения внедрены и применяются у пациентов с первичной адентией латеральных резцов верхней челюсти в нашей практике.

Цель нашего исследования – разработать комплекс алгоритмов обследования и лечения с применением навигационной хирургии, цифровых ортопедических конструкций для повышения функциональной эффективности и эстетических результатов в реабилитации пациентов с врождённой адентией латеральных резцов верхней челюсти.

Задачи исследования:

1. Разработать комплекс алгоритмов обследования и лечения пациентов с врожденной адентией латеральных резцов верхней челюсти с использованием дентальных имплантатов.

2. Повысить эффективность эстетического и функционального результатов в реабилитации пациентов с врождённо отсутствующими боковыми резцами верхней челюсти, используя цифровое планирование, навигационную имплантацию, цифровые ортопедические конструкции.

3. Снизить риск осложнений.

Материалы и методы исследования. За период с 1998 по 2022 г. нами было прооперировано 84 пациента с врождённой адентией, которым проводились ортодонтические лечебные мероприятия и установка дентальных имплантатов в области отсутствующих зубов. Из них 32 пациента с врождённой адентией латеральных резцов верхней челюсти прошли полный курс лечения с предшествующей ортодонтической подготовкой, установкой брекетов на верхний и нижний зубные ряды и внедрением дентальных имплантатов в области 1.2 и 2.2. Показанием к ортодонтическому лечению явилась недостаточная протяжённость альвеолярного отростка в месте предполагаемой имплантации. Идеальное положение дентального имплантата – минимум 1,5 мм от корня соседнего зуба. Минимально допустимым расстоянием для установки

имплантатов между центральными резцами и клыками является 5,5 мм. При анализе томограммы оценивали дилацерацию корней рядом расположенных зубов. Улучшение мезио-дистального расстояния клинических коронок реализуется в процессе ортодонтического лечения более предсказуемо, чем межкорневое расстояние. Оценка клинических данных осуществлялась с помощью КЛКТ. Пациентам до хирургического этапа проводили гигиенические мероприятия ротовой полости и оценивали состояние тканей периодонта. До установки дентальных имплантатов проводили ортодонтическое лечение продолжительностью от одного года до трёх лет. Эффективность ортодонтического лечения оценивали по 6 ключам нормальной окклюзии Эндрюса.

Под наблюдением находились 10 мужчин и 22 женщины в возрасте от 16 до 35 лет. Было установлено 64 имплантата различных систем – Astra Tech, Nobel Biocare, Straumann, Mis, Конмет, СТИ-ОЛ, СТАС, RADIX и др. (рис. 1, 2).



Рис. 1. Распределение пациентов по полу

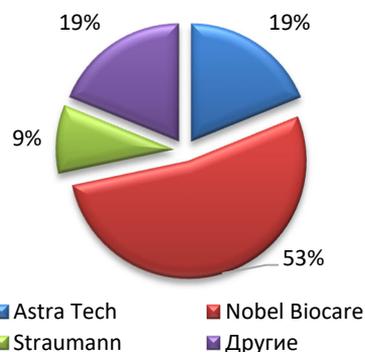


Рис. 2. Используемые системы имплантатов на месте отсутствующих зубов 1.2, 2.2

У пациентов исследовали состояние гемодинамики тканей в области дефекта, изучали диагностические модели челюстей, определяли денситометрические показатели костной ткани. Проводили рентгенологическое обследование, с помощью КЛКТ оценивали состояние челюстных костей, положение корней зубов 1.3, 1.1, 2.1, 2.3.

Результаты исследования. У 32 пациентов реабилитация расценивалась успешной в 93,75% случаев. Общее количество неудач относилось к периоду первого года наблюдения (1999 г.), в течение которого было потеряно четыре одноэтапных имплантата RADIX-I (Минск). Четверым пациентам была проведена имплантация в области зубов 2.2, 1.2 на одноэтапных имплантатах RADIX-I. Имплантаты были введены в кость верхней челюсти для создания адекватной ширины альвеолярного отростка путём его расщепления. На имплантатах RADIX-I было проведено временное протезирование пластмассовыми коронками. После утраты имплантатов двум пациентам были предложены адгезионные конструкции, а 2 пациентам через шесть месяцев была проведена повторная имплантация.

60 установленных имплантатов были признаны не утраченными, а остеоинтегрированными. У 13 имплантатов вертикальная атрофия костной ткани составила более 0,2 мм в год.

Пятнадцать лет мы пользуемся коронками винтовой фиксации с опорой на имплантатах и проводим корреляцию коронок при утрате окклюзионного контакта. Со временем положение зубов изменяется, что требует корреляции или замены протезов с опорой на имплантатах. У трёх пациентов успешно провели корреляцию окклюзионной поверхности четырёх коронок латеральных резцов верхней челюсти.

Для дальнейшего лечения пациентов разработан алгоритм обследования и лечения пациентов с врождённой адентией латеральных резцов верхней челюсти (рис. 3). За основу был взят алгоритм, разработанный в отделении клинической и экспериментальной имплантологии ЦНИИС.

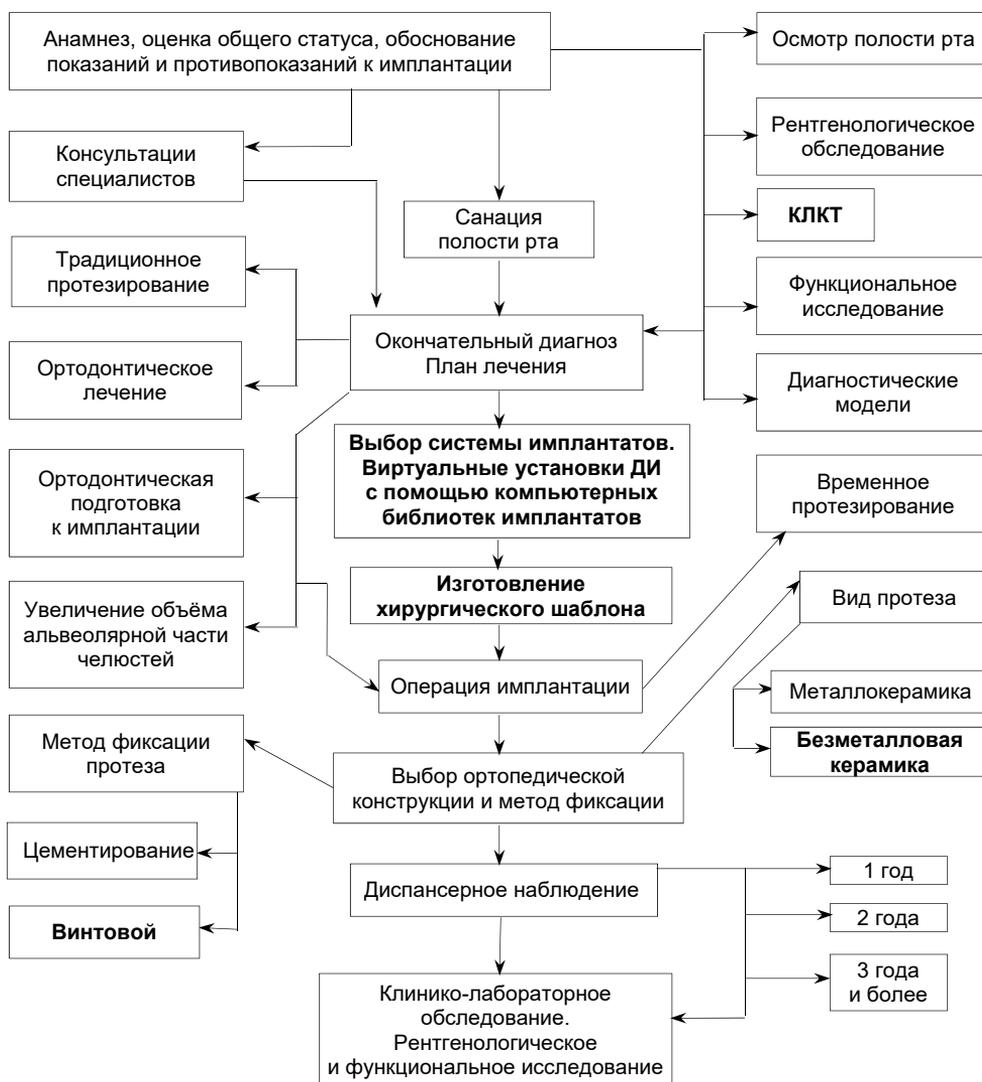


Рис. 3. Алгоритм обследования и лечения пациентов с врождённой адентией латеральных резцов верхней челюсти

Клинический случай (24 года наблюдения)

В Республиканскую стоматологическую поликлинику г. Чебоксары в 1998 г. обратилась пациентка А., возраст 16 лет, с жалобами на щели между зубами, а также на отсутствие зубов 1.2, 1.4, 1.5, 2.4, 4.5. В подростковом возрасте она отказалась от использования съёмного зубного протеза. Лечение планировалось и проводилось в тесном контакте специалистов ортодонт, имплантологов, ортопедов, пародонтологов. Были проведены всесторонняя диагностика и планирование лечения. После комплексного стоматологического обследования, оценки клинической ситуации, антропометрического изучения гипсовых моделей челюстей (рис. 4, 5), ортопантомографии (рис. 6) и телерентгенографии в боковой проекции был выбран щадящий план лечения для достижения оптимальных функциональных и эстетических результатов. Было принято решение внедрения имплантатов вместо отсутствующих зубов и после ортодонтического лечения протезирование несъёмными цементируемыми металлокерамическими коронками (рис. 7, в и 8).

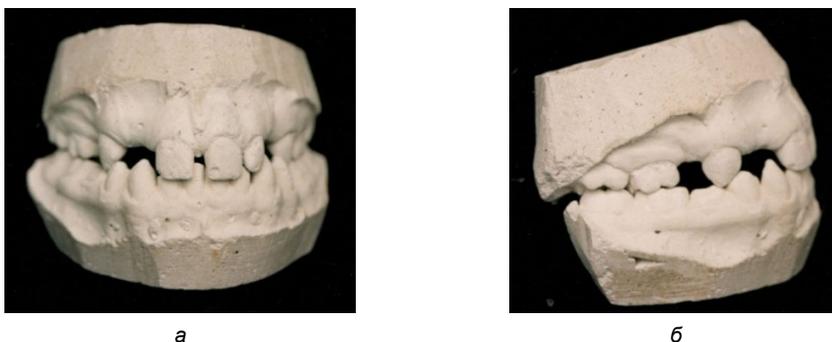


Рис. 4. Гипсовые модели челюстей пациентки А. до лечения:
а – фронтальная проекция;
б – правая латеральная проекция

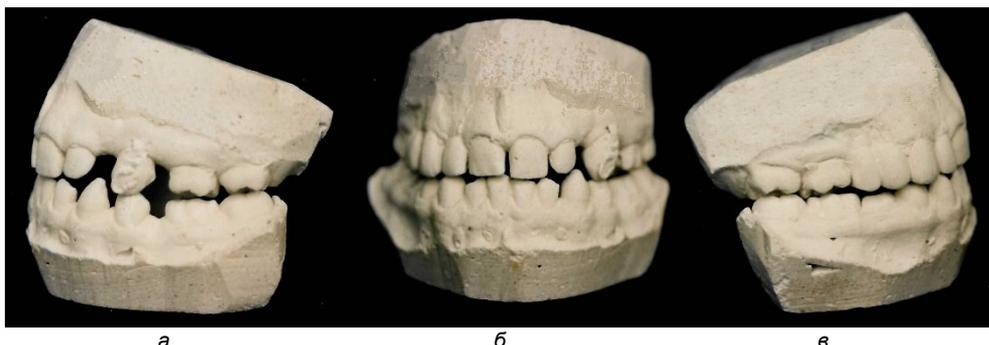


Рис. 5. Гипсовые модели челюстей пациентки А. на этапе лечения:
а – левая латеральная проекция;
б – фронтальная проекция;
в – правая латеральная проекция

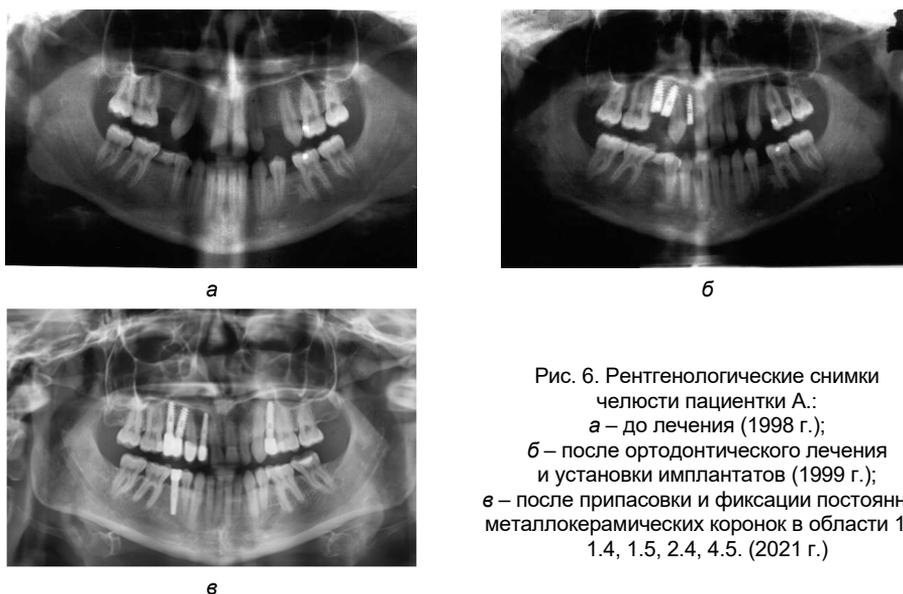


Рис. 6. Рентгенологические снимки челюсти пациентки А.:
 а – до лечения (1998 г.);
 б – после ортодонтического лечения и установки имплантатов (1999 г.);
 в – после припасовки и фиксации постоянных металлокерамических коронок в области 1.2, 1.4, 1.5, 2.4, 4.5. (2021 г.)



Рис. 7. Клиническое состояние пациентки А. после протезирования металлокерамическими коронками (2021 г.)

Клинический случай 2 (13 лет наблюдений)

В клинику обратилась пациентка Б., возраст 25 лет, с жалобами на отсутствие двух латеральных резцов верхней челюсти. После проведённого ортодонтического лечения на их месте установлены имплантаты (рис. 8, а). Изготовлены постоянные коронки из диоксида циркония на винтовой фиксации NobelProcera (рис. 8, б). Диспансерное наблюдение через 10 лет (рис. 8, в).

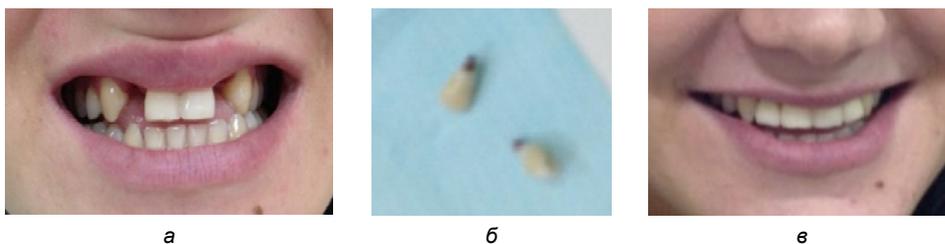


Рис. 8. Клиническое состояние пациентки Б. на этапах лечения:
 а – после ортодонтического лечения и установки имплантатов;
 б – коронки на индивидуальных абатментах из диоксида циркония;
 в – через 10 лет после лечения

Клинический случай 3 (15 лет наблюдений)

Пациентка В., 15 лет, обратилась с жалобами на отсутствие латеральных резцов верхней челюсти. Проводилось ортодонтическое лечение продолжительностью 2 года (рис. 9, а). Установлены дентальные имплантаты (рис. 9, б) и металлокерамические коронки на дентальных имплантатах цементной фиксации (рис. 9, в).



Рис. 9. Клиническое состояние пациентки В. на этапах лечения:
а, б – клиническое состояние зубных рядов непосредственно после установки ортодонтической аппаратуры;
в – металлокерамические коронки на цементной фиксации в области 1.2, 2.2 на индивидуальных абатментах через 15 лет после лечения

Клинический случай 4 (10 лет наблюдения)

Пациентка Д., 24 года. Жалобы на отсутствие зубов в области 1.2, 2.2, 4.5. Была установлена ортодонтическая аппаратура (рис. 10, а; 11, а). Ортодонтическое лечение продолжительностью 1,5 года (рис 10, б). Установка имплантата в области 4.5 (рис. 10, в).

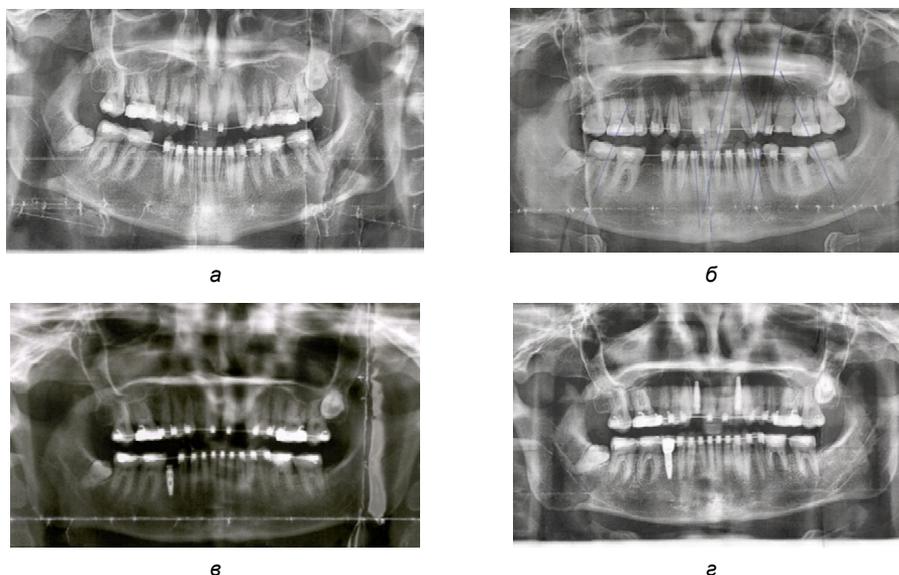


Рис. 10. Рентгенологические снимки пациентки Д. на этапах лечения:
а – после установки ортодонтической аппаратуры;
б – на этапе ортодонтического лечения; в – после установки имплантата 4.5;
г – после установки имплантата 1.2 и 2.2 и протезирования коронкой 4.5

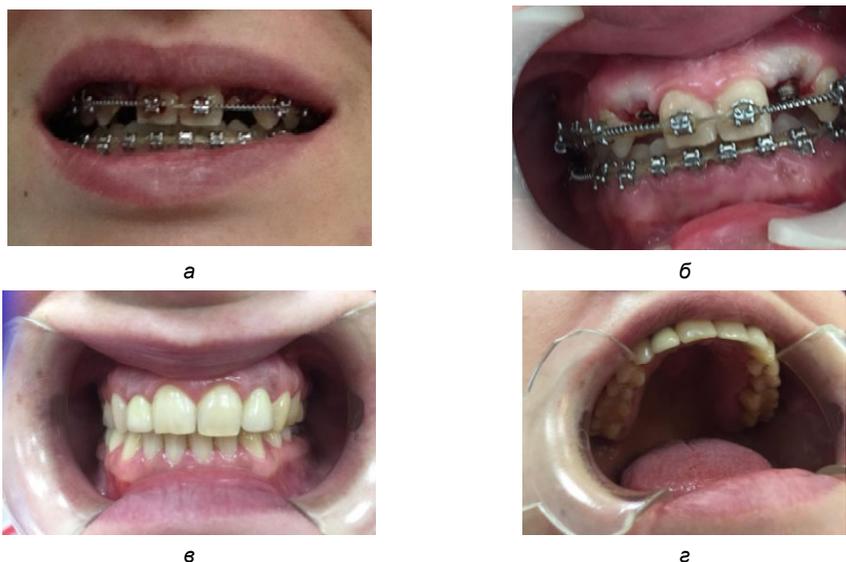


Рис. 11. Клиническое состояние пациентки Д.:
а – на этапе ортодонтического лечения; б – с формирователями десны в обл. 1.2 и 2.2;
в, г – через 10 лет после лечения

Ортодонтическое лечение продолжительностью 3 года, установка имплантата в области 1.2, 2.2 (рис. 10, г), протезирование постоянной коронкой в области 4.5 из диоксида циркония на дентальном имплантате. Раскрытие имплантатов через 4 месяца, установка формирователя десны в области 1.2, 2.2 (рис. 11, б). Через 10 лет достигнут благоприятный результат, коронки на имплантатах в области 1.2, 2.2 из диоксида циркония NobelProcera.

Выводы. Применение междисциплинарного подхода в лечении стоматологических пациентов с первичной адентией латеральных резцов верхней челюсти должно включать командную работу врачей-стоматологов и зубного техника. Это позволяет достичь эффективного функционального и эстетического состояния зубочелюстной системы. На сегодняшний день при лечении данной патологии рекомендуем использование специальных компьютерных программ по планированию дентальной имплантации, навигационной хирургии, безметалловых ортопедических конструкций по технологии CAD/CAM.

Литература

1. Висмайер Д., Казентини П., Галуччи Г., Кьяласко М. Протоколы протезирования в стоматологической имплантологии. Протезирование при полной адентии: Руководство по имплантологии. ITI. М.: Азбука, 2017. Т. 4. 256 с.
2. Никитина Л.И., Гилязева В.В., Громова А.С. Немедленная установка имплантатов в лунку удаленного зуба и немедленное временное протезирование – как метод совершенствования стоматологической реабилитации (обзор данных литературы и собственного клинического опыта) // Медико-фармацевтический журнал "Тулъс". 2022. Т. 24, № 8. С. 20–25. DOI: 10.26787/NYDNA-2686-6838-2022-24-8-20-25.
3. Никитина Л.И. Дентальная имплантация при первичной адентии: оценка состояния регионарного кровотока // Современная стоматология: сб. науч. тр., посвященный 125-летию основателя кафедры ортопедической стоматологии КГМУ профессора И.М. Оксмана. Казань, 2017. С. 312–323.
4. Никитина Л.И., Громова В.В. Применение дентальных имплантатов в ортодонтических целях // Материалы VIII Международной конференции челюстно-лицевых хирургов и стоматологов. СПб., 2003. С. 119–120.

5. Никитина Л.И., Громова В.В. Комплексная терапия при отсутствии зубов // Материалы X и XI Всероссийской научно-практической конференции «Труды VIII съезда Стоматологической ассоциации России». М., 2003. С. 134–136.
6. Рева А.В., Долгов А.А. Лечение первичной адентии боковых резцов верхней челюсти // Новое в стоматологии. 2007. № 7. С. 1–2.
7. Рубникович С.П., Денисова Ю.Л., Трояновская М.С. Особенности комплексного стоматологического лечения пациентов с первичной адентией боковых резцов // Medicina stomatologică. 2020. № 1(54). С. 83–97.
8. Смирнова А.М., Харитоновна М.П. Первичная адентия у детей. Распространённость, этиология и современные методы диагностики // Уральский медицинский журнал. 2012. № 12(104). С. 90–95.
9. Чуйкин О.С. Прогнозирование первичной адентии с применением молекулярно-генетического анализа: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 23 с.
10. Gahlert M. Aesthetic restoration in the incisal region. *Ceramic implants*, 2018, vol. 2 (1), pp. 24–25.
11. Buser D., Chappuis V., Belser U.C., Chen S. Implant placement post extraction in esthetic single tooth sites: when immediate, when early, when late? *Periodontology* 2000, 2017, vol. 73(1), pp. 84–102. DOI: 10.1111/prd.12170.
12. Mellinghoff F.J. Ceramic implants in anterior dental restoration. *Ceramic implants*, 2018, vol. 2(1), pp. 32–33.

НИКИТИНА ЛУИЗА ИВАНОВНА – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой пропедевтики стоматологических заболеваний и новых технологий, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (prop.stom.zab@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4893-0314>).

ГРОМОВА АННА СЕРГЕЕВНА – лаборант кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний и новых технологий, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (prop.stom.zab@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5554-7068>).

Louise I. NIKITINA, Anna S. GROMOVA

INTERDISCIPLINARY DENTAL TREATMENT FOR CONGENITAL ABSENCE OF MAXILLARY LATERAL INCISORS

Key words: congenital absence of teeth, implant dentistry, orthodontic treatment, new technologies, NobelProcera metal-free crowns, slim healing abutment, slim temporary abutment, NobelProcera ASC abutment, aesthetic dentistry.

The interdisciplinary approach to dental treatment is associated with an increasing number of severe dental anomalies. One of the most common dental anomalies according to modern research is congenital absence of teeth. This pathology requires individual approach and complex treatment using digital dentistry. Dental practice experience of the authors shows that interdisciplinary approach in treatment of patients with congenital absence of maxillary lateral incisors should include the work of oral surgeon, orthodontist, prosthodontist, periodontist and dental technician. **The aim of the research** was to increase effectiveness and aesthetic results of the treatment of patients with congenital congenital absence of maxillary lateral incisors using dental implants, orthodontic treatment and digital prosthetics. **Materials and methods.** 84 patients with congenital absence of maxillary lateral incisors were treated with orthodontic and dental implants in the area of the missing teeth from 1998 to 2022. A total of 32 patients (10 men and 22 women, 16 to 35 years old) underwent the complete treatment with previous orthodontic treatment, braces on the top or bottom teeth and dental implants in 1.2 and 2.2. Sixty-four implants of different systems – Astra Tech, Nobel Biocare, Straumann, Mis, Conmet, STI-OL, STAS, RADIX and others were placed. Patients were evaluated at all stages of treatment. Patients were followed up for more than 20 years. **Results.** The number of successful cases of rehabilitation of patients with congenital absence of teeth was 93.75%. Total failure rate was in the first follow-up year (1999) and was eliminated. **Conclusions.** Use of the interdisciplinary approach, special dental implant planning software, template-assisted guided surgery, metal-free prosthetic restorations according to CAD/CAM technology in treatment of patients with congenital absence of maxillary lateral incisors allows to achieve effective functional and esthetic of the dentoalveolar structure.

References

1. Vismajer D., Kazentini P., Galuchchi G., K'ypasko M. *ITI Treatment Guide, Vol 4: Loading Protocols in Implant Dentistry: Edentulous Patients*. London, 2010 (Russ. ed.: *Protokoly protezirovaniya v stomatologicheskoi implantologii. Protezirovaniye pri polnoi adentii*. Moscow, Dental Azbuka Publ., 2017, 256 p.).
2. Nikitina L.I., Gilyazeva V.V., Gromova A.S. *Nemedlennaya ustanovka implantatov v lunku udalennogo zuba i nemedlennoe vremennoe protezirovaniye – kak metod sovershenstvovaniya stomatologicheskoi reabilitatsii (obzor dannykh literatury i sobstvennogo klinicheskogo opyta)* [Immediate installation of implants in the socket of the extracted tooth and immediate temporary prosthetics as a method for improving dental rehabilitation (review of literature data and own clinical experience)]. *Mediko-farmaceuticheskij zhurnal "Puls"*, 2022, vol. 24, no. 8, pp. 20–25. DOI: 10.26787/NYDHA-2686-6838-2022-24-8-20-25.
3. Nikitina L.I. *Dental'naya implantatsiya pri pervichnoi adentii: otsenka sostoyaniya regionalnogo krovotoka* [Dental implantation in primary adentia: assessment of regional blood flow]. In: *Sovremennaya stomatologiya: sb. nauch. tr., posvyashch. 125-letiyu osnovatelya kafedry ortopedicheskoi stomatologii KGMU professora I.M. Oksmana* [Modern stomatology: collection of scientific works, devoted to the 125th anniversary of the founder of the department of orthopedic dentistry KSMU professor I.M. Oksman]. Kazan, 2017, pp. 312–323.
4. Nikitina L.I., Gromova V.V. *Primeneniye dental'nykh implantatov v ortodonticheskikh cel'kh* [Application of dental implants for orthodontic purposes]. In: *Materialy VIII Mezhdunarodnoi konferentsii chelyustno-litseyvykh khirurgov i stomatologov* [Proc. of the 8th Int. Conf. of Maxillofacial Surgeons and Dentists]. St. Petersburg, 2003, pp. 119–120.
5. Nikitina L.I., Gromova V.V. *Kompleksnaya terapiya pri otsutstvii zubov* [Complex therapy in the absence of teeth]. In: *Materialy X i XI Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii «Trudy VIII s'ezda Stomatologicheskoi Assotsiatsii Rossii»* [Proc. of the 8th Congress of the Stomatological Association of Russia]. Moscow, 2003, pp. 134–136.
6. Reva A.V., Dolgov A.A. *Lecheniye pervichnoi adentii bokovykh reztsov verkhnei chelyusti* [Treatment of primary adentia of lateral maxillary incisors]. *Novoe v stomatologii*, 2007, no. 7, pp. 1–2.
7. Rubnicovich S.P., Denisova Y.L., Troyanovskaya M.S. *Osobennosti kompleksnogo stomatologicheskogo lecheniya pacientov s pervichnoj adentiej bokovykh rezcov* [Peculiarities of complex dental treatment of patients with primary adentia of lateral incisors]. *Medicina stomatologica*, 2020, no. 1(54), pp. 83–97.
8. Smirnova A.M., Kharitonova M.P. *Pervichnaya adentiya u detei. Rasprostranennost', etiologiya i sovremennyye metody diagnostiki* [Primary adentia at children. Prevalence, Etiology and modern diagnostic methods]. *Ural'skii meditsinskii zhurnal*, 2012, no. 12(104), pp. 90–95.
9. Chuikin O.S. *Prognozirovaniye pervichnoj adentii s primeneniem molekulyarno-geneticheskogo analiza : avtoref. dis. ... kand. med. nauk* [Prediction of primary adentia using molecular genetic analysis Abstract of Cand. Diss.]. Moscow, 2009. 23 p.
10. Gahlert M. Aesthetic restoration in the incisal region. *Ceramic implants*, 2018, vol. 2(1), pp. 24–25.
11. Buser D., Chappuis V., Belser U.C., Chen S. Implant placement post extraction in esthetic single tooth sites: when immediate, when early, when late? *Periodontology 2000*, 2017, vol. 73(1), pp. 84–102. DOI: 10.1111/prd.12170.
12. Mellinghoff F.J. Ceramic implants in anterior dental restoration. *Ceramic implants*, 2018, vol. 2(1), pp. 32–33.

LOUISE I. NIKITINA – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Propeadeutics of Dental Diseases and New Technologies, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (prop.stom.zab@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4893-0314>).

ANNA S. GROMOVA – Laboratory Assistant, Department of Propeadeutics of Dental Diseases and New Technologies, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (prop.stom.zab@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5554-7068>).

Формат цитирования: *Никитина Л.И., Громова А.С. Междисциплинарное стоматологическое лечение первичной адентии латеральных резцов верхней челюсти [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2022. – № 4. – С. 47–57. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2022/4/5>. DOI: 10.47026/2413-4864-2022-4-47-57.*

А.Н. СЕНЧА, Л.А. ТИМОФЕЕВА, М.Г. ТУХБАТУЛЛИН,
М.Н. НАСРУЛЛАЕВ, С.С. АЛЕКСЕЕВ

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ключевые слова: щитовидная железа, папиллярный рак щитовидной железы, мультипараметрическое ультразвуковое исследование, ультразвуковая эластография, ультразвуковое исследование с контрастным усилением.

Цель исследования – определить возможности мультипараметрического УЗИ в раннем выявлении папиллярного рака щитовидной железы.

Проанализированы результаты исследований 258 пациентов с папиллярным раком щитовидной железы на этапе предоперационной подготовки. Всем пациентам проведено мультипараметрическое УЗИ в В-режиме, режиме цветового доплеровского картирования, режиме компрессионной эластографии и эластографии сдвиговой волной, с контрастным усилением.

При папиллярном раке щитовидной железы преобладали «холодные» тона. Скорость поперечной волны была $4,61 \pm 1,33$ м/с (95%-ный ДИ), модуль Юнга – $63,3 \pm 14,7$ кПа (95%-ный ДИ), индекс эластичности (strain ratio) – $4,89 \pm 1,65$ (95%-ный ДИ) у.е.

При оценке качественных показателей УЗИ с контрастным усилением было отмечено, что при папиллярном раке щитовидной железы преобладало неоднородное накопление эхоконтрастного препарата (54,5%), более выраженное интенсивное накопление эхоконтрастного препарата (63,6%). При измерении TPI ЭК показатель составил $20,64 \pm 4,37$ с, PI – $31,08 \pm 1,65$ дБ, PI (DT/2) – $64,00 \pm 10,27$ с.

Таким образом, проведенное исследование показало, что комплексное применение методик мультипараметрического УЗИ (В-режим, режим цветового доплеровского картирования, режим компрессионной эластографии, эластография сдвиговой волной, УЗИ с контрастным усилением) высокоинформативно и должно применяться при дифференциальной диагностике папиллярного рака щитовидной железы в предоперационном периоде.

Введение. Выявление, диагностика и лечение больных с узловыми образованиями щитовидной железы (ЩЖ) является серьезной медико-социальной проблемой [1, 2]. Изменение экологической обстановки, условий жизни и питания людей привели к тому, что повсеместно растет число лиц, имеющих различную ту или иную патологию ЩЖ. Наиболее тревожным является рост пациентов с опухолями ЩЖ, особенно раком ЩЖ [2, 3].

Папиллярный рак ЩЖ является наиболее распространенным гистологическим типом дифференцированного рака ЩЖ и характеризуется ранним распространением на регионарные лимфатические узлы [4, 5].

Возможность раннего выявления пациентов с узлами ЩЖ существенно выросла с внедрением в практическое здравоохранение ультразвукового исследования (УЗИ) [6, 7]. Сегодня мультипараметрическое УЗИ с применением современных технологий как в мире, так и в России считается приоритетным методом лучевой диагностики и лидирует в выявлении узлов ЩЖ [8]. Применение ультразвуковой эластографии и УЗИ с контрастным усилением значительно повысило значение мультипараметрического УЗИ в диагностике рака ЩЖ [9–11].

Сегодня сформировалось устойчивое мнение, что часть ультразвуковых признаков и их комбинации с большой долей вероятности можно считать «маркерами» опухолевого процесса в ЩЖ. Это послужило основанием при наличии некоторых УЗИ признаков рекомендовать лечебно-диагностическую тактику, исходя из вероятности злокачественной опухоли ЩЖ [3, 10].

Цель исследования – определить возможности мультипараметрического УЗИ в раннем выявлении папиллярного рака ЩЖ.

Материалы и методы исследования. Представленное исследование основано на ретроспективном анализе результатов обследования и лечения 258 больных с гистологически подтвержденным папиллярным раком ЩЖ.

Возраст больных варьировал от 18 до 88 лет (средний возраст составил $50,33 \pm 15,77$ года). Максимальный уровень заболеваемости папиллярным раком ЩЖ пришелся на возрастную группу 41–60 лет (55,81%). Среди больных во всех возрастных категориях отмечалось также преобладание лиц женского пола (89,53%) над лицами мужского пола (10,47%).

Всем пациентам было проведено мультипараметрическое УЗИ в серо-шкальном режиме, режимах цветового доплеровского картирования (ЦДК) и энергетического доплеровского картирования (ЭДК), режиме эластографии: компрессионной эластографии (КЭГ) и эластографии сдвиговой волной (ЭСВ), УЗИ с контрастным усилением.

При выполнении УЗИ ЩЖ оформлялся стандартный протокол с описанием всех патологических очагов.

При КЭГ оценивали окрашивание (цветовая гамма, доминирующий цвет, интенсивность, однородность), определяли полуколичественный показатель: коэффициент эластичности (strain ratio).

При ЭСВ наряду с визуальной качественной оценкой определяли количественные показатели: скорость поперечной волны (V) и модуль Юнга (E) – общепринятый физический показатель жесткости среды и объектов.

УЗИ с контрастным усилением выполнялось на ультразвуковом аппарате Mindray DC-8 (Mindray, China) с использованием линейного датчика 7,5–15 МГц в режиме «Contrast» с фиксацией видеопетли. УЗИ с контрастным усилением осуществлялось за счет внутривенного введения 2,4 мл эхоконтрастного препарата «Соновью» (SonoVue, Italy). Определяли интенсивность и однородность контрастного усиления, скорость накопления и вымывания эхоконтрастного препарата в узле. Оценивали количественные показатели: время накопления (TPI), максимальную интенсивность накопления (PI), время двукратного снижения накопления контраста (DT/2).

Результаты обрабатывались с использованием стандартных статистических методов. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследование проводилось с соблюдением всех действующих законодательных актов Российской Федерации. При проведении диагностических мероприятий соблюдались все главные этические принципы – добровольность, информированность и конфиденциальность.

Результаты исследования и их обсуждение. По результатам нашего исследования при проведении УЗИ в режиме серой шкалы узлы при папиллярном раке ЩЖ имели преимущественно неправильную форму (ширина больше высоты) в 30,8%, пониженную эхогенность (73,4%), неровные границы (70,4%), нечеткие контуры (71,0%), неоднородную эхоструктуру (95,0%), микрокальцинаты (в 73,1%), солидное строение (86,7%) гипоехогенный ободок Halo (32,8%). В режимах ЭДК и ЦДК при папиллярном раке ЩЖ регистрировались усиление васкуляризации по смешанному (55,9%) и центральному (26,9%) типу, неравномерное асимметричное распределение сосудов (84,9%) и деформация сосудов (80,6%) [5].

По результатам проведения КЭГ для папиллярного рака ЩЖ была характерна мозаичность окрашивания, преимущественно регистрировалось фиолетово-синие-голубое окрашивание (82,8%, $p < 0,05$), реже – зеленое (10,8%, $p < 0,05$). В цветовом паттерне преобладали «холодные» тона [5].

По шкале T. Rago и C. Asteria паттерны узлов соответствовали 2-4 баллам. (рис. 1).

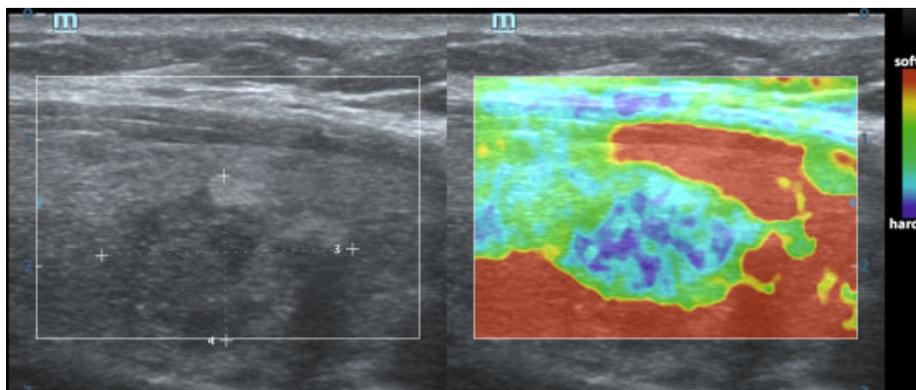


Рис. 1. Узел ЩЖ. УЗИ: В-режим (продольное сканирование) и КЭГ. Индекс жесткости узла равен 4 баллам (папиллярный рак ЩЖ)

Таким образом, при КЭГ, как и В-режиме, изображения папиллярного рака ЩЖ имели высокоспецифичные параметры, которые имеют существенную роль в диагностике, но встречались случаи с показателями эластичности, не вписывающимися в стандартное представление об особенностях ультразвуковой картины. Размеры изображений в В-режиме, КЭГ и параметры, зафиксированные при патоморфологическом исследовании узлов, имели отличия. В трети случаев размеры узлов в В-режиме отличались от показателей СЭГ и данных патоморфологического исследования.

При проведении ЭСВ скорость поперечной волны (рис. 2) составила $4,61 \pm 1,33$ м/с (95%-ный ДИ = 2,11–7,15), модуль Юнга – $63,3 \pm 14,7$ кПа (95%-ный ДИ = 25,7–122,6) (рис. 3), индекс эластичности (strain ratio) – $4,89 \pm 1,65$ (95%-ный ДИ = 1,46–9,76) у.е. (рис. 3) [5].

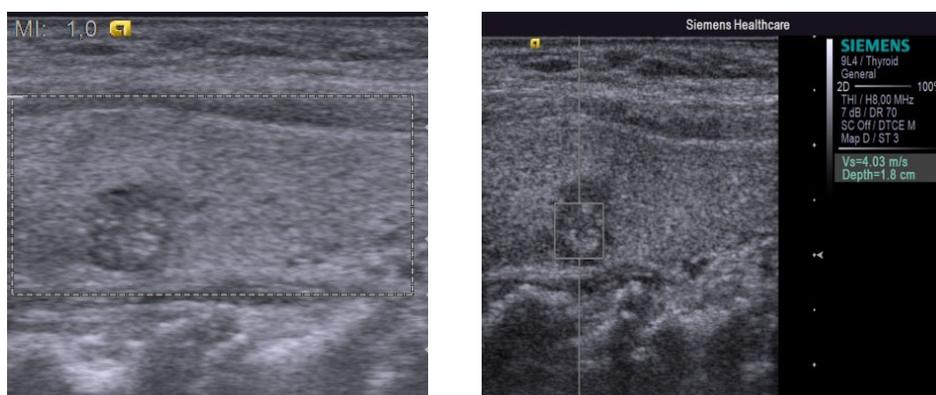


Рис. 2. Узел ЩЖ. УЗИ: В-режим (продольное сканирование) и ЭСВ. Скорость поперечной волны 4,03 м/с (гистология – папиллярный рак ЩЖ)

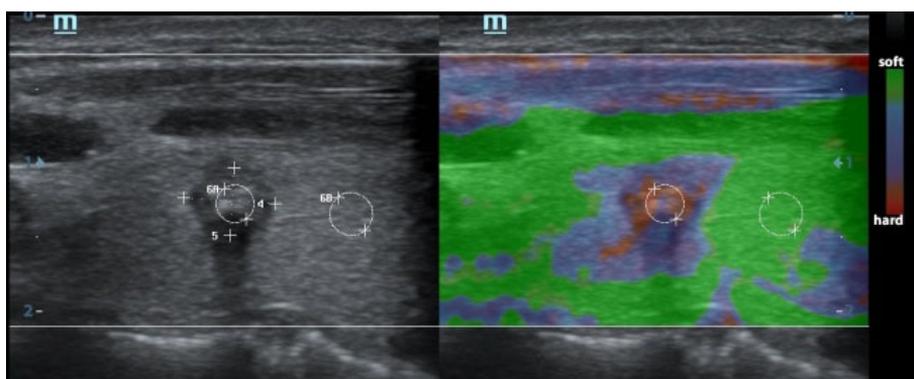


Рис. 3. Узел ЩЖ. УЗИ: ультразвуковая эластометрия. Strain ratio – 6,31 у.е.
Индекс жесткости 4 (гистология – папиллярный рак ЩЖ)

Применение КЭГ и ЭСВ дало более высокие показатели чувствительности (91,62%) и специфичности (88,82%), AUC составила 0,902 (95%-ный ДИ = 0,865–0,932).

При оценке качественных показателей УЗИ с контрастным усилением было отмечено, что при папиллярном раке ЩЖ неоднородное накопление эхоконтрастного препарата (75,9%), контрастирование опухоли начинались как с периферии (53,4%), так и с центральных участков (46,6%). Зарегистрировано достаточно равномерное, более интенсивное вымывание эхоконтрастного препарата в 75,9%, средней интенсивности – в 17,2%, медленное – в 6,9%. Причем «потери» контраста опухолью были сопряжены с потерями окружающей паренхимы ЩЖ (рис. 4) [5].

При измерении времени накопления (ТПИ) эхоконтраста было установлено, что пик накопления наступает более медленно – $20,64 \pm 4,37$ с (от 14,8 до 28,6), максимальная интенсивность накопления контраста показателя PI составила $31,08 \pm 1,65$ дБ (от 28,6 до 33,2) ($p < 0,05$), время падения интенсивности до половины PI (DT/2) при папиллярном раке ЩЖ составило $64,00 \pm 10,27$ с (от 52 до 82) (рис. 5) [5].

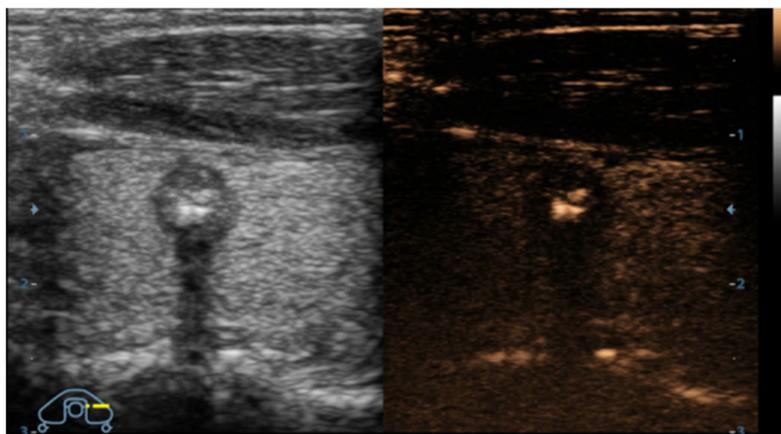


Рис. 4. Рак ЩЖ (папиллярный). УЗИ с контрастным усилением: начало введения контраста – 10-я секунда исследования (нет контрастирования опухоли)

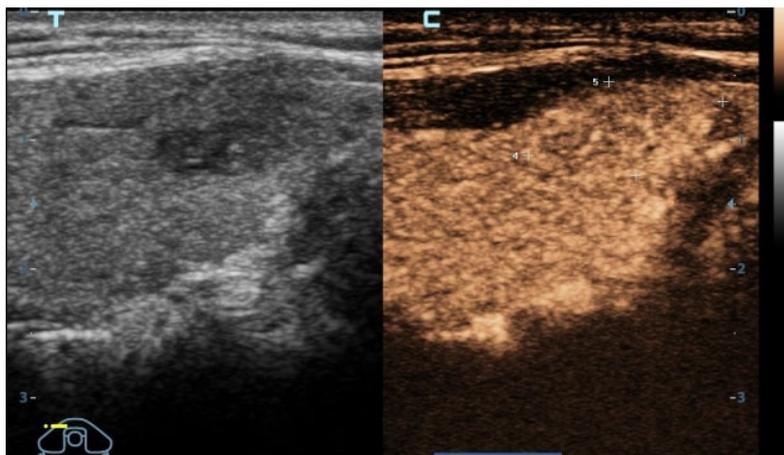


Рис. 5. Узел ЩЖ. УЗИ с контрастным усилением: венозная фаза (гистологическое заключение – папиллярный рак ЩЖ)

При оценке количественных показателей с помощью ROC-анализа установлено, что ТТР является тестом с низким качеством ($AUC - 0,902$), PI имеет среднюю прогностическую силу ($AUC - 0,797$), а DT/2 ($AUC - 0,800$) имеет хорошие параметры. Таким образом, УЗИ с контрастным усилением дает дополнительные возможности при диагностике папиллярного рака ЩЖ на основании количественной оценки кровотока.

Выводы. Комплексное применение современных инновационных технологий ультразвуковой визуализации в диагностике папиллярного рака ЩЖ (КЭГ, ЭСВ и УЗИ с контрастным усилением) позволяет оценить структуру узла, уточнить истинные размеры узлов, выявить инвазию опухоли в окружающие ткани, провести объективную количественную оценку кровотока в опухолях ЩЖ и сформировать индивидуальные диагностические решения и возможность выбора лечебной тактики пациентов с папиллярным раком ЩЖ.

Литература

1. Александров Ю.К., Яновская Е.А., Шубин Л.Б., Дякив А.Д. Эффективность стратификационных систем в диагностике узловых заболеваний щитовидной железы // Проблемы эндокринологии. 2019. Т. 65, № 4. С. 216–226.
2. Борсуков А.В. Быть или не быть TI-RADS: полемические заметки с Евразийского форума по раку щитовидной железы // Эндокринная хирургия. 2016. Т. 10, № 3. С. 33–36.
3. Сенча А.Н., Сенча Е.А., Пеняева Э.И., Тимофеева Л.А. Ультразвуковое исследование щитовидной железы. Шаг за шагом. От простого к сложному. М.: МЕДпресс-информ, 2019. 208 с.
4. Тимофеева Л.А., Сенча А.Н., Тухбатуллин М.Г., Шубин Л.Б. Современные аспекты ультразвуковой эластографии в дифференциальной диагностике узловых новообразований щитовидной железы // Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2019. Т. 9, № 3. С. 30–40. DOI: 10.21569/2222-7415-2019-9-3-30-40.
5. Тимофеева Л.А. Дифференциальная диагностика узловых новообразований щитовидной железы: мультипараметрическое ультразвуковое исследование в парадигме стратификационных рисков: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2019. 329 с.
6. Эхография в диагностике заболеваний внутренних и поверхностно расположенных органов / М.Г. Тухбатуллин, Л.Р. Сафиуллина, З.М. Галеева, Ф.Т. Хамзина и др. Казань: Мед. книга, 2016. 208 с.
7. Kuo T.C., Wu M.H., Chen K.Y., Hsieh M.S. et al. Ultrasonographic features for differentiating follicular thyroid carcinoma and follicular adenoma. *Asian J Surg.*, 2020, vol. 43, no. 1, pp. 339–346. DOI: 10.1016/j.asjsur.2019.04.016.

8. Li W., Song Q., Lan Y., Li J. et al. The Value of Sonography in Distinguishing Follicular Thyroid Carcinoma from Adenoma. *Cancer Manag Res.*, 2021, vol. 17, no. 13, pp. 3991–4002. DOI: 10.2147/CMAR.S307166.

9. Sencha A.N., Patrunov Yu.N., Pavlovich S.V., Timofeyeva L.A. et al. Current State of the Problem of Thyroid Diseases: Principles and Technology of Thyroid Ultrasound. In: *Thyroid Ultrasound. From Simple to Complex*. Cham, Springer Verlag, 2019, pp. 1–38.

10. Seo J.K., Kim Y.J., Kim K.G., Shin I. et al. Differentiation of the Follicular Neoplasm on the Gray-Scale US by Image Selection Subsampling along with the Marginal Outline Using Convolutional Neural Network. *Biomed Res Int.*, 2017, vol. 2017, 3098293. DOI: 10.1155/2017/3098293.

11. Zhao R.N. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound of thyroid nodules coexisting with Hashimoto's thyroiditis. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*, 2015, vol. 37(1), pp. 66–70.

СЕНЧА АЛЕКСАНДР НИКОЛАЕВИЧ – доктор медицинских наук, заведующий отделом визуальной диагностики, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Россия, Москва (senchavyatka@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1188-8872>).

ТИМОФЕЕВА ЛЮБОВЬ АНАТОЛИЕВНА – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (adabai@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4707-8214>).

ТУХБАТУЛЛИН МУНИР ГАБДУЛФАТОВИЧ – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ультразвуковой диагностики, Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Россия, Казань (munir.tuhbatullin@tatar.ru).

НАСРУЛЛАЕВ МАГОМЕД НУХАДИЕВИЧ – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии, Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Россия, Казань (msh.avia@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6176-9372>).

АЛЕКСЕЕВ СЕРГЕЙ СЕРГЕЕВИЧ – студент VI курса медицинского факультета, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (Sergey037513@gmail.com).

Alexander N. SENCHA, Lyubov A. TIMOFEYeva, Munir G. TUKHBATULLIN, Magomed N. NASRULLAEV, Sergey S. ALEKSEEV

MODERN ULTRASOUND IMAGING TECHNOLOGIES IN THE DIAGNOSIS OF PAPILLARY THYROID CANCER

Key words: thyroid gland, papillary thyroid cancer, multiparametric ultrasound, ultrasound elastography, ultrasound with contrast enhancement.

The aim of the study was to determine the opportunities of multiparametric ultrasound in the early detection of papillary thyroid cancer.

Examination results of 258 patients with papillary thyroid cancer at the stage of preoperative preparation were analyzed. All patients underwent multiparametric ultrasound examination in grey-scale mode, in color Doppler mapping mode, in compression elastography mode and shear wave elastography, ultrasound with contrast enhancement.

In papillary thyroid cancer, "cold" tones prevailed. The velocity of the shear wave was 4.61 ± 1.33 m/s (95% CI). Young's modulus was 63.3 ± 14.7 kPa (95% CI), the elasticity index (strain ratio) was 4.89 ± 1.65 (95% CI) c.u.

When assessing the qualitative parameters of ultrasound with contrast enhancement, it was noted that in papillary thyroid cancer, heterogeneous accumulation of ultrasound contrast agent prevailed (54.5%), there was a more pronounced intensive accumulation of ultrasound contrast agent (63.6%). When measuring TPI, the EC indicator was 20.64 ± 4.37 s, $PI - 31.08 \pm 1.65$ dB, $PI (DT/2) - 64.00 \pm 10.27$ s.

Thus, the study showed that the complex use of multiparametric ultrasound examination techniques (B-mode, color Doppler mapping, compression elastography, shear wave elastography, ultrasound with contrast enhancement) is highly informative and should be used in the differential diagnosis of papillary thyroid cancer in the preoperative assessment.

Литература

1. Aleksandrov Yu.K., Yanovskaya E.A., Shubin L.B., Dyakiv A.D. *Effektivnost' stratifikatsionnykh sistem v diagnostike uzlovykh zabolevanii shchitovidnoi zhelezy* [The effectiveness of risk stratification systems in diagnosis of nodular thyroid disorders]. *Problems of Endocrinology*, 2019, vol. 65(4), pp. 216–226.
2. Borsukov A.V. *Byt' ili ne byt' TI-RADS: polemicheskie zametki s Evraziiskogo foruma po raku shchitovidnoi zhelezy* [TI-RADS: to be or not to be. Polemic notes from the Eurasian Forum on thyroid cancer]. *Endocrine Surgery*, 2016, vol. 10(3), pp. 33–36. DOI: <https://doi.org/10.14341/serg2016333-36>.
3. Sencha A.N., Sencha E.A., Penyaeva E.I., Timofeeva L.A. *Ul'trazvukovoe issledovanie shchitovidnoi zhelezy. Shag za shagom. Ot prostogo k slozhnomu* [Ultrasound examination of the thyroid gland. Step by step. From simple to complex]. Moscow, MEDpress-inform Publ., 2019, 208 p.
4. Timofeeva L.A., Sencha A.N., Tukhbatullin M.G., Shubin L.B. *Sovremennye aspekty ul'trazvukovoi elastografii v differentsial'noi diagnostike uzlovykh novoobrazovaniy shchitovidnoi zhelezy* [Modern Aspects of Ultrasound Elastography in Differential Diagnosis of Nodular Thyroid Neoplasms]. *Rossiiskii elektronnyi zhurnal luchevoi diagnostiki*, 2019, vol. 9, no. 3, pp. 30–40. DOI: [10.21569/2222-7415-2019-9-3-30-40](https://doi.org/10.21569/2222-7415-2019-9-3-30-40).
5. Timofeeva L.A. *Differentsial'naya diagnostika uzlovykh novoobrazovaniy shchitovidnoi zhelezy: mul'tiparametricheskoe ul'trazvukovoe issledovanie v paradigme stratifikatsionnykh riskov: dis. ... d-ra med. nauk* [Differential diagnosis of nodular neoplasms of the thyroid gland: multiparametric ultrasound in the paradigm of stratification risks. Doct. Diss.]. Moscow, 2019, 329 p.
6. Tukhbatullin M.G., Safiullina L.R., Galeeva Z.M., Khamzina F.T. et al. *Ekhografiya v diagnostike zabolevanii vnutrennikh i poverkhnostno raspolozhennykh organov* [Echography in the diagnosis of diseases of internal and superficially located organs]. Kazan, Medkniga Publ., 2016, 208 p.
7. Li W., Song Q., Lan Y., Li J. et al. The Value of Sonography in Distinguishing Follicular Thyroid Carcinoma from Adenoma. *Cancer Manag Res.*, 2021, vol. 17, no. 13, pp. 3991–4002. DOI: [10.2147/CMAR.S307166](https://doi.org/10.2147/CMAR.S307166).
8. Sencha A.N., Patruncov Yu.N., Pavlovich S.V., Timofeyeva L.A. et al. Current State of the Problem of Thyroid Diseases: Principles and Technology of Thyroid Ultrasound. In: *Thyroid Ultrasound. From Simple to Complex*. Cham, Springer Verlag, 2019, pp. 1–38.
9. Seo J.K., Kim Y.J., Kim K.G., Shin I. et al. Differentiation of the Follicular Neoplasm on the Gray-Scale US by Image Selection Subsampling along with the Marginal Outline Using Convolutional Neural Network. *Biomed Res Int.*, 2017, vol. 2017, 3098293. DOI: [10.1155/2017/3098293](https://doi.org/10.1155/2017/3098293).
10. Zhao R.N. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound of thyroid nodules coexisting with Hashimoto's thyroiditis. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*, 2015, vol. 37(1), pp. 66–70.

ALEXANDER N. SENCHA – Doctor of Medical Sciences, Head of Visual Diagnostics Department, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Russia, Moscow (senchavyatka@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1188-8872>).

LYUBOV A. TIMOFEEVA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Propaeutics of Internal Medicine with a Course of Radiation Diagnostics, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (adabai@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4707-8214>).

MUNIR G. TUKHBATULLIN – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Ultrasonic Diagnostics Department, Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Russia, Kazan (munir.tuhbatullin@tatar.ru).

MAGOMED N. NASRULLAYEV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Surgery, Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Russia, Kazan (msh.avia@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6176-9372>).

SERGEY S. ALEKSEEV – 6th Year Student, Medicine Faculty, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (Sergey037513@gmail.com).

Формат цитирования: Сенча А.Н., Тимофеева Л.А., Тухбатуллин М.Г., Насруллаев М.Н., Алексеев С.С. Современные технологии ультразвуковой визуализации в диагностике папиллярного рака щитовидной железы [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2022. – № 4. – С. 58–64. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2022/4/6>. DOI: [10.47026/2413-4864-2022-4-58-64](https://doi.org/10.47026/2413-4864-2022-4-58-64).

Е.М. СПЕРАНСКАЯ, А.Ф. САЛЕЕВА, Н.Н. ГОЛУБЦОВА

**ЧИСЛЕННОСТЬ ТУЧНЫХ КЛЕТОК И МАКРОФАГОВ
ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОСПАЛЕНИИ ДЕСНЫ
У ЛЮДЕЙ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА**

Ключевые слова: пародонтит, диодный лазер, тучные клетки, CD68, хроническое воспаление десны, лица молодого возраста.

Целью настоящей работы стало изучение численности тучных клеток и макрофагов собственной пластинки десны у людей молодого возраста при хроническом воспалении. В результате проведенного исследования получены новые данные о распределении тучных клеток и макрофагов в десне без воспаления. Впервые изучено влияние микробного воспаления и лазерной терапии на резидентные клетки соединительной ткани десны, являющиеся частью иммунной системы слизистой рта, у лиц молодого возраста.

В работе был использован биопсийный материал десны, полученный по стоматологическим показаниям у пациентов в возрасте 20–40 лет. CD68+ макрофаги выявляли иммуногистохимическим методом, количество и секреторную активность тучных клеток десны оценивали при окрашивании толуидиновым синим.

Результаты проведенных исследований показали, что при пародонтите увеличивается число макрофагов и дегранулирующих тучных клеток в соединительной ткани собственной пластинки десны. Применение диодного лазера при хроническом пародонтите оказывает влияние на увеличение численности макрофагов и тучных клеток десны, но не на процесс дегрануляции тучных клеток.

Актуальность. При воспалительно-деструктивных поражениях пародонта обязательным компонентом воспалительного инфильтрата являются макрофаги [2] и тучные клетки [14].

В десне CD68+ макрофаги локализуются преимущественно по ходу кровеносных сосудов собственной пластинки слизистой оболочки [3]. CD68-рецептор макрофагов является молекулой, ответственной за процессинг антигенов [5] путем постепенного ферментного расщепления фагоцитируемых клеток объектов [2].

Цитокины активируют тучные клетки, стимулируя секрецию таких провоспалительных медиаторов [9, 17, 22], как сериновые протеазы, триптаза, химаза, катепсин G, гистамин, гепарин, серотонин, кислотные гидролазы, фактор некроза опухоли- α (TNF- α) и интерлейкин-16 [11, 18, 21, 22]. Гепарин способен обезвреживать токсические агенты микроорганизмов и образовывать комплексные соединения со многими биологически активными веществами. Главная роль гепаринового матрикса заключается в обеспечении оптимального расположения, хранения и регуляции экспорта синтезируемых тучных клеток медиаторов [6].

В литературе имеются данные, что лазерная терапия противодействует негативному влиянию высоких концентраций воспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ИЛ-8 [12, 19]. Однако особенности механизма влияния диодного лазера на секреторную способность тучных клеток и изменение численности макрофагов в тканях воспаленного пародонта с учетом возраста пациента изучены недостаточно, что является актуальной и до конца не решенной междисциплинарной проблемой возрастной гистоморфологии и клинической стоматологии [23].

Цель исследования – изучить численность тучных клеток и макрофагов собственной пластинки десны у людей молодого возраста при хроническом воспалении.

Материалы и методы исследования. Исследование проводили на образцах десны человека, полученных при биопсии по пародонтологическим, хирургическим, ортопедическим и ортодонтическим показаниям. В настоящее исследование были включены 32 пациента (16 мужчин и 16 женщин в возрасте 20–40 лет). Все пациенты были разделены на три подгруппы: контрольная подгруппа – пациенты без воспаления пародонта; подгруппа с воспалением пародонта – пациенты с хроническим пародонтитом легкой/средней степени тяжести; подгруппа после лазеротерапии – пациенты с хроническим пародонтитом после терапии диодным лазером.

Перед началом вмешательства все пациенты оформили информированное добровольное согласие. До проведения биопсии всем пациентам проводилась инфильтрационная анестезия 2%-ным раствором лидокаина.

Пародонтальные карманы пациентов с хроническим пародонтитом обрабатывали троекратно в первый (после проведения профессиональной гигиены и закрытого кюретажа) и третий день лечения диодным лазером Prometeu с длиной волны 940 нм, мощностью 0,5 Вт, импульсно-периодическим режимом 10 Гц без инициации оптического волокна в течение 1 мин 30 с.

Биопсийный материал десны размером 0,3×0,3 см фиксировали при комнатной температуре в течение 24 ч в 4%-ном забуференном растворе формалина (рН 7,2–7,4) и далее изготавливали парафиновые блоки по общепринятой методике [16]. Срезы десны толщиной 3–5 мкм наносили на стекла, обработанные L-полилизинном.

Для подсчета общей численности тучных клеток в собственной пластинке десны на 1 мм² применяли гистохимическую окраску по методу Унна. Срезы окрашивали полихромным толуидиновым синим (0,03%) в течение 7 мин, а затем промывали дистиллированной водой (5 мин). Далее проводили обезвоживание в этаноле по восходящей концентрации (80°, 95°, 100°). Окрашенные срезы заключали в полистирол, растворенный в ксилоле [15].

Тучные клетки определяли по характерному морфологическому признаку: овальной формы, крупных размеров, с небольшим светлым овальным ядром, метакроматичная окраска. Гранулы в тучных клетках собственной пластинки десны преимущественно окрашивались в голубой, фиолетовый, фиолетовый с красноватым оттенком цвет.

Секреторную активность тучных клеток оценивали по индексу дегрануляции (ID) в 5 полях зрения с одного среза десны. Индекс дегрануляции рассчитывали по следующей формуле [10]:

$$ID = (A \times 0 + B \times 1 + C \times 2 + D \times 3) / (A + B + C + D),$$

где А – недегранулирующие тучные клетки; В – дегранулирующие тучные клетки 1-й степени; С – дегранулирующие тучные клетки 2-й степени; D – дегранулирующие тучные клетки 3-й степени.

Для обнаружения CD68+ клеток в качестве первых антител использовали моноклональные мышинные антитела против антигена CD68 (Dako, Дания) в разведении 1:100. Визуализацию антигенов проводили с помощью системы EnVision, конъюгированной с пероксидазой (K 4002, DakoCytomation, Дания). Срезы докрашивали гематоксилином. Оценивали количество позитивных клеток к CD68 на 1 мм² ткани десны при увеличении в 400 раз. Продуктом реакции считалось окрашивание плазматических мембран макрофагов в коричневый цвет [8, 13], негативной реакцией – отсутствие окрашивания [7].

Количественную оценку результатов исследования проводили с использованием системы компьютерного анализа микроскопических изображений, состоящей из светового микроскопа Leica DM4000B, персонального компьютера с операционной системой Windows 10 и программы Sigma Scan Pro 5.0 (SPSS Inc., США) [4]. Анализ данных выполняли с использованием статистической программы Statistica 10. В каждой подгруппе рассчитывали среднее значение (M) и стандартную ошибку. Статистическую значимость различий в исследовании проводили с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни (p_{m-u}) между контрольной подгруппой и подгруппой с воспалением пародонта, критерием Вилкоксона (p_w) – для динамических различий между подгруппой с воспалением пародонта и подгруппой после лазеротерапии. Статистическая значимость различий между выборками принималась за достоверную при показателях $p \leq 0,05$. Также вычисляли коэффициент непараметрической корреляции по Спирмену (r). Статистическая значимость этих коэффициентов корреляции принималась как допустимая при $p \leq 0,05$ [20]. Согласно шкале Чеддока связь менее 0,3 считали слабой, 0,3–0,7 – средней силы, более 0,7 – сильной.

Проведение исследования одобрено этическим комитетом медицинского факультета ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» (протокол № 20/06 от 16.06.2020 г.).

Результаты исследования и их обсуждение. Распределение тучных клеток в собственной пластинке десны было неравномерным. Данные клетки располагались преимущественно вблизи кровеносных сосудов.

В образцах десны пациентов контрольной подгруппы насчитывали $99,4 \pm 2,4$ тучной клетки на 1 мм^2 соединительной ткани собственной пластинки десны. В подгруппе с воспалением пародонта наблюдали увеличение на 15% количества тучных клеток по сравнению с аналогичным показателем в контрольной подгруппе ($p_{m-u} < 0,001$) (рис. 1, а; табл. 1). В подгруппе после лазеротерапии количество тучных клеток было больше на 17% ($p_w < 0,001$) по сравнению с таковыми в подгруппе с воспалением пародонта (рис. 1, б, табл. 1).

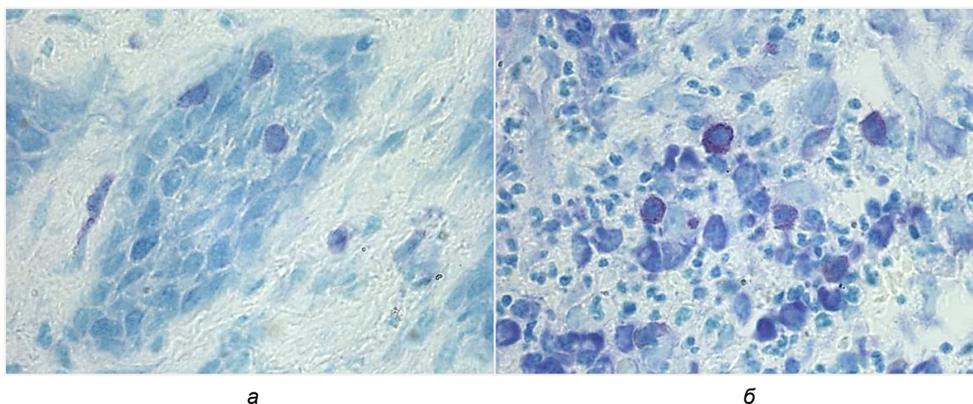


Рис. 1. Тучные клетки собственной пластинки десны:
а – подгруппа с воспалением пародонта;
б – подгруппа после лазеротерапии.
Гистохимическая окраска по методу Унна. Ув. $\times 900$

Таблица 1

**Количество тучных клеток, CD68+ макрофагов
в собственной пластинке десны человека, на 1 мм²**

Показатель	Контрольная подгруппа	Подгруппа с воспалением пародонта	Подгруппа после лазеротерапии
Количество тучных клеток на 1 мм ²	99,4±2,4	114,2±1,8*	133,7±3,3**
Индекс дегрануляции тучных клеток	1,08±0,04	1,28±0,04*	1,09±0,06 [#]
Количество CD68+ макрофагов на 1 мм ²	749,2±3,6	861,7±5,7*	1566,1±5,2**

Примечания. * $p_{m-u} < 0,001$; ** $p_w < 0,001$, [#] $p_w > 0,05$.

Попарные сравнения с применением критерия Манна–Уитни позволили установить, что имеются достоверно значимые различия ($p_{m-u} < 0,001$) по численности тучных клеток между контрольной подгруппой и подгруппой с воспалением пародонта. Следовательно, при хроническом воспалении наблюдается незначительное увеличение количества тучных клеток.

Динамические сравнения данных с применением критерия Вилкоксона позволили установить, что численность тучных клеток в собственной пластинке десны в подгруппе после воздействия диодного лазера достоверно больше по сравнению с аналогичным показателем в подгруппе с хроническим воспалением пародонта. Следовательно, лазерное облучение способствует увеличению численности тучных клеток в собственной пластинке десны.

Индекс дегрануляции тучных клеток в контрольной подгруппе составил 1,08±0,04. В подгруппе с воспалением пародонта наблюдали увеличение ИД на 18,5% ($p_{m-u} < 0,001$) по сравнению с аналогичным показателем в контрольной подгруппе (табл. 1). В подгруппе после лазеротерапии ИД был меньше на 15% ($p_w < 0,001$) по сравнению с таковым в подгруппе с воспалением пародонта (табл. 1).

Попарные сравнения с применением критерия Манна–Уитни позволили выявить, что имеются различия между показателями контрольной подгруппы и подгруппы с воспалением пародонта ($p_{m-u} = 0,003$). Данные результаты позволяют сделать вывод, что в молодом возрасте при хроническом воспалении тучные клетки активно дегранулируют. В результате нашего исследования установлено, что лазерная терапия не влияет на процесс дегрануляции тучных клеток.

CD68+ макрофаги располагались рядом с кровеносными сосудами. Результаты исследования показали, что в контрольной подгруппе 749,2±3,6 макрофага на 1 мм² соединительной ткани собственной пластинки десны с положительной экспрессией на CD68.

В подгруппе с воспалением пародонта количество CD68+ макрофагов превышало показатели контрольной подгруппы на 15% ($p_{m-u} < 0,001$). В подгруппе после лазеротерапии количество макрофагов было больше на 81,7% ($p_w < 0,001$) по сравнению с аналогичным показателем в подгруппе с воспалением пародонта (рис. 2, табл.1).

Результаты исследования показали, что при хроническом воспалении и после воздействия диодного лазера в молодом возрасте достоверно увеличивается количество тучных клеток. При хроническом воспалении тучные клетки активно секретируют гранулы. Установлена сильная отрицательная взаимосвязь между числом тучных клеток и индексом дегрануляции ($r = -0,66$, $p < 0,05$). Лазерное облучение не влияет на секреторную активность данных клеток при пародонтите.

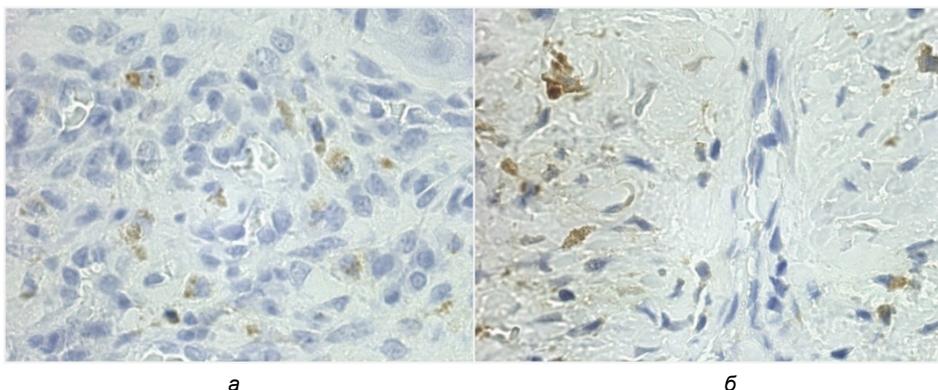


Рис. 2. CD68+ макрофаги собственной пластинки десны:
а – подгруппа с воспалением пародонта; б – подгруппа после лазеротерапии.
Иммуногистохимическая реакция на CD68 с докраской ядер гематоксилином. Ув. $\times 900$

Хроническое воспаление и лазерное воздействие способствуют увеличению числа CD68+ макрофагов в собственной пластинке десны. Известно, что выявление CD68 позитивных макрофагов в воспалительном инфильтрате свидетельствует о включении адаптивных механизмов иммунитета [3]. Наше исследование также демонстрирует, что между численностью тучных клеток и количеством макрофагов имеется корреляционная взаимосвязь. Так, в контрольной подгруппе имеется обратная средняя связь ($r = -0,67$, $p < 0,05$): возрастание числа тучных клеток в десне без воспаления сопровождается уменьшением численности макрофагов. В подгруппе с воспалением пародонта между численностью клеток наблюдалась средняя положительная связь ($r = 0,65$, $p < 0,05$): возрастание числа тучных клеток сопровождается увеличением числа макрофагов при хроническом воспалении пародонта.

Установлено, что отсутствует корреляционная взаимосвязь между количеством CD68+ макрофагов и тучными клетками ($r = -0,25$; $p > 0,05$) в подгруппе после лазеротерапии. Следовательно, в возрасте 20–40 лет в десне с хроническим воспалением после лазерного воздействия изменение численности CD68+ макрофагов не взаимосвязано с изменением числа тучных клеток в собственной пластинке десны.

Вместе с фибробластами макрофаги создают грануляционную ткань, предварительно фагоцитируя отработавшие нейтрофилы. Продуктами секреции макрофагов являются и факторы роста: VEGF, усиливающий ангиогенез, SDF-1, привлекающий стволовые клетки, PDGF, EGF и IGF-1 [1].

В исследовании Э.Ш. Григорович и соавт. показано, что терапия пародонтальных карманов с проведением профессиональной гигиены и антисептической обработкой не влияла на изменение количества антигенпрезентирующих клеток (CD68-позитивных) [2]. В нашем исследовании терапия диодным лазером способствовала увеличению количества CD68+ клеток в собственной пластинке десны человека в 1,8 раза. Следовательно, возможно предположить, что лазерное облучение стимулирует иммунный ответ в структурах десны при хроническом воспалении.

Выводы. При пародонтите увеличивается число макрофагов и дегранулирующих тучных клеток в соединительной ткани собственной пластинки

десны. Применение диодного лазера при хроническом пародонтите оказывает влияние на увеличение численности макрофагов и тучных клеток десны, но не на процесс дегрануляции тучных клеток.

Литература

1. Влияние ауто- и ксеногенных фибробластов и дермального эквивалента на содержание макрофагов в грануляционной ткани ишемизированной раны кожи на 12 сутки регенеративного гистогенеза / Е.Ю. Шаповалова, Г.А. Демяшкин, Т.А. Бойко и др. // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019. № 14(1-2). С. 255–260.
2. Григорович Э.Ш., Арсентьева К.И., Заблоцкая Е.А. Клиническое значение определения экспрессии молекулы CD68+ клеток воспалительного инфильтрата в биоптатах десны у больных гингивитом и пародонтитом на этапах лечения // Уральский медицинский журнал. 2009. № 5(59). С. 21–28.
3. Григорович Э.Ш., Арсентьева К.И., Городилов Р.В., Заблоцкая Е.А. Характер распределения TLR-2, TLR-4, CD68, CD45RO, взаимодействующих с антигенами пародонтопатогенов в клетках слизистой оболочки десны у больных хроническим генерализованным пародонтитом // Уральский медицинский журнал. 2011. № 5(83). С. 28–32.
4. Иммуногистохимическая характеристика сторожевых лимфатических узлов при разных молекулярно-биологических подтипах рака молочной железы / Е.В. Москвичев, Л.М. Меркулова, А.И. Кузнецова, О.Ю. Кострова и др. // Клиническая и экспериментальная морфология. 2022. Т. 11, № 1. С. 25–32.
5. Клетки иммунного синапса на различных стадиях воспалительного процесса при генерализованном пародонтите / Городилов Р.В., Григорович Э.Ш., Заблоцкая Е.А. и др. // Медицина в Кузбассе. 2010. Т. 9, № 3. С. 8–12.
6. Кондашевская М.В. Гепарин тучных клеток – новые сведения о старом компоненте (обзор литературы) // Вестник РАМН. 2021. Т. 76, № 2. С. 149–158. DOI: <https://doi.org/10.15690/vramn1284>.
7. Оценка васкуляризации и микроокружения опухолевой ткани при фолликулярной лимфоме / Е.С. Нестерова, С.К. Кравченко, Э.Г. Гемджян и др. // Терапевтический архив. 2013. № 7. С. 57–64.
8. Рустамханов Р.А., Зайратьянц О.В., Ганцев Ш.Х. Экспрессия CD68+, BCL-2+, KI-67+ в сторожевых, нативных и постнатально индуцированных лимфатических узлах // Морфологические ведомости. 2017. Т. 25, № 2. С. 37–42.
9. Цибулькина В.Н., Цибулькин Н.А. Патопфизиология тучных клеток при мастоцитозе: значение в клинике и диагностике // Практическая медицина. 2016. № 9(101). С. 7–11.
10. Шатских О.А. Морфологическая характеристика тимуса в условиях поступления мелатонина: дис. ... канд. мед. наук. К., 2015. 172 с.
11. Яглова Н.В., Яглов В.В. Биология секреции тучных клеток // Клиническая и экспериментальная морфология. 2012. № 4. С. 4–10.
12. Basso F.G., Soares D.G., Pansani T.N., Turrioni A.P. et al. Response of a co-culture model of epithelial cells and gingival fibroblasts to zoledronic acid. *Braz Oral Res.*, 2016, vol. 30(1), p. 122. DOI: 10.1590/1807-3107BOR-2016.vol30.0122.
13. Chistiakov D.A., Killingsworth M.C., Myasoedova V.A. et al. CD68/macrosialin: not just a histochemical marker. *Lab Invest.* 2017, vol. 97(1), pp. 4–13. DOI: 10.1038/labinvest.2016.116.
14. E Ribeiro L.S.F., Dos Santos J.N., Rocha C.A.G., Cury P.R. Association Between Mast Cells and Collagen Maturation in Chronic Periodontitis in Humans. *J Histochem Cytochem.*, 2018, vol. 66(6), pp. 467–475. DOI: 10.1369/0022155418765131.
15. Gobbo F., Sarli G., De Silva M., Galiazzo G. et al. A Double Histochemical/Immunohistochemical Staining for the Identification of Canine Mast Cells in Light Microscopy. *Vet Sci.*, 2021, vol. 8(10), pp. 229. DOI:10.3390/vetsci8100229.
16. Golubtsova N.N., Kornilova N.K., Gunin A.G. Age-related changes in the content of serine-arginine protein kinase 1 (SRPK1) in human dermis. *Adv Gerontol.*, 2017, vol. 30(5), pp. 652–658.
17. Jalayer Naderi N., Semyari H., Hemmati R. The Effect of Smoking on Mast Cells Density and Angiogenesis in Chronic Periodontitis. *Iran J Pathol.*, 2017, vol. 12(4), pp. 384–391.
18. Lagdive S.S., Lagdive S.B., Mani A. et al. Correlation of mast cells in periodontal diseases. *J Indian Soc Periodontol.*, 2013, vol. 17(1), pp. 63–67. DOI: 10.4103/0972-124X.107500.
19. Malgikar S., Reddy S.H., Sagar S.V. et al. Clinical effects of photodynamic and low-level laser therapies as an adjunct to scaling and root planing of chronic periodontitis: A split-mouth randomized controlled clinical trial. *Indian J Dent Res.*, 2016, vol. 27(2), pp. 121–126. DOI: 10.4103/0970-9290.183130.
20. Pripp A.H. Pearsons eller Spearman's korrelasjonskoeffisienter [Pearson's or Spearman's correlation coefficients]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2018, vol. 138(8). DOI: 10.4045/tidsskr.18.0042.
21. Sheethal H.S., Kn H., Smitha T., Chauhan K. Role of mast cells in inflammatory and reactive pathologies of pulp, periapical area and periodontium. *J Oral Maxillofac Pathol.*, 2018, vol. 22(1), pp. 92–97. DOI: 10.4103/jomfp.JOMFP_278_17.
22. Tang Y.C., Li J., Huang S.G. Tryptase and TIM-1 double-positive mast cells in different stages of human chronic periodontitis. *Int J of Clin Exp Pathol.*, 2018, vol. 11, no. 2, pp. 462–471.
23. Wellapuli N., Ekanayake L. Prevalence, severity and extent of chronic periodontitis among Sri Lankan adults. *Community Dent Health*, 2017, vol. 34, no. 3, pp. 152–156. DOI: 10.1922/CDH_4070Wellapuli05.

СПЕРАНСКАЯ ЕКАТЕРИНА МИХАЙЛОВНА – старший преподаватель, аспирантка кафедры общей и клинической морфологии и судебной медицины, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (ne28@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0946-3434>).

САЛЕЕВА АЛЬБИНА ФАЙЗЕНУРОВНА – старший преподаватель кафедры общей и клинической морфологии и судебной медицины, Чувашский государственный университет, Чебоксары, Россия (albina13_@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7956-8106>).

ГОЛУБЦОВА НАТАЛЬЯ НИКОЛАЕВНА – доктор биологических наук, доцент, заведующая кафедрой общей и клинической морфологии и судебной медицины, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (golubnata@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5436-1333>).

Ekaterina M. SPERANSKAYA, Albina F. SALEEVA, Natalya N. GOLUBTSOVA

THE NUMBER OF MAST CELLS AND MACROPHAGES IN CHRONIC GINGIVAL INFLAMMATION IN YOUNG PEOPLE

Key words: *parodontitis, diode laser, mast cells, CD68.*

The aim of this work was to study the number of mast cells and macrophages of the gingival lamina propria in young people in chronic inflammation. As a result of the study, new data were obtained on the distribution of mast cells and macrophages in the gum without inflammation. It is for the first time that the effect of microbial inflammation and laser therapy on resident cells of the connective gingival tissue is studied, those cells are part of the oral mucosal immune system, depending on the age.

Gingival biopsy material obtained according to dental indications in patients aged 20–40 years was used in the work. CD68⁺ macrophages were detected by immunohistochemical method, the number and secretory activity of gingival mast cells were evaluated by staining with toluidine blue.

The results of the conducted examinations showed that in parodontitis, the number of macrophages and degranulating mast cells in the connective tissue of the gingival lamina propria increases. The use of a diode laser in chronic parodontitis has an effect on the increase in the number of macrophages and gingival mast cells, but not on the degranulation process of mast cells.

References

1. Shapovalova E.Yu., Demyashkin G.A., Boiko T.A. et al. *Vliyanie auto- i ksenogennykh fibroblastov i dermal'nogo ekvivalenta na sodержanie makrofagov v granulyatsionnoi tkani ishemizirovannoi rany kozhi na 12 sutki regenerativnogo gistogeneza* [The effect of auto- and xenogenic fibroblasts and dermal equivalent on the content of macrophages in the granulation tissue of an ischemic skin wound on the 12th day of regenerative histogenesis]. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza*, 2019, no. 14(1-2), pp. 255–260.
2. Grigorovich E.Sh., Arsent'eva K.I., Zablockaya E.A. *Klinicheskoe znachenie opredeleniya ekspressii molekuly CD68+ kletok vospalitel'nogo infil'trata v biop'tatakh desny u bol'nykh gingivitom i parodontitom na etapakh lecheniya* [Clinical value of definition of an expression of molecule CD68 + cells inflammatory infiltration in biopsy gums at patients with gingivitis and periodontitis at treatment stages]. *Ural'skii meditsinskii zhurnal*, 2009, no. 5(59), pp. 21–28.
3. Grigorovich E.Sh., Arsent'eva K.I., Gorodilov R.V., Zablotskaya E.A. *Kharakter raspredeleniya TLR-2, TLR-4, CD68, CD45RO, vzaimodeistviyushchikh s antigenami parodontopatogenov v kletkakh slizistoi obolochki desny u bol'nykh khronicheskim generalizovannym parodontitom* [The nature of the distribution of TLR2, TLR4, CD68, CD45RO interacting with periodontal pathogens in the cells of the gingival mucosa of patients with chronic generalized periodontitis]. *Ural'skii meditsinskii zhurnal*, 2011, no. 5(83), pp. 28–32.
4. Moskvichev E.V., Merkulova L.M., Kuznetsova A.I. et al. *Immunogistokhimicheskaya kharakteristika storozhevykh limfaticeskikh uzlov pri raznykh molekulyarno-biologicheskikh podtipakh raka molochnoi zhelezy. Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya* [Immunohistochemical characteristics of sentinel lymph nodes in different molecular biological subtypes of breast cancer]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya*, 2022, vol. 11, no. 1, pp. 25–32.
5. Gorodilov R.V., Grigorovich E.Sh., Zablotskaya E.A. *Kletki immunnogo sinapsa na razlichnykh stadiyakh vospalitel'nogo protsessa pri generalizovannom parodontite* [Immune synapse cells at various stages of the inflammatory process within generalized periodontitis]. *Meditsina v Kuzbasse*, 2010, vol. 9, no. 3, pp. 8–12.
6. Kondashevskaja M.V. *Geparin tuchnykh kletok – novye svedeniya o starom komponente (obzor literatury)* [Mast Cells Heparin – New Information on the Old Component (Review)]. *Vestnik Rossiiskoi akademii nauk*, 2021, vol. 76, no. 2, pp. 149–158. DOI: <https://doi.org/10.15690/vramn1284>.
7. Nesterova E.S., Kravchenko S.K., Gemdzhyan E.G. et al. *Otsenka vaskulyarizatsii i mikrookruzheniya opukholevoi tkani pri follikulyarnoi limfome* [Assessment of vascularization and microenvironment of tumor tissue in follicular lymphoma]. *Terapevticheskii arkhiv*, 2013, no. 7, pp. 57–64.

8. Rustamkhanov R.A., Zairat'yants O.V., Gantsev Sh.Kh. *Ekspressiya CD68+, BCL-2+, KI-67+ v storozhevykh, nativnykh i postnatal'no indutsirovannykh limfaticeskikh uzlakh* [Expression of CD68+, BCL-2+, KI-67+ in sentinel, native and postnatal induced lymph nodes]. *Morfologicheskie vedomosti*, 2017, vol. 25, no. 2, pp. 37–42.
9. Tsubul'kina V.N., Tsubul'kin N.A. *Patofiziologiya tuchnykh kletok pri mastotsitoze: znachenie v klinike i diagnostike* [Pathophysiology of mast cells in mastocytosis: significance in the clinic and diagnostics]. *Prakticheskaya meditsina*, 2016, no. 9(101), pp. 7–11.
10. Shatskikh O.A. *Morfologicheskaya kharakteristika timusa v usloviyakh postupleniya melatonina: dis. ... kand. med. nauk.* [Morphological Characterization of the Thymus under Melatonin Conditions. Cand. Diss.]. Kazan, 2015, 172 p.
11. Yaglova N.V., Yaglov V.V. *Biologiya sekretsii tuchnykh kletok* [Biology of mast cell secretion]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya*, 2012, no. 4, pp. 4–10.
12. Basso F.G., Soares D.G., Pansani T.N. et al. Response of a co-culture model of epithelial cells and gingival fibroblasts to zoledronic acid. *Braz Oral Res.*, 2016, vol. 30(1), p. 122. DOI: 10.1590/1807-3107BOR-2016.vol30.0122.
13. Chistiakov D.A., Killingsworth M.C., Myasoedova V.A. et al. CD68/macrosialin: not just a histochemical marker. *Lab Invest.* 2017, vol. 97(1), pp. 4–13. DOI: 10.1038/labinvest.2016.116.
14. E Ribeiro L.S.F., Dos Santos J.N., Rocha C.A.G., Cury P.R. Association Between Mast Cells and Collagen Maturation in Chronic Periodontitis in Humans. *J Histochem Cytochem.*, 2018, vol. 66(6), pp. 467–475. DOI: 10.1369/0022155418765131.
15. Gobbo F., Sarli G., De Silva M. et al. A Double Histochemical/Immunohistochemical Staining for the Identification of Canine Mast Cells in Light Microscopy. *Vet Sci.*, 2021, vol. 8(10), pp. 229. DOI:10.3390/vetsci8100229.
16. Golubtsova N.N., Kornilova N.K., Gunin A.G. Age-related changes in the content of serine-arginine protein kinase 1 (SRPK1) in human dermis. *Adv Gerontol.*, 2017, vol. 30(5), pp. 652–658.
17. Jalayer Naderi N., Semyari H., Hemmati R. The Effect of Smoking on Mast Cells Density and Angiogenesis in Chronic Periodontitis. *Iran J Pathol.*, 2017, vol. 12(4), pp. 384–391.
18. Lagdive S.S., Lagdive S.B., Mani A. et al. Correlation of mast cells in periodontal diseases. *J Indian Soc Periodontol.*, 2013, vol. 17(1), pp. 63–67. DOI: 10.4103/0972-124X.107500.
19. Malgikar S., Reddy S.H., Sagar S.V. et al. Clinical effects of photodynamic and low-level laser therapies as an adjunct to scaling and root planing of chronic periodontitis: A split-mouth randomized controlled clinical trial. *Indian J Dent Res.*, 2016, vol. 27(2), pp. 121–126. DOI: 10.4103/0970-9290.183130.
20. Pripp A.H. Pearsons eller Spearmans korrelasjonskoeffisienter [Pearson's or Spearman's correlation coefficients]. *Tidsskr Nor Lægeforen*, 2018, vol. 138(8). DOI: 10.4045/tidsskr.18.0042.
21. Sheethal H.S., Kn H., Smitha T., Chauhan K. Role of mast cells in inflammatory and reactive pathologies of pulp, periapical area and periodontium. *J Oral Maxillofac Pathol.*, 2018, vol. 22(1), pp. 92–97. DOI: 10.4103/jomfp.JOMFP_278_17.
22. Tang Y.C., Li J., Huang S.G. Tryptase and TIM-1 double-positive mast cells in different stages of human chronic periodontitis. *Int J of Clin Exp Pathol.*, 2018, vol. 11, no. 2, pp. 462–471.
23. Wellapuli N., Ekanayake L. Prevalence, severity and extent of chronic periodontitis among Sri Lankan adults. *Community Dent Health*, 2017, vol. 34, no. 3, pp. 152–156. DOI: 10.1922/CDH_4070Wellapuli05.

EKATERINA M. SPERANSKAYA – Senior Lecturer, Post-Graduate Student, Department of General and Clinical Morphology and Forensic Medicine, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (ne28@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0946-3434>).

ALBINA F. SALEEVA – Senior Lecturer, Department of General and Clinical Morphology and Forensic Medicine, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (albina13@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7956-8106>).

NATALYA N. GOLUBTSOVA – Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Head of the Department of General and Clinical Morphology and Forensic Medicine, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (golubnata@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5436-1333>).

Формат цитирования: Сперанская Е.М., Салеева А.Ф., Голубцова Н.Н. Численность тучных клеток и макрофагов при хроническом воспалении десны у людей молодого возраста [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2022. – № 4. – С. 65–72. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2022/4/7>. DOI: 10.47026/2413-4864-2022-4-65-72.

УДК 616.11-006.6-005.155
ББК 54.54

А.Н. ШОНБИН, Д.О. БЫСТРОВ, Б.О. АФОНИН, Р.О. СОРОКИН

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, нативный клапан, протезная инфекция, микробиологический агент, чреспищеводная эхокардиография, локализация поражения, результаты лечения.

Инфекционный эндокардит является одним из крайне опасных заболеваний. Несмотря на возможности современной медицины, госпитальная смертность при инфекционном эндокардите остается высокой. Большинство пациентов оперируются по срочным и экстренным показаниям. В статье представлен 11-летний опыт хирургического лечения ИЭ ГБУЗ АО «ПГКБ имени Е.Е. Волосевич» города Архангельск. В исследование вошли 169 пациентов с инфекционным эндокардитом, верифицированным на основании наличия критериев, соответствующих модифицированным критериям Duke. Проводилось сравнение инфекционного эндокардита нативных клапанов (I группа) с протезным эндокардитом (II группа). Операционный риск по шкалам EuroScore I, II и STS был значимо выше в группе пациентов с протезным инфекционным эндокардитом ($p < 0,001$). Также в группе протезного инфекционного эндокардита чаще встречались параклапанные деструктивные изменения ($p = 0,05$). Статистически значимых различий по локализации инфекционного эндокардита не наблюдалось ($p > 0,05$), однако множественное поражение клапанов чаще наблюдалось при инфекционном эндокардите нативных клапанов ($p = 0,05$). Осложненный послеоперационный период выявлялся у 41,9% пациентов I группы и у 71,4% II группы ($p = 0,05$). Госпитальная летальность в I группе составила 3,4%, во II группе – 9,5% ($p < 0,001$). Основной причиной смерти в послеоперационном периоде была острая сердечно-сосудистая недостаточность. Несмотря на то, что госпитальная летальность при хирургическом лечении активного инфекционного эндокардита продолжает оставаться высокой, хирургическое вмешательство при активном инфекционном эндокардите является единственным эффективным методом лечения.

Актуальность. Инфекционный эндокардит (ИЭ) – одно из крайне опасных заболеваний, которое характеризуется сложностью диагностики и высокой летальностью [1, 3].

Высокие цифры летальности при ИЭ во многом обусловлены развитием тяжелых осложнений, среди которых наиболее часто отмечаются развитие и прогрессирование сердечной недостаточности, тромбоэмболические проявления и геморрагический синдром с поражением внутренних органов различной локализации [5].

Заболеваемость ИЭ варьирует от 46,3 до 150 человек на 1 млн жителей в год [2, 4. С. 233–246, 6. С. 453–495, 7].

В большинстве случаев причиной ИЭ у взрослых являются: *Streptococcus viridans*, *S. aureus*, *Streptococcus bovis*, *Enterococci* и редко встречающиеся бактерии из группы НАСЕК (*Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* и *Kingella*) (3%). В публикациях последних лет отмечено, что в настоящее время в Российской Федерации наиболее часто встречаются ИЭ, вызванные грамм+кокками, в том числе *S. aureus* [8].

За последнее десятилетие отмечен рост как первичного ИЭ, так и ИЭ на фоне дегенеративных пороков и протезного ИЭ. Несмотря на возможности современной медицины, госпитальная летальность при данном заболевании остается высокой: при консервативном лечении – 70–80%, при хирургическом лечении – 30%

[1]. Большинство пациентов оперируются по срочным и экстренным показаниям. Согласно действующим Российским и Американским клиническим рекомендациям по ИЭ, раннее хирургическое лечение пациентов рекомендовано проводить в следующих случаях: сердечная недостаточность, неконтролируемая инфекция, высокий риск эмболии [9, 10].

В данном исследовании представлены результаты 11-летнего хирургического лечения инфекционного эндокардита на базе кардиохирургического отделения ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница имени Е.Е. Волосевич».

Цель исследования – охарактеризовать особенности инфекционного эндокардита при поражении нативных и протезированных клапанов, а также их влияние на результаты хирургического лечения.

Материалы и методы исследования. В одноцентровое ретроспективное обсервационное исследование включено 169 пациентов, которые подверглись хирургическому лечению по поводу инфекционного эндокардита с 2011 по 2021 г. (сплошная выборка). Диагноз ИЭ верифицирован на основании учета модифицированных критериев Duke [11, 12], трансторакальной и чреспищеводной эхокардиографии, магнитно-резонансной томографии, мультиспиральной компьютерной томографии, данных бактериологического исследования. Показаниями к операции являлись: гемодинамически значимые изменения на клапане, вегетации > 1,0 см, паравальвулярная деструкция, неэффективность антибиотикотерапии. Решение принималось на междисциплинарном консилиуме «Heart team».

Операции выполнялись через срединную стернотомию в условиях искусственного кровообращения и фармакоологической кардиоopleгии кустодиолом. Производились тщательная хирургическая элиминация и санация очага инфекции, при показаниях – закрытие дефектов заплатами из ксено- или аутоперикарда, при возможности сохранения клапана сердца выполнялась реконструктивная операция, при невозможности – клапанозамещающая процедура. Преобладающими критериями выбора типа протеза были:

- возраст > 65 лет – биологический протез;
- возраст < 65 лет – механический протез;
- наличие абсцесса корня аорты – гомографт/операция Росса;
- при возможности сохранения клапана – реконструкция;
- трикуспидальный клапан – биологический протез.

Статистический анализ данных проводился с использованием программного обеспечения SPSS 22.0 для MacOS. Для представления переменных использовалась медиана (Me) и процентиля (Q1 = 25-й перцентиль, Q3 = 75-й перцентиль). Качественные переменные представлены в виде процентных соотношений. Для сравнения качественных данных между группами использовался критерий χ^2 . Для сравнения количественных данных между группами – тест Манна–Уитни (p – уровень статистической значимости), а при количестве наблюдений меньше или равным пяти – точный критерий Фишера. Уровень статистической значимости, на котором происходит отклонение нулевых гипотез, принимался $p = 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. За исследуемый период оперировано 169 пациентов с инфекционным эндокардитом. Выделены две группы: I группа – ИЭ нативных клапанов; II группа – протезный ИЭ. Статистически значимой разницы по возрасту и гендерному признаку между группами не выявлено (табл. 1). Возраст больных в I группе – 43,5 (35,0; 56,0) года, во II группе – 54,0 (33,0; 60,6) (> 0,05). Также не выявлено значимой разницы

между группами по коморбидному статусу. Операционный риск по шкалам EuroScore I, II и STS был выше в группе пациентов с протезным ИЭ. По шкале Euroscore II в I группе риск составил 2,5 (1,6; 4,9), во II группе – 14,4 (5,7; 24,3) ($p < 0,001$).

Таблица 1

Характеристика пациентов с инфекционным эндокардитом

Показатели	ИЭ нативных клапанов (группа I) $n = 148$	Протезный ИЭ (группа II) $n = 21$	p
Возраст (Ме (Q1;Q3)), года	43,5 (35,0; 56,0)	54,0 (33,0; 60,6)	$> 0,05$
Женский пол	27,0%	24,0%	$> 0,05$
Euroscore I	5,17 (3,6; 11,4)	30,3 (14,0;45,1)	$< 0,001$
Euroscore II	2,5 (1,6;4,9)	14,4 (5,7;24,3)	$< 0,001$
STS	1,3 (0,6;2,3)	5,5 (2,7; 12,2)	$= 0,001$
NYHA ($> II$ ФК)	94,6%	100%	$> 0,05$
Коморбидный фон			
ИБС	9,5%	0%	–
Сахарный диабет	7,2%	0%	–
Артериальная гипертензия	95,3%	95,2%	$> 0,05$
Хроническая обструктивная болезнь легких	6,2%	0%	–
Хроническая болезнь почек	39,2%	53,3%	0,07
Программный гемодиализ	2,1%	6,7%	–
Неврологические события	0,7%	0%	–
Внутривенная наркомания	10,3%	0%	–

В обеих группах основными показаниями к операции являлись гемодинамически значимые деструктивные изменения нативного клапана или дисфункция протеза клапана сердца (табл. 2). Параклапанные деструктивные изменения чаще регистрировались при протезном эндокардите: у 28,6% пациентов II группы против 16,2% в I группе ($p = 0,05$). В большинстве случаев в обеих группах медикаментозная терапия ИЭ была неэффективной.

Таблица 2

Показания к хирургическому лечению инфекционного эндокардита

Показатели	ИЭ нативных клапанов (группа I) $n = 148$	Протезный ИЭ (группа II) $n = 21$	p
Тяжелая клапанная дисфункция	100%	90,5%	$> 0,05$
Вегетации $> 1,0$ см	80,4%	81,0%	$> 0,05$
Паравальвулярная деструкция	16,2%	28,6%	$= 0,05$
Неэффективность АБТ	94,6%	100%	$> 0,05$
Эмболии	0,7%	0	–

Примечание. АБТ – антибактериальная терапия.

Показания к операции. Наиболее часто отмечено поражение аортального клапана: в I группе 37,8%, во II группе 47,6% ($p > 0,05$) (табл. 3). Следующим по частоте поражения инфекционным процессом был митральный клапан: 21,6% в группе с поражением нативных клапанов и 28,6% в группе с протезным ИЭ ($p > 0,05$). В I группе чаще регистрировалось поражение нескольких клапанов сердца – 18,2% против 4,8% во II группе ($p = 0,05$).

Виды выполненных хирургических процедур представлены в табл. 4. Механические протезы клапанов использованы у 52% пациентов, биологические

протезы, в том числе гомографты, применялись в 43% случаев. В 5% случаев удалось выполнить клапаносохраняющую процедуру. При бактериологическом исследовании операционного материала рост патогенной микрофлоры получен в 24% случаев: *Str. Epidermidis* – 9,0%, *St. Aureus* – 8,0%, *Enterobacter* – 5%.

Таблица 3

Локализация поражения

Локализация	ИЭ нативных клапанов (группа I) n = 148	Протезный ИЭ (группа II) n = 21	p
Аортальный клапан	37,8%	47,6%	> 0,05
Митральный клапан	21,6%	28,6%	> 0,05
Трикуспидальный клапан	21,6%	19,0%	> 0,05
Поражение 2-3 клапанов	18,2%	4,8%	0,05

Таблица 4

Виды операций

Вид хирургической процедуры	Количество операций n = 169	
	абс.	%
Протезирование АК	20	11,8
Протезирование МК + Аннулопластика ТК	41	24,3
Реконструкция МК + ТК	3	1,8
Протезирование ТК	29	17,2
Реконструкция ТК	6	3,6
Операция Росса	7	4,1
Протезирование АК + Аннулопластика ТК	1	0,6
Протезирование АК + ТК	1	0,6
Протезирование АК и МК + Аннулопластика ТК	16	9,5
Протезирование АК + Реконструкция МК и ТК	22	13,0
Репротезирование АК	10	5,9
Репротезирование МК	7	4,1
Репротезирование АК + Аннулопластика ТК	5	3,0
Репротезирование АК + Реконструкция МК и ТК	1	0,6

Примечание. АК – аортальный клапан; МК – митральный клапан; ТК – трикуспидальный клапан.

Виды выполненных операций. Осложненный послеоперационный период наблюдался у 41,9% пациентов I группы и у 71,4% II группы ($p = 0,05$). Структура осложнений представлена в табл. 5.

Таблица 5

Структура осложнений

Осложнение	ИЭ нативных клапанов (группа I) n = 148	Протезный ИЭ (группа II) n = 21	p
Пароксизмы ФП	21,6%	23,8%	> 0,05
Брадиаритмия – ЭКС	4,1%	0%	–
Инфаркт миокарда / ОСН	8,1%	19,0%	< 0,001
Инсульт	1,4%	9,5%	0,02
Гидроторакс (пункция)	7,4%	14,3%	0,05
ОПП / ЗПТ	10,1%	23,8%	0,02
Кровотечение – РС	3,4%	14,3%	0,001

Примечание. ФП – фибрилляция предсердий; ЭКС – имплантация электрокардиостимулятора; ОСН – острая сердечная недостаточность; ОПП – острое повреждение почек; ЗПТ – заместительная почечная терапия; РС – рестернотомия.

Наиболее частым осложнением в обеих группах были аритмии, при этом продолжительность госпитального периода не увеличивалась. Среди наиболее тяжелых осложнений наблюдались периоперационный инфаркт миокарда с развитием острой сердечной недостаточности и инсульт, которые преобладали у пациентов с протезным эндокардитом. Острая почечная недостаточность, потребовавшая проведения заместительной почечной терапии, чаще регистрировалась у пациентов II группы: 23,8% против 10,1% у пациентов I группы ($p = 0,02$). Госпитальная летальность в I группе составила 3,4%, во II группе 9,5% ($p < 0,001$). Основной причиной смерти в послеоперационном периоде была острая сердечно-сосудистая недостаточность.

Выводы. Таким образом, госпитальная летальность при хирургическом лечении активного ИЭ продолжает оставаться высокой, но, несмотря на это, хирургическое вмешательство при активном ИЭ является единственным радикальным и эффективным методом лечения. Основными показаниями к хирургии ИЭ являются сердечная недостаточность вследствие клапанной дисфункции и неконтролируемая инфекция. Операцию необходимо выполнять независимо от степени активности инфекционного процесса и наличия осложнений. Любая стадия сердечной недостаточности, неврологический дефицит, полиорганная дисфункция, сопутствующие заболевания не должны являться поводом для отказа или промедления с хирургическим вмешательством.

Литература

1. Данилов А.И., Козлов Р.С., Козлов С.Н., Дехнич А.В. Практика ведения пациентов с инфекционным эндокардитом в Российской Федерации // Антибиотики и химиотерапия. 2017. № 62 (1-2). С. 30–34.
2. Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств: клинические рекомендации. 2021: утв. Минздравом России [Электронный ресурс]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/54_2.
3. Практика назначения стартовой антимикробной терапии инфекционного эндокардита в г. Смоленск / А.И. Данилов, С.Н. Козлов, А.В. Евсеев, А.Э. Старкова и др. // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2019. Т. 18, № 2. С. 85–89.
4. Тюрин В.П. Инфекционные эндокардиты, руководство / под ред. Ю.Л. Шевченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 368 с.
5. Частота выявления и клиническая значимость латентного инфекционного эндокардита у пациентов с аортальным стенозом / О.Б. Иртыгга, В.И. Чистякова, А.О. Тенчурина, В.Н. Солнцева и др. // Российский кардиологический журнал. 2019. № 24(11). С. 10–15. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-11-10-15.
6. Шевченко Ю.Л. Инфекционный эндокардит. Руководство по кардиологии: в 4 т. Т. 4. Заболевания сердечно-сосудистой системы (II) / под ред. Е.И. Чазова. М.: Практика, 2014. 976 с.
7. Baddour L.M., Wilson W.R., Bayer A.S., Fowler Jr. V.G., Tleyjeh I.M. et al. Infective endocarditis in adults: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*, 2015, vol. 132, no. 15, pp. 1435–1486.
8. Cecchi E., Trincherо R., Imazio M., Forno D. et al. Are the Duke criteria really useful for the early bedside diagnosis of infective endocarditis? Results of a prospective multicenter trial. *Italian heart journal : official journal of the Italian Federation of Cardiology*, 2005, no. 1(6), pp. 41–48.
9. Chirillo F. New approach to managing infective endocarditis. *Trends Cardiovasc Med.*, 2021, vol. 31 (5), pp. 277–286. DOI: 10.1016/j.tcm.2020.04.008.
10. Durack D.T., Lukes A.S., Bright D.K. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med.*, 1994, vol. 96(3), pp. 200–209. DOI: 10.1016/0002-9343(94)90143-0.
11. Duval X., Lepout C. Prophylaxis of infective endocarditis: current tendencies, continuing controversies. *Lancet Infect Dis.*, 2008, vol. 8(4), pp. 225–232. DOI: 10.1016/S1473-3099(08)70064-1.
12. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J., Bongiorni M.G. et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur. Heart J.*, 2015, vol. 36(44), pp. 3075–3128. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv319.

ШОНБИН АЛЕКСЕЙ НИКОЛАЕВИЧ – кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии, Северный государственный медицинский университет; заведующий отделением кардиохирургии, Первая городская клиническая больница имени Е.Е. Волосевич, Россия, Архангельск (anshonbin@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1361-7945>).

БЫСТРОВ ДМИТРИЙ ОЛЕГОВИЧ – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургии, Северный государственный медицинский университет; врач-сердечно-сосудистый хирург отделения кардиохирургии, Первая городская клиническая больница имени Е.Е. Волосевич, Россия, Архангельск (dr.bystrov@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4909-4381>).

АФОНИН БОРИС ОЛЕГОВИЧ – врач – сердечно-сосудистый хирург отделения кардиохирургии, Первая городская клиническая больница имени Е.Е. Волосевич, Россия, Архангельск (sheomf@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6022-1126>).

СОРОКИН РОМАН ОЛЕГОВИЧ – магистр общественного здоровья, ассистент кафедры хирургии, Северный государственный медицинский университет; врач-сердечно-сосудистый хирург отделения кардиохирургии, Первая городская клиническая больница имени Е.Е. Волосевич, Россия, Архангельск (don.sorokin2009@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0835-4244>).

Alexey N. SHONBIN, Dmitry O. BYSTROV, Boris O. AFONIN, Roman O. SOROKIN

SURGICAL TREATMENT OF INFECTIOUS ENDOCARDITIS

Key words: *infectious endocarditis, native valve, prosthesis infection, microbiological pathogen, transesophageal echocardiography, lesion localization, results of treatment.*

Infectious endocarditis is one of extremely dangerous diseases. Despite the opportunities of modern medicine, hospital mortality in infectious endocarditis remains high. Most patients are operated on for urgent and emergency indications. The article presents 11 years of experience in surgical treatment of infectious endocarditis at the State Budgetary Healthcare Institution JSC "PGKB named after E.E. Volosevich" in the town of Arkhangelsk. The study included 169 patients with infectious endocarditis, verified based on the presence of criteria corresponding to the modified Duke criteria. Infectious endocarditis of native valves (group I) was compared to prosthetic endocarditis (group II). The operative risk according to the EuroScore I, II and STS scales was significantly higher in the group of patients with prosthetic infectious endocarditis ($p < 0.001$). Para-valve destructive changes were more common ($p = 0.05$) in the group of prosthetic infectious endocarditis. There were no statistically significant differences in the localization of infectious endocarditis ($p > 0.05$), however, multiple valve lesions were more often observed in infectious endocarditis of native valves ($p = 0.05$). A complicated postoperative period was detected in 41.9% of patients of group I and in 71.4% of group II ($p = 0.05$). Hospital mortality in group I was 3.4%, in group II – 9.5% ($p < 0.001$). The main cause of death in the postoperative period was acute cardiovascular insufficiency. Despite the fact that hospital mortality in the surgical treatment of active infectious endocarditis continues to be high, surgical intervention in active infectious endocarditis is the only effective method of treatment.

References

1. Danilov A.I., Kozlov R.S., Kozlov S.N., Dekhnich A.V. *Praktika vedeniya patsientov s infektsionnym endokarditom v Rossiiskoi Federatsii* [The practice of the patients management with infective endocarditis in the Russian Federation]. *Antibiotiki i khimioterapiya*, 2017, no. 62 (1-2), pp. 30–34.
2. *Infektsionnyi endokardit i infektsiya vnutriserdechnykh ustroystv: klinicheskie rekomendatsii. 2021: utverzhdeny Minzdravom Rossii* [Infective endocarditis and infection of intracardiac devices: clinical recommendations. 2021: approved by the Ministry of Health of Russia]. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/-recomend/54_2.
3. Danilov A.I., Kozlov S.N., Evseev A.V., Starkova A.E. et al. *Praktika naznacheniya startovoi antimikrobnai terapii infektsionnogo endokardita v g. Smolensk* [The practice of assigning starting antimicrobial therapy of infective endocarditis in Smolensk]. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*, 2019, vol. 18, no. 2, pp. 85–89.
4. Shevchenko Yu.L., ed., Tyurin V.P. *Infektsionnye endokardity. Rukovodstvo* [Infective endocarditis. Manual]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2012, 368 p.
5. Irtuyga O.B., Chistyakova V.I., TENCHURINA A.O., Solntsev V.N. et al. *Chastota vyyavleniya i klinicheskaya znachimost' latentnogo infektsionnogo endokardita u patsientov s aortal'nym stenozom* [Detection

rate and clinical significance of latent infective endocarditis in patients with aortic stenosis]. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*, 2019, no. 24 (11), pp. 10–15. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-11-10-15.

6. Chazov E.I., ed., Shevchenko Yu. L. *Infektsionnyi endokardit. Rukovodstvo po kardiologii: v 4 tomakh, T. 4. Zabolevaniya serdechno-sosudistoi sistemy (II)* [Infective endocarditis. Guide to cardiology in four volumes. Vol. 4. Diseases of the cardiovascular system (II)]. Moscow, Praktika Publ., 2014, 976 p.

7. Baddour L.M., Wilson W.R., Bayer A.S., Fowler Jr. V.G., Tleyjeh I.M. et al. Infective endocarditis in adults: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*, 2015, vol. 132, no. 15, pp. 1435–1486.

8. Cecchi E., Trincherio R., Imazio M., Forno D. et al. Are the Duke criteria really useful for the early bedside diagnosis of infective endocarditis? Results of a prospective multicenter trial. *Italian heart journal: official journal of the Italian Federation of Cardiology*, 2005, no. 1(6), pp. 41–48.

9. Chirillo F. New approach to managing infective endocarditis. *Trends Cardiovasc Med.*, 2021, vol. 31 (5), pp. 277–286. DOI: 10.1016/j.tcm.2020.04.008.

10. Durack D.T., Lukes A.S., Bright D.K. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med.*, 1994, vol. 96(3), pp. 200–209. DOI: 10.1016/0002-9343(94)90143-0.

11. Duval X., Lepout C. Prophylaxis of infective endocarditis: current tendencies, continuing controversies. *Lancet Infect Dis.*, 2008, vol. 8(4), pp. 225–232. DOI: 10.1016/S1473-3099(08)70064-1.

12. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J., Bongiorni M.G. et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur. Heart J.*, 2015, vol. 36(44), pp. 3075–3128. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv319.

ALEXEY N. SHONBIN – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Surgery, Northern State Medical University; Head of the Department of Cardiac Surgery, First City Clinical Hospital named after I.I. Volosevich, Russia, Arkhangelsk (anshonbin@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1361-7945>).

DMITRY O. BYSTROV – Candidate of Medical Sciences, Assistant Lecturer, Department of Surgery, Northern State Medical University; Cardiovascular Surgeon of the Department of Cardiac surgery, First City Clinical Hospital named after I.I. Volosevich, Russia, Arkhangelsk (dr.bystrov@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4909-4381>).

BORIS O. AFONIN – Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiac Surgery, First City Clinical Hospital named after I.I. Volosevich, Russia, Arkhangelsk (sheomf@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6022-1126>).

ROMAN O. SOROKIN – Master of Public Health, Assistant Lecturer, Department of Surgery, Northern State Medical University; Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiac Surgery, First City Clinical Hospital named after I.I. Volosevich, Russia, Arkhangelsk (don.sorokin2009@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0835-4244>).

Формат цитирования: Шонбин А.Н., Быстров Д.О., Афонин Б.О., Сорokin Р.О. Хирургическое лечение инфекционного эндокардита [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2022. – № 4. – С. 73–79. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2022/4/8>. DOI: 10.47026/2413-4864-2022-4-73-79.

В.Г. НИКОНОВА, О.А. КУЧУР, В.В. КРИШТОП,
И.В. ФАТЕЕВ, Т.А. РУМЯНЦЕВА

ВЛИЯНИЕ БИОКОМПОЗИТНОГО МАТЕРИАЛА ИЗ НЕОРГАНИЧЕСКОГО ГЕЛЯ И VEGF НА МОРФОЛОГИЮ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ КУЛЬТУРЫ ДЕРМАЛЬНЫХ ФИБРОБЛАСТОВ ЧЕЛОВЕКА

Ключевые слова: культура фибробластов, неорганические гели, рубец, морфология, МТТ-тест, клеточный цикл.

Биокомпозитные материалы на основе неорганических гелей обладают мезопористой структурой, потенциально пригодной для регуляции и дифференцировки клеток с учетом ключевой роли, которую играет VEGF в процессах ремоделирования соединительной ткани.

Цель исследования – оценить влияние биокомпозитного материала на основе неорганического геля алюминия и VEGF и его компонентов на морфологию и выживаемость культуры дермальных фибробластов человека. **Материалы и методы.** В исследовании использовались дермальные фибробласты человека, которые культивировались на неорганическом геле алюминия, в растворе VEGF и их комбинации, после чего проводился МТТ-тест. Морфологию фибробластов оценивали в нативных культурах. Во всех случаях концентрация VEGF составляла 10 нг/мл. Распределение клеток по фазам клеточного цикла изучали на проточном цитофлуориметре. **Результаты.** Были получены данные о незначительном воздействии неорганического геля на морфологию и выживаемость фиброцитов. Однако при культивировании на биокомпозитном материале эффекты превосходили по выраженности изменения, вызванные добавлением VEGF, и заключались в росте морфологических эквивалентов синтетической активности и росте выживаемости фибробластов, что, вероятно, связано с его мезопористой структурой, увеличивающей нахождение клетки в G1.

Введение. Традиционно биокомпозитные материалы рассматриваются в контексте их выдающихся прочностных характеристик [2]. Вместе с тем создание биосовместимых материалов ставит своей целью не только восстановление опорной и механической функции органов человека, костных и хрящевых структур опорно-двигательного аппарата, зубов и т.д. Не менее важной является задача рекапитуляции микроокружения для воссоздания ниш стволовых клеток, нейрональных [6], мезенхимальных, эпидермальных, регуляторки, дифференцировки и миграции клеток [11]. Последнее востребовано для создания раневых покрытий в ситуациях, характеризующихся нарушением пролиферации, и дифференцировки кератиноцитов и клеток фибробластического ряда [11].

Целью исследования была оценка влияния биокомпозитного материала на основе неорганического геля алюминия и VEGF и его компонентов на морфологию и выживаемость культуры дермальных фибробластов человека.

Материалы и методы. После разморозки клетки культивировались во флаконах на среде DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки в CO₂-инкубаторе в общепринятых условиях: атмосфера 5% CO₂, температура 37°C, влажность 5% (Sanyo, Япония). Затем после формирования клеточного монослоя во флаконе клетки были рассеяны в 96-луночный планшет в концентрации 2000 клеток на лунку в объеме 100 мкл среды DMEM с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки. После 24-часовой экспозиции с исследуемыми аналогами проводили

МТТ-тест, основанный на колориметрической оценке метаболической активности клеток, а именно способности НАДФ-Н-зависимых оксидоредуктазных клеточных ферментов живых клеток восстанавливать краситель 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-тетразолий бромид до нерастворимого формазана с пурпурной окраской. Жизнеспособность клеток измеряли с помощью стандартного метилтиазолтетразолиевого (МТТ) теста [12], основанного на способности НАДФ-Н-зависимых оксидоредуктазных клеточных ферментов живых клеток восстанавливать краситель 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-тетразолий бромид до нерастворимого формазана с пурпурной окраской. Это позволяет колориметрически оценить метаболическую активность клеток. Алюмина была предоставлена лабораторией SCAMT в ходе выполнения исследования в рамках проекта № 19-19-00433 Российского научного фонда [8]. Для оценки цитотоксичности алюминия, а также выживаемости и роста клеток использовали прозрачные 96-луночные планшеты *dat-bottom*, на которые наносили алюмину, раствор VEGF в фосфатном буфере и алюмину. Во всех случаях концентрация VEGF составляла 10 нг/мл. Также был проведен эксперимент только с добавлением фактора роста VEGF без алюминия. Дополнительные пустые лунки были зарезервированы для контрольного теста. Клетки дермальных линий фибробластов человека были взяты каждая в количестве 5×10^3 и посеяны в 96-луночные планшеты с образцами, а также в контрольный. Клетки инкубировали в течение 72 ч при 37°C и 5% CO₂. После инкубации проводили МТТ-тест, добавляя 0,2 мл МТТ (5 мг/мл) в течение 2 ч, затем выпавший в осадок нерастворимый формазан растворяли в 0,2 мл ДМСО и измеряли оптическое поглощение при 570 нм с помощью планшетного ридера *Infinite F50* (Tecan). Анализировалось не менее 3000 клеток. Все эксперименты были выполнены трижды. Морфологию дермальных фибробластов оценивали в нативных культурах. Определяли: площадь цитоплазмы клеток (мкм²), площадь ядра (мкм²), длину периметра ядра (мкм), длину отростков (мкм), определяли с помощью программы *ImageJ* (National Institutes of Health, США) [13].

Ядерно-цитоплазматическое соотношение рассчитывали по формуле

$$\text{ЯЦО} = S_{\text{я}} / S_{\text{ц}}, \quad (1)$$

где $S_{\text{я}}$ – площадь ядра клетки; $S_{\text{ц}}$ – площадь цитоплазмы.

Отношение длины периметра кариолеммы к площади ядра (ППЯ, мкм⁻¹) рассчитывали по формуле

$$\text{ППЯ} = P_{\text{я}} / S_{\text{я}}, \quad (2)$$

где $P_{\text{я}}$ – длина периметра ядра; $S_{\text{я}}$ – площадь ядра клетки.

Рассчитывали медиану, первый и третий квартиль, различия изучаемых групп определяли при помощи критерия Данна (Dunn) для нескольких групп. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Распределение клеток по фазам клеточного цикла проводили с использованием метода проточной цитометрии. Фибробласты снимали с лунок планшета трипсином, промывали, центрифугировали, инкубировали 30 мин с РНКазой А (100 мкг/мл) при 37°C и затем 20 мин с пропидий йодидом (50 мкг/мл) при 4°C. Образцы анализировали на проточном цитофлуориметре *CytoFlex* в комплектации В2-R2-V0. Фазу клеточного цикла определяли по анализу количества ДНК в клетке. В фазе G1/G0 количество ДНК строго соответствует 2с. В ходе S-фазы количество ДНК постепенно увеличивается и достигает 4с к G2-фазе. После разделения дочерних клеток в ходе митоза количество ДНК возвращается к 2с. Для анализа количества ДНК методом проточной цитофлуориметрии проводились выделение из клеток ядер и их окрашивание с помощью красителя пропидий йодида, интенсивность флуоресценции которого была количественным показателем содержания ДНК.

Метод использовался для оценки вклада мезопористой структуры алюминия на митотическую активность фибробластов, поэтому в тесте принимали участие фибробласты, снятые с алюминия, и фибробласты, выращенные в контрольных условиях. Анализировалось не менее 3000 клеток.

Результаты исследования и их обсуждение. Культивирование фибробластов в среде, содержащей VEGF, приводит к достоверному уменьшению длины их отростков (рис. 1) по отношению к длине отростков фибробластов, культивируемых на алюминии ($p > 0,05$), что указывает на противоположный характер влияния этих факторов. Также при культивировании в среде, содержащей VEGF в культуре фибробластов, были достоверно выше медианные значения площади цитоплазмы клетки ($p > 0,05$), чем в контроле. Другие исследуемые показатели: ядерно-цитоплазматическое отношение и отношение периметра к площади ядра фибробластов как при культивировании на алюминии, так и при добавлении в среду указанных концентраций VEGF достоверных отличий от показателей контрольной группы не имели.

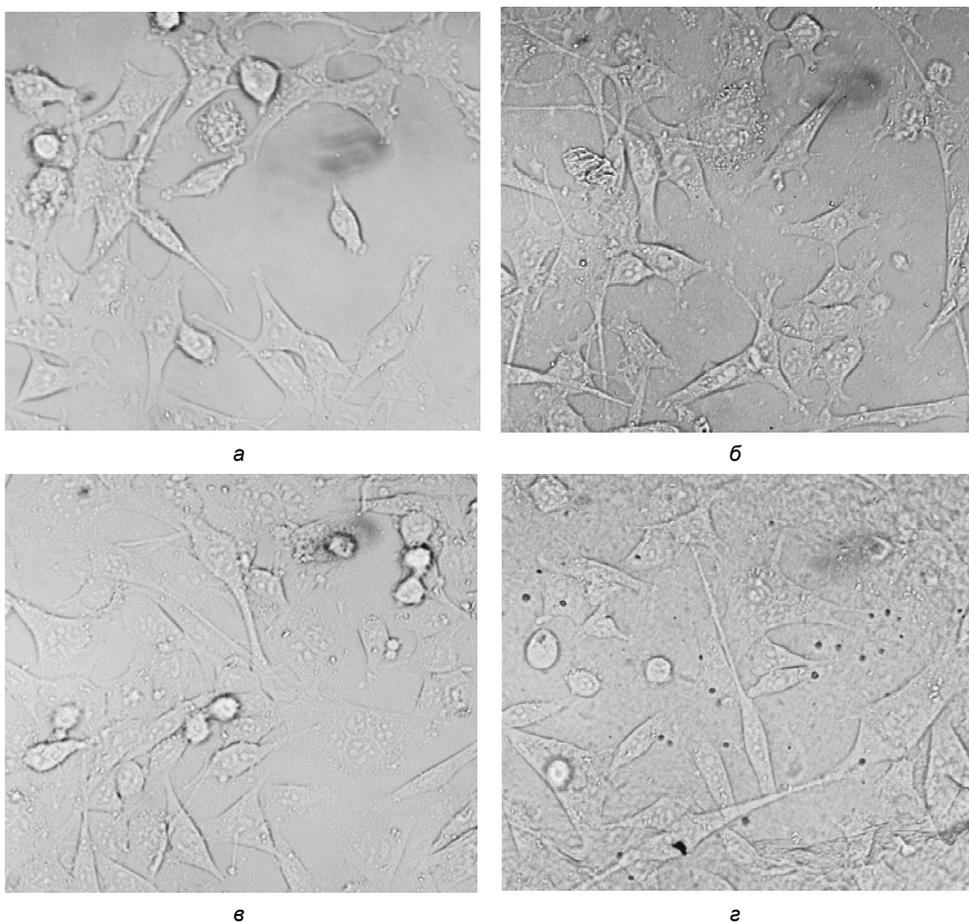


Рис 1. Культура дермальных фибробластов человека. Об. 40:
а – контроль; б – фибробласты, культивируемые на пленке алюминия;
в – фибробласты, культивируемые с добавлением в среду VEGF; г – фибробласты, культивируемые на композитном материале – неорганическом геле алюминия с VEGF

Вместе с тем использование совместного влияния вышеуказанных факторов в виде культивирования на композитном материале, содержащем VEGF, приводило к формированию ряда достоверных отличий (табл. 1). Площадь цитоплазмы фибробластов в указанной серии снижалась по отношению к показателям серии с использованием VEGF ($p < 0,05$), возрастало ядерно-цитоплазматическое соотношение ($p < 0,001$ в обоих случаях), а отношение длины среза кариолеммы к площади ядра было достоверно выше, чем в серии AL ($p < 0,05$), что может указывать на интенсификацию транспортных процессов между цитоплазмой и ядром.

Таблица 1

Результаты морфометрии и МТТ-теста (Me, интерквартильный размах, Q1-Q3)

Группа	Площадь цитоплазмы, мкм ²	Длина отростков, мкм	ЯЦО	Периметр/площадь ядра, мкм ⁻¹	Выживаемость фибробластов, %
Контроль	42,5 (31,4–58,3)	12,5 (6,7–17,9)	0,19 (0,19–0,23)	0,069 (0,066–0,081)	100
Фибробласты, культивируемые на пленке алюминия	46 (37,1–56,0)	14,5 (10,0–20,0)	0,14 (0,14–0,16)	0,063 (0,057–0,090)	111
Фибробласты, культивируемые с добавлением в среду VEGF	44,7* (33,7–55,9)	11,7 (8,3–20,9)	0,15 (0,15–0,19)	0,074 (0,066–0,080)	140
Фибробласты, культивируемые на композитном материале – неорганическом геле алюминия с VEGF	36,2 (31,2–56,6)	12,5 (8,7–18,2)	0,22* (0,22–0,34)	0,079 (0,070–0,088)	151

Примечание. * – отличия с показателями контрольной серии достоверны ($p < 0,05$).

Для серии AL+VEGF характерны также пролиферация и наибольшая выживаемость клеток, последняя составляет 151% относительно показателей контроля и превосходит как показатели группы VEGF (140%), так и выживаемость клеток на алюминии (111%).

Для того, чтобы оценить вклад мезопористой структуры алюминия в потенцирование эффектов VEGF, выражающихся в вышеуказанных морфологических и функциональных перестройках фибробластов дермы человека, было исследовано распределение фаз клеточного цикла. Результаты нашего исследования показывают, что культивирование дермальных фибробластов человека на алюминии приводит к удлинению фазы G1 на 10%, в то время как другие фазы не изменились (табл. 2).

Таблица 2

Распределение фаз клеточного цикла, %

Группа	Фазы клеточного цикла			
	SubG1	G1	S	G2/M
Культивирование дермальных фибробластов человека на алюминии	14,97±0,81	51,31±1,76*	12,92±1,01	11,02±1,12
Контроль	13,86±0,90	41,98±1,13	12,87±0,76	11,08±1,48

Примечание. * – отличия достоверны ($p < 0,05$).

Изменение длины отростков фибробластов является динамическим процессом и определяется рядом факторов, некоторые из них связаны с микрорельефом

подложки [9] и эластичностью экстрацеллюлярного матрикса [5]. Количество отростков у фибробластов может варьироваться от 1-2 до нескольких, их число тесно связано с шириной клетки, при веретеновидной форме клетки тяготеют к 1-2 отросткам, при полигональной – к нескольким. Этот процесс контролируется комплексом внутриклеточных механизмов, включающим в себя секреторную активность, для которой характерна отростчатая форма с большим количеством отростков или миграционная с веретеновидной формой клетки [10]. Культивирование фибробластов в среде, содержащей VEGF *in vitro*, приводит к достоверному уменьшению длины их отростков, что можно рассматривать как один из механизмов стимуляции миграции фибробластов [1] путем формирования соответствующего фенотипа. Мы считаем возможным связать потенцирующий эффект в серии AL+VEGF с мезопористой структурой алюмины, поскольку диффузия внутрь клетки нерастворимого, инертного по отношению к клеткам неорганического геля маловероятна. Об этом также свидетельствует рост продолжительности G1 фазы в этой группе. На G1 фазу приходится наибольшая синтетическая активность фибробластов, связанная с секрецией коллагена и межклеточного вещества [3]. Следует отметить, что морфология фибробластов характеризуется гетерогенностью и связана с их функциональной и пролиферативной активностью, находящейся под контролем гормонов [4] и биоактивных веществ [8]. Как правило, в коже формируются две субпопуляции: одна веретенообразная с двумя отростками и более высоким пролиферативным потенциалом, другая – с более крупной цитоплазмой и большим числом отростков, характеризующаяся большей синтетической активностью. VEGF Эти морфо-функциональные особенности сохраняются даже при культивировании этих клеток *in vitro* [13, 14]. VEGF в нашем исследовании также продемонстрировал двоякий характер своих эффектов: с одной стороны – снижал длину отростков, способствуя миграции, с другой – увеличивал площадь цитоплазмы. Показано, что воздействие эндотелиального фактора роста *in vivo* в структурах соединительной ткани может сопровождаться активацией синтетической активности фибробластов [7], что отражается и на морфологии клеток – увеличением цитоплазмы, включающей в себя гранулярную и агранулярную эндоплазматическую сеть, комплекс Гольджи и другие органеллы, участвующие в синтезе и экскреции компонентов межклеточного матрикса. Вышеописанные изменения клеток зафиксированы в нашем исследовании. Интересно, что модификация алюмины VEGF приводит к потенцированию отдельно наблюдающихся эффектов, что сопровождается значительным ростом клеточной плотности, которая в 1,5 раза превосходит показатели контроля и на 11% – показатели группы с внесением раствора VEGF.

Выводы. Таким образом, выявленное нами сочетание морфологических изменений фибробластов, демонстрирующих как воздействие фактора роста, так и потенцирующее влияние алюмины, делает, на наш взгляд, оптимальным дальнейшее исследование биологических эффектов композитных соединений на основе неорганических гелей и ростовых факторов в качестве компонента раневых покрытий и терапии атрофических рубцов.

Литература

1. Влияние фактора роста эндотелия сосудов и эритропоэтина на функциональную активность фибробластов и мультипотентных мезенхимных стромальных клеток / Н.А. Бондаренко, Ю.В. Никонорова, М.А. Суровцева и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015. № 10. С. 505–508.

2. Дасковский М.И., Дориомедов М.С., Севастьянов Д.В., Скрипачев С.Ю. Полимерные биокомпозиаты – перспективы применения (обзор) // *Авиационные материалы и технологии*. 2017. № 3(48). С. 74–80. DOI: 10.18577/2071-9140-2017-0-3-74-80.
3. Зорина А., Зорин В., Черкасов В. Дermalные фибробласты: разнообразие фенотипов и физиологических функций, роль в старении кожи // *Эстетическая медицина*. 2012. № 1. С. 15–31.
4. Криштоп, В.В., Румянцева Т.А., Никонорова В.Г. Типологические и половые особенности морфологии щитовидной железы при длительной субтотальной гипоксии головного мозга у крыс // *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2019. Т. 9, № 4. С. 30–38.
5. Avery D., Govindaraju P., Jacob M., Todd L. et al. Extracellular matrix directs phenotypic heterogeneity of activated fibroblasts. *Matrix Biol.*, 2018, no. 67, pp. 90–106. DOI: 10.1016/j.matbio.2017.12.003.
6. Buzanska L., Zychowicz M., Kinsner-Ovaskainen A. Bioengineering of the Human Neural Stem Cell Niche: A Regulatory Environment for Cell Fate and Potential Target for Neurotoxicity. *Results Probl Cell Differ.*, 2018, vol. 66, pp. 207–230. DOI: 10.1007/978-3-319-93485-3_9.
7. Gupell K.M., Hoffman L.M. VEGF induces stress fiber formation in fibroblasts isolated from dystrophic muscle. *J Cell Commun Signal.*, 2015, vol. 9, no. 4, pp. 353–360. DOI: 10.1007/s12079-015-0300-z.
8. Iglın V.A., Sokolovskaya O., Morozova S.M., Kuchur O.A. et al. Effect of Sol-Gel Alumina Bio-composite on the Viability and Morphology of Dermal Human Fibroblast Cells. *ACS Biomaterial Science and Engineering*. 2020, vol. 6, no. 8, pp. 4397–4400. DOI: 10.1021/acsbomaterials.0c00721.
9. Kharitonova M.A., Vasiliev J.M. Length control is determined by the pattern of cytoskeleton. *J Cell Sci.*, 2004, vol. 117, no. 10, pp. 1955–1960. DOI: 10.1242/jcs.01054.
10. Levina E.M., Kharitonova M.A., Rovensky Y.A., Vasiliev J.M. Cytoskeletal control of fibroblast length: experiments with linear strips of substrate. *J Cell Sci.*, 2001, vol. 114, no. 23, pp. 4335–4341. DOI: 10.1242/jcs.114.23.4335.
11. Markeson D., Pleat J.M., Sharpe J.R., Harris A.L. et al. Scarring, stem cells, scaffolds and skin repair. *J Tissue Eng Regen Med.*, 2015, vol. 9, no. 6, pp. 649–668. DOI: 10.1002/term.1841.
12. Mosmann T. Rapid Colorimetric Assay for Cellular Growth and Survival: Application to Proliferation and Cytotoxicity Assays. *J Immunol. Methods*, 1983, vol. 63, no. 1-2, pp. 55–63. DOI: doi.org/10.1016/0022-1759(83)90303-4.
13. Schneider C.A., Rasband W.S., Eliceiri K.W. NIH Image to ImageJ: 25 Years of Image Analysis. *Nature Methods*, 2012, no. 9, p. 671. DOI: org/10.1038/nmeth.2089.
14. Sriram G., Bigliardi P.L., Bigliardi-Qi M. Fibroblast heterogeneity and its implications for engineering organotypic skin models in vitro. *Eur J Cell Biol.*, 2015, vol. 94, no. 11, pp. 483–512. DOI: 10.1016/j.ejcb.2015.08.001.

НИКОНорова Варвара Геннадьевна – лаборант-исследователь, Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Минобороны России, Россия, Санкт-Петербург (bgnikon@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9453-4262>).

Кучур Олег Александрович – инженер, факультет биотехнологий, Университет ИТМО, Россия, Санкт-Петербург (kuchur@scamt-itmo.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3700-4131>).

Криштоп Владимир Владимирович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Минобороны России, Россия, Санкт-Петербург (chrishtop@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9267-5800>).

Фатеев Иван Владимирович – доктор медицинских наук, Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Минобороны России, Россия, Санкт-Петербург (gniiivm_15@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4014-3973>).

Румянцева Татьяна Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой анатомии человека, Ярославский государственный медицинский университет, Россия, Ярославль (rum-yar@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8035-4065>).

Varvara G. NIKONOROVA, Oleg A. KUCHUR, Vladimir V. CHRISHTOP,
Ivan V. FATEEV, Tatiana A. RUMYANTSEVA

EFFECT OF BIOCOMPOSITE MATERIAL OF INORGANIC GEL AND THE VEGF ON MORPHOLOGY AND SURVIVAL OF HUMAN DERMAL FIBROBLAST CULTURE

Key words: fibroblast culture, inorganic gels, scar, morphology, MTT assay, cell cycle.

Biocomposite materials based on inorganic gels have a mesoporous structure which is potentially suitable for cell regulation and differentiation, taking into account the key role played by the VEGF in the processes of connective tissue remodeling.

The aim of the study was to evaluate the effect of biocomposite material based on inorganic alumina gel and VEGF and its components on the morphology and survival of human dermal fibroblast culture. **Materials and methods.** The study used human dermal fibroblasts that were cultured on an inorganic gel, alumina, in a VEGF solution and their combination, after which an MTT assay was performed. The morphology of fibroblasts was evaluated in native cultures. In all cases, the VEGF concentration was 10 ng/ml. The distribution of cells by cell cycle phases was studied on a flow cytometer. **Results.** Data on an insignificant effect of the inorganic gel on the morphology and survival of fibrocytes were obtained. However, when cultured on biocomposite material, the effects were more pronounced than the changes caused by VEGF addition, and consisted in an increase in morphological equivalents of synthetic activity and an increase in fibroblast survival, which is probably due to its mesoporous structure, which increases the presence of a cell in G1.

References

1. Bondarenko N.A., Nikonorova Yu.V., Surovtseva M.A. et al. Vliyanie faktora rosta endoteliya sosudov i eritropoetina na funktsional'nuyu aktivnost' fibroblastov i mul'tipotentnykh mezenkhimnykh stromal'nykh kletok [Effect of vascular endothelial growth factor and erythropoietin on the functional activity of fibroblasts and multipotent mesenchymal stromal cells]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*, 2015, no. 10, pp. 505–508.
2. Daskovskiy M.I., Doriomedov M.S., Sevast'yanov D.V., Skripachev S.Yu. *Polimernye biokompozity – perspektivy primeneniya (obzor)* [Polymeric biocomposites – the prospects for use (review)]. *Aviatsionnye materialy i tekhnologii*, 2017, no 3 (48), pp. 74–80. DOI: 10.18577/2071-9140-2017-0-3-74-80.
3. Zorina A., Zorin V., Cherkasov V. *Dermal'nye fibroblasty: raznoobrazie fenotipov i fiziolo-gicheskikh funktsiy, rol' v starenii kozhi* [Dermal fibroblasts: diversity of phenotypes and physiological functions, role in skin aging]. *Esteticheskaya meditsina*, 2012, no. 1, pp. 15–31.
4. Chishtop, V.V., Rummyantseva T.A., Nikonorova V.G. *Tipologicheskie i polovye osobennosti morfologii shchitovidnoy zhelezy pri dlitel'noy subtotal'noy gipoksii golovnoy mozga u kryis* [Typological and sex-specific morphology of the thyroid gland during prolonged subtotal cerebral hypoxia in rats]. *Krymskiy zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny*, 2019, vol. 9, no. 4, pp. 30–38.
5. Avery D., Govindaraju P., Jacob M., Todd L., Monslow J., Puré E. Extracellular matrix directs phenotypic heterogeneity of activated fibroblasts. *Matrix Biol.*, 2018, no. 67, pp. 90–106. DOI: 10.1016/j.matbio.2017.12.003.
6. Buzanska L., Zychowicz M., Kinsner-Ovaskainen A. Bioengineering of the Human Neural Stem Cell Niche: A Regulatory Environment for Cell Fate and Potential Target for Neurotoxicity. *Results Probl Cell Differ.*, 2018, vol. 66, pp. 207–230. DOI: 10.1007/978-3-319-93485-3_9.
7. Gutpell K.M., Hoffman L.M. VEGF induces stress fiber formation in fibroblasts isolated from dystrophic muscle. *J Cell Commun Signal.*, 2015, vol. 9, no. 4, pp. 353–360. DOI: 10.1007/s12079-015-0300-z.
8. Iglin V.A., Sokolovskaya O., Morozova S.M. et al. Effect of Sol-Gel Alumina Biocomposite on the Viability and Morphology of Dermal Human Fibroblast Cells. *ACS Biomaterial Science and Engineering*, 2020, vol. 6, no. 8, pp. 4397–4400. DOI: 10.1021/acsbomaterials.0c00721.
9. Kharitonova M.A., Vasiliev J.M. Length control is determined by the pattern of cytoskeleton. *J Cell Sci.*, 2004, vol. 117, no. 10, pp. 1955–1960. DOI: 10.1242/jcs.01054.
10. Levina E.M., Kharitonova M.A., Rovensky Y.A., Vasiliev J.M. Cytoskeletal control of fibroblast length: experiments with linear strips of substrate. *J Cell Sci.*, 2001, vol. 114, no. 23, pp. 4335–4341. DOI: 10.1242/jcs.114.23.4335.
11. Markeson D., Pleat J.M., Sharpe J.R. et al. Scarring, stem cells, scaffolds and skin repair. *J Tissue Eng Regen Med.*, 2015, vol. 9, no. 6, pp. 649–668. DOI: 10.1002/term.1841.
12. Mosmann T. Rapid Colorimetric Assay for Cellular Growth and Survival: Application to Proliferation and Cytotoxicity Assays. *J. Immunol. Methods*, 1983, vol. 63, no. 1-2, pp. 55–63. DOI: doi.org/10.1016/0022-1759(83)90303-4.

13. Schneider C.A., Rasband W.S., Eliceiri K.W. NIH Image to ImageJ: 25 Years of Image Analysis. *Nature Methods*, 2012, no. 9, p. 671. DOI: [org/10.1038/nmeth.2089](https://doi.org/10.1038/nmeth.2089).

14. Sriram G., Bigliardi P.L., Bigliardi-Qi M. Fibroblast heterogeneity and its implications for engineering organotypic skin models in vitro. *Eur J Cell Biol.*, 2015, vol. 94, no. 11, pp. 483–512. DOI: [10.1016/j.ejcb.2015.08.001](https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2015.08.001).

VARVARA G. NIKONOROVA – Research Lab Technician, State Scientific-Research Test Institute of Military Medicine of Russian Defence Ministry, Russia, St. Petersburg (bnikon@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9453-4262>).

OLEG A. KUCHUR – Engineer, Department of Biotechnology, ITMO University, Russia, St. Petersburg (kuchur@scamt-itmo.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3700-4131>).

VLADIMIR V. CHRISHTOP – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, State Scientific-Research Test Institute of Military Medicine of Russian Defence Ministry, Russia, St. Petersburg (chrishtop@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9267-5800>).

IVAN V. FATEEV – Doctor of Medical Sciences, State Scientific-Research Test Institute of Military Medicine of Russian Defence Ministry, Russia, St. Petersburg (gniiivm_15@mil.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4014-3973>).

TATIANA A. RUMYANTSEVA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Human Anatomy Department, Yaroslavl State Medical University, Russia, Yaroslavl (rum-yar@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8035-4065>).

Формат цитирования: Никонорова В.Г., Кучур О.А., Криштоп В.В., Фатеев И.В., Румянцова Т.А. Влияние биокомпозитного материала из неорганического геля и VEGF на морфологию и выживаемость культуры дермальных фибробластов человека [Электронный ресурс] // *Acta medica Eurasica*. – 2022. – № 4. – С. 80–87. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2022/4/9>. DOI: [10.47026/2413-4864-2022-4-80-87](https://doi.org/10.47026/2413-4864-2022-4-80-87).

УДК 615.214.31
ББК 52.81

Д.И. ПОЗДНЯКОВ

ВЛИЯНИЕ ПОЛИФЕНОЛОВ ЗЕЛЕННОГО ЧАЯ НА ИЗМЕНЕНИЕ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ КЛЕТОК ГИППОКАМПА ПРИ ДЕФИЦИТЕ АКТИВНОСТИ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА IV

Ключевые слова: митохондриальная дисфункция, нейропротекция, полифенолы, этилметилгидроксипиридина сукцинат, сукцинатдегидрогеназа, цитохром-с-оксидаза.

Цель исследования состояла в оценке влияния полифенолов зеленого чая на изменение митохондриальной функции в условиях церебральной специфической блокады активности митохондриального комплекса IV.

Материалы и методы. В работе использованы крысы самцы Wistar, которым воспроизводили дефицит активности митохондриального комплекса IV путем прямого введения 3M раствора натрия азида в ткань гиппокампа. Полифенолы зеленого чая и референс-препарат этилметилгидроксипиридина сукцинат вводили в дозе 100 мг/кг перорально на протяжении 30 дней. Впоследствии у крыс оценивали изменение когнитивного дефицита в тесте Y-образный лабиринт, активность сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы в ткани гиппокампа.

Результаты и их обсуждение. Было установлено, что у животных без фармакологической поддержки при введении азида натрия отмечается снижение активности сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы на 29,2% ($p < 0,05$) и 78,8% ($p < 0,05$) при ухудшении когнитивных способностей крыс на 47,6% ($p < 0,05$). Применение референс-препарата и полифенолов зеленого чая способствовало повышению активности сукцинатдегидрогеназы на 30,5% ($p < 0,05$) и 24,1% ($p < 0,05$), а также цитохром-с-оксидазы на 20,9% ($p < 0,05$) и 56,0% ($p < 0,05$), соответственно. Когнитивный дефицит животных, получавших этилметилгидроксипиридина сукцинат и полифенолы зеленого чая, был достоверно ниже такового у нелеченых животных.

Выводы. На фоне введения азида натрия в ткань гиппокампа животных наблюдается развитие когнитивного дефицита со снижением активности сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы. Курсовое введение полифенолов зеленого чая и референс-препарата способствовало повышению активности сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы, что способствовало восстановлению когнитивных способностей животных.

Актуальность. Современные представления о патогенезе нейродегенеративных заболеваний демонстрируют возрастающую роль митохондриальной дисфункции в поражении ткани головного мозга. Митохондрии прежде всего известны как «энергетические станции» клетки, вырабатывающие АТФ в ходе сопряженного окислительного фосфорилирования. Учитывая тот факт, что головной мозг только в состоянии покоя потребляет до 20% общего пула АТФ, можно предположить, что любой дисбаланс структурно-функциональных свойств митохондрий будет негативно отражаться на мозговой деятельности [8]. Как правило, возникающая митохондриальная дисфункция связана со снижением энергетической емкости окислительного фосфорилирования и компенсаторным повышением гликолиза, усугубляющим течение нейродегенеративного процесса. Однако необходимо отметить положительный эффект краткосрочной активации гликолиза, в результате чего становится возможным предотвратить ранний апоптоз нейронов, но, как указывает O. Burmistrova et al., долгосрочная активация гликолиза носит крайне негативный характер, усугубляя не только энергодефицит мозговой ткани, но и окислительный стресс [6]. Возникающие биохимические сдвиги провоцируют развитие вторичных

каскадов повреждения головного мозга, которые являются более специфичными по отношению к патологическому процессу. Так, при манифестации болезни Альцгеймера митохондриальная дисфункция провоцирует амилоидопатию и приводит к накоплению агрегатов гиперфосфорилированного τ -белка [5]. Одной из основ патогенеза болезни Паркинсона является дисбаланс активности митохондриального комплекса I, ведущего к окислительному повреждению нейронов черной субстанции [9].

Таким образом, целенаправленная фармакологическая коррекция митохондриальной дисфункции позволит предотвратить или существенно уменьшить интенсивность нейродегенеративного процесса. В этой связи остро встает вопрос изучения новых фармакологически активных соединений на предмет наличия возможного митохондрио-ориентированного действия. Как правило, существующие на данный момент экспериментальные модели митохондриальной дисфункции рассматриваются в контексте основной патологии, но в то же время возможно создание изолированного митохондриального дефекта при помощи селективных митохондриотоксикантов. Одним из таких соединений является натрия азид (NaN_3), который прямо ингибирует активность митохондриального комплекса IV (цитохром-с-оксидазы), воспроизводя тем самым гипометаболическое состояние мозговой ткани [14].

Данный гипометаболический статус является предрасполагающим фактором к развитию большинства типичных нейродегенеративных процессов, включая патологию Альцгеймера [7].

В силу своего оптимального соотношения «эффективность–безопасность» перспективными веществами-корректорами митохондриальной дисфункции может выступать ряд соединений природного происхождения, в том числе имеющие обширную сырьевую базу, например полифенолы зеленого чая [12].

Полифенолы зеленого чая, как в составе комплексов, так и в качестве индивидуальных соединений, обладают рядом терапевтических эффектов, включая антиоксидантные, противовоспалительные, противораковые, антимикробные, гипогликемические и гипохолестеринемические свойства [18]. При этом механизмы действия полифенольных соединений зеленого чая связаны с влиянием на ряд важных внутриклеточных сигнальных систем, обеспечивающих вторичный мессенджеринг. Примерами таких систем могут являться: киназа гликогенсинтазы-3 β ; N-концевая киназа c-Jun; митоген-активируемая протеинкиназа. Подобный характер действия полифенолов зеленого чая делает возможным наличие нейропротекторного действия у данного комплекса [11]. Rezai-Zadeh et al. было показано, что применение эпигаллокатехин-3-галлата, выделенного из зеленого чая, предотвращало образование амилоидных агрегатов в мозговой ткани в условиях эксперимента на трансгенной линии мышей APP [13]. Таким образом, полифенолы зеленого чая являются перспективным объектом для углубленного изучения нейропротекторных свойств.

Цель исследования – оценить влияние полифенолов зеленого чая на изменение митохондриальной функции в условиях цереброспецифичной блокады активности митохондриального комплекса IV.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на 40 половозрелых крысах-самцах линии Wistar массой тела $200 \pm 10\%$. Животные были получены из питомника «Рапполово» и во время исследования содержались в контролируемых условиях вивария Пятигорского медико-фармацевтического института при температуре окружающего воздуха $22 \pm 2^\circ\text{C}$, влажности воздуха –

55±5% и естественной смене суточного цикла. Крысы размещались по 5 особей в полипропиленовых боксах. Кормление проводилось в фиксированные утренние часы. Дизайн исследования и все манипуляции, проводимые с животными, соответствовали положениям Директивы ЕС2010/63 «О защите животных, используемых в научных целях».

Экспериментальная модель изолированного митохондриального дефекта (дефицит активности митохондриального комплекса IV). Нарушение активности митохондриального комплекса IV моделировали путем введения 3М раствора азида натрия в объеме 25 мкл в гиппокамп животного. Для проведения операции животных анестезировали внутрибрюшинным введением хлоралгидрата (350 мг/кг), после чего удаляли волосяной покров с теменной области черепа крысы, рассекали мягкие ткани и бором проделывали трепанационное отверстие диаметром 1 мм. Затем животное помещали в стереотаксическую установку и осуществляли четыре последовательные инъекции (0,5 μл каждая) раствора азида натрия согласно координатам: передне-задний = 3,8 мм, медиально-латеральный = 2,0 мм, дорсально-вентральный = 2,6 мм от брегмы, определенным по G. Paxinos [10]. После введения раствора азида натрия костную ткань восстанавливали пломбировочной пастой «Дентин-паста» [17].

Анализируемые объекты и экспериментальные группы. Полифенолы зеленого чая и референс-препарат этилметилгидроксипиридина сукцинат («Мексидол», ФАРМАСОФТ, Россия) вводили перорально в дозе 100 мг/кг [1], однократно в сутки на протяжении 30 дней с момента операции. Анализируемые полифенолы зеленого чая представляют собой коммерческую субстанцию производства Sigma-Aldrich (Германия). Дозы исследуемого полифенольного комплекса и референта были выбраны исходя из ранее полученных результатов оценки эффективности данной субстанции в условиях ишемии головного мозга у животных [1]. Предварительно исследуемый комплекс и препарат сравнения суспендировали в воде, очищенной до получения тонкодисперсной суспензии, которую вводили в объеме 1 мл на 100 г массы животного. В ходе исследования были сформированы экспериментальные группы: ЛО – ложнооперированные животные (к данной группе применялись все последовательные манипуляции, за исключением введения раствора натрия азида); НК – группа негативного контроля (группа крыс с дефицитом активности митохондриального комплекса IV, но без фармакологической поддержки); группы животных, которым вводили полифенолы зеленого чая и референс-препарат соответственно. По истечении 30 дней у животных оценивали изменение когнитивных функций в тесте Y-образный лабиринт, при этом критериальным параметром когнитивных способностей крыс служило число спонтанных чередований рукавов лабиринта [2].

Оценка когнитивных функций животных в тесте Y-образный лабиринт. Y-образный лабиринт представляет собой установку, состоящую из трех равных по длине рукавов, соединенных под углом 120°. В ходе тестирования животное помещали в центр установки и в течение 8 мин регистрировали двигательную активность животного. При этом фиксировались спонтанные чередующиеся заходы в рукава (1–2–3, 3–1–2, 2–3–1) и общее число посещений рукавов лабиринта. На основании полученных данных определяли процент спонтанного чередования, который отражает изменение когнитивных способностей животных [2]:

$$\begin{aligned} \text{Процент спонтанного чередования} &= \\ &= \frac{\text{Число поочередных заходов в рукава} \times 100}{\text{Общее число перемещений}}. \end{aligned}$$

Забор и подготовка биоматериала для оценки изменения митохондриальной функции. Далее животных декапитировали под хлоралгидратной анестезией и извлекали головной мозг, выделяли гиппокамп. Гиппокамп гомогенизировали в среде: 1 ммоль/л ЭГТА (этиленгликоль-бис(β-аминоэтиловый эфир) + 215 ммоль/л маннит + 75 ммоль/л сахарозы + 20 ммоль/л HEPES (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота) и 0,1%-ного раствора бычьего сывороточного альбумина с pH среды 7,2. Полученный гомогенат центрифугировали при 1100 г в течение 2 мин, после чего супернатант (100 мкл) перенесли в пробирки Эппендорф и наслаивали эквивалентный объем 10%-ного раствора перколла. Полученную смесь повторно центрифугировали при ускорении 18 000 г в течение 10 мин. Супернатант отбрасывали, осадок ресуспендировали в 1 мл изолирующей среды и центрифугировали в течение 5 мин при 10 000 г [9]. Полученный конечный супернатант использовали для определения активности ферментативных маркеров митохондриальной дисфункции: сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы.

Определение активности сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы. Активность сукцинатдегидрогеназы оценивали спектрофотометрически в реакции сукцинатзависимого восстановления дихлорфенолиндифенола при добавлении ротенона к анализируемой среде при 600 нм. Активность цитохром с оксидазы определяли в митохондриальной фракции по изменению оптической плотности среды реакции окисления цитохрома С (II) в присутствии KCN при 500 нм. Оптическую плотность образцов регистрировали на спектрофотометре ПРОМЭКОЛАБ ПЭ-5300. В ходе работы использовали стандартные наборы реактивов производства Abscam.

Статистический анализ. Результаты были статистически обработаны с использованием программного пакета STATISTICA 6.0 (StatSoft). Данные были выражены в виде $M \pm SEM$ (среднее значение \pm стандартная ошибка среднего). Нормальность оценивалась с помощью критерия Шапиро–Уилка, однородность дисперсии оценивалась с помощью критерия Левена. Статистическую значимость различий между группами проводили методом одностороннего дисперсионного анализа с последующей обработкой по критерию Ньюмана–Кейсла или Краскелла–Уоллиса (нормальное и отличное от нормального распределение данных соответственно) при критическом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Ингибирование активности митохондриального комплекса IV введением раствора натрия азиды в гиппокамп крыс вызывает ухудшение когнитивных способностей животных на 47,6% ($p < 0,05$) по сравнению с таковыми у ложноперирированных животных (рис. 1). Подобный характер изменений когнитивных возможностей крыс может объясняться как местом инъекции (гиппокамп), так и характером действия токсиканта, что было отражено в работе Szabados et al. [15]. На фоне введения полифенолов зеленого чая и референта когнитивные способности крыс увеличились по отношению к таковому в НК группе животных на 35,4% ($p < 0,05$) и 20,3% ($p < 0,05$), соответственно.

Анализируя изменение каталитических свойств митохондриальных ферментов (рис. 2), было установлено, что у НК группы крыс активность сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы уменьшилась на 29,2% ($p < 0,05$) и 78,8% ($p < 0,05$), в то время как у ЛО животных показатели активности ферментов сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы составили $2,4 \pm 0,09$ и $4,3 \pm 0,15$ Ед./мг белка. Полученные данные отражают прямой цитотоксический

механизм азида натрия. При этом уменьшение активности сукцинатдегидрогеназы может быть связано с увеличением ретроградного потока электронов и усилением окислительного стресса [19].

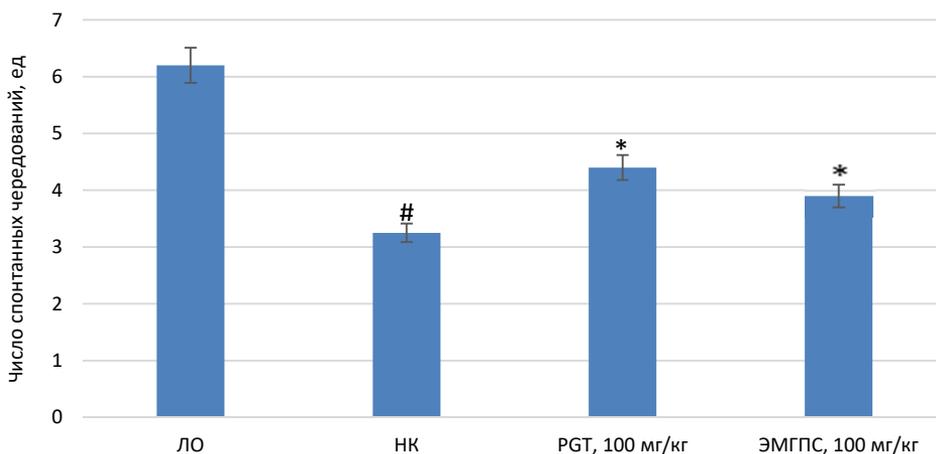


Рис. 1. Влияние полифенолов зеленого чая и референс-препарата на изменение когнитивных способностей животных в тесте Y-образный лабиринт:

ЛО – ложнооперированные животные; НК – негативный контроль;

PGT – группа крыс, получавших полифенолы зеленого чая;

ЭМГПС – группа крыс, получавших этилметилгидроксипиридина сукцинат;

* – достоверно относительно НК животных (распределение нормальное, тест Ньюмена–Кейлса $p < 0,05$);

– достоверно относительно ЛО животных (распределение нормальное, тест Ньюмена–Кейлса $p < 0,05$)

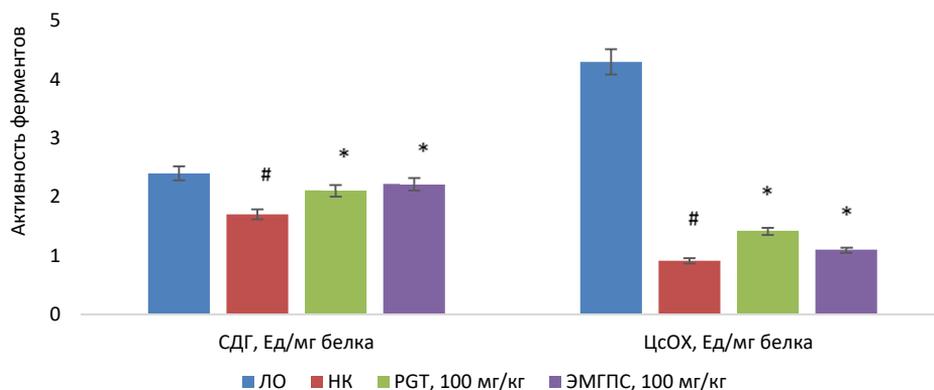


Рис. 2. Влияние полифенолов зеленого чая и референс-препарата на изменение активности сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы митохондрий нейронов гиппокампа:

СДГ – сукцинатдегидрогеназа; ЦсОХ – цитохром-с-оксидаза;

ЛО – ложнооперированные животные; НК – негативный контроль;

PGT – группа крыс, получавших полифенолы зеленого чая;

ЭМГПС – группа крыс, получавших этилметилгидроксипиридина сукцинат;

* – достоверно относительно НК животных (распределение нормальное, тест Ньюмена–Кейлса $p < 0,05$);

– достоверно относительно ЛО животных (распределение нормальное, тест Ньюмена–Кейлса $p < 0,05$)

На фоне введения референс-препарата наблюдалось повышение активности сукцинатдегидрогеназы в сравнении с таковой в НК группе животных на 30,5% ($p < 0,05$) при увеличении активности цитохром-с-оксидазы на 20,9% ($p < 0,05$). Стоит отметить, что значительное повышение активности сукцинатдегидрогеназы у крыс, которые получали референс-препарат, может быть связано активацией рецепторов SUCNR1 и повышением синтеза фермента *de novo* [3]. При курсовом введении анализируемых полифенолов зеленого чая было установлено повышение активности (относительно таковой в НК группе животных) сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы на 24,1% ($p < 0,05$), и 56,0% ($p < 0,05$) соответственно. В ходе исследования статистически значимых отличий между группами крыс, которым вводили референс-препарат и полифенолы зеленого чая, не установлено.

Фармакологический эффект анализируемого полифенольного комплекса, выражаемый в виде повышения активности сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы, вероятно, может быть связан со снижением степени воздействия свободных радикалов на данные ферментативные структуры. Поскольку одним из механизмов ингибции митохондриального комплекса IV азидом натрия является генерация активных форм кислорода, наличие скэвенджерных свойств у полифенолов зеленого чая [16] позволяет снизить воздействие свободных радикалов на митохондриальные структуры, восстановив тем самым их активность. При этом снижение выраженности митохондриальной дисфункции может лежать в основе повышения когнитивных функций животных, поскольку нивелируется энергодифицит и улучшается метаболический статус нейронов гиппокампа. Однако нельзя отрицать наличие других возможных механизмов улучшения митохондриальной функции под влиянием полифенолов зеленого чая. М. Assuncao et al. установлено, что применение катехинов зеленого чая повышает активность некоторых ферментов цикла Кребса, например, цитратсинтазы. Также было показано, что полифенолы зеленого чая прямо активируют АТФ-синтетазу, повышают экспрессию белков Вах, стабилизируя митохондриальные мембраны и предотвращая образование МРТ-пор (митохондриальных гигантских пор, пор переходной проницаемости) и подавляя апоптоз [4].

Выводы. 1. Введение азиды натрия в ткань гиппокампа крыс приводит к снижению активности сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы, а также к развитию когнитивного дефицита.

2. Курсовое введение полифенолов зеленого чая в сопоставимой степени с референс-препаратом (этилметилгидроксипиридина сукцинат) способствовало повышению активности как сукцинатдегидрогеназы, так и цитохром-с-оксидазы при восстановлении когнитивных способностей животных.

Литература

1. Воронков А.В., Дьякова И.Н., Поздняков Д.И. Влияние природных соединений полифенольной структуры на вазодилатирующую функцию эндотелия сосудов головного мозга крыс в условиях его фокальной ишемии // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2016. Т. 79, № 5. С. 7–9. DOI: 10.30906/0869-2092-2016-79-5-7-9.
2. Amani M., Zolghadrasab M., Salari A.A. NMDA receptor in the hippocampus alters neurobehavioral phenotypes through inflammatory cytokines in rats with sporadic Alzheimer-like disease. *Physiol Behav.*, 2019, vol. 202, pp. 52–61. DOI: 10.1016/j.physbeh.2019.01.005.
3. Ariza A.C., Deen P.M., Robben J.H. The succinate receptor as a novel therapeutic target for oxidative and metabolic stress-related conditions. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2012, vol. 3, p. 22. DOI: 10.3389/fendo.2012.00022.
4. Assuncao M., Andrade J.P. Protective action of green tea catechins in neuronal mitochondria during aging. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2015, vol.20, no.2, pp. 247–262. DOI: 10.2741/4307.

5. Bell S.M., Barnes K., De Marco M., Shaw P.J. et al. Mitochondrial Dysfunction in Alzheimer's Disease: A Biomarker of the Future? *Biomedicines*, 2021, vol. 9, no. 1, p. 63. DOI: 10.3390/biomedicines9010063.
6. Burmistrova O., Olias-Arjona A., Lapresa R., Jimenez-Blasco D. et al. Targeting PFKFB3 alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury in mice. *Sci Rep.*, 2019, vol. 9, no. 1, p. 1670. DOI: 10.1038/s41598-019-48196-z.
7. Gil A., Martin-Montañez E., Valverde N., Lara E. et al. Neuronal Metabolism and Neuroprotection: Neuroprotective Effect of Fingolimod on Menadione-Induced Mitochondrial Damage. *Cells.*, 2020, vol. 10, no. 1, p. 34.
8. Jadiya P., Garbincius J.F., Elrod J.W. Reappraisal of metabolic dysfunction in neurodegeneration: Focus on mitochondrial function and calcium signaling. *Acta Neuropathol Commun.*, 2021, vol. 9, no. 1, p. 124. DOI: 10.1186/s40478-021-01224-4.
9. Malpartida A.B., Williamson M., Narendra D.P., Wade-Martins R., Ryan B.J. Mitochondrial Dysfunction and Mitophagy in Parkinson's Disease: From Mechanism to Therapy. *Trends Biochem Sci.*, 2021, vol. 46, no. 4, pp. 329–343. DOI: 10.1016/j.tibs.2020.11.007.
10. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. Amsterdam, Elsevier Inc., 2007.
11. Prasanth M.I., Sivamaruthi B.S., Chaiyasut C., Tencomnao T.A. Review of the Role of Green Tea (*Camellia sinensis*) in Antiphotaging, Stress Resistance, Neuroprotection, and Autophagy. *Nutrients*, 2019, vol. 11, no.2, p. 474. doi: 10.3390/nu11020474.
12. Rehman H., Krishnasamy Y., Haque K., Thurman R.G. et al. Green tea polyphenols stimulate mitochondrial biogenesis and improve renal function after chronic cyclosporin a treatment in rats. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 6, p. e65029. DOI: 10.1371/journal.pone.0065029.
13. Rezaei-Zadeh K., Arendash G.W., Hou H., Fernandez F. et al. Green tea epigallocatechin-3-gallate (EGCG) reduces beta-amyloid mediated cognitive impairment and modulates tau pathology in Alzheimer transgenic mice. *Brain Res*, 2008, vol. 1214, pp. 177–187. DOI: 10.1016/j.brainres.2008.02.107.
14. Sia P.I., Wood J.P.M., Chidlow G., Casson R. Creatine is Neuroprotective to Retinal Neurons In Vitro But Not In Vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 2019, vol. 60, no. 13, pp. 4360–4377.
15. Szabados T., Dul C., Majtényi K. et al. A chronic Alzheimer's model evoked by mitochondrial poison sodium azide for pharmacological investigations. *Behav Brain Res.*, 2004, vol. 154, no. 1, pp. 31–40. DOI: 10.1016/j.bbr.2004.01.016.
16. Truong V.L., Jeong W.S. Cellular Defensive Mechanisms of Tea Polyphenols: Structure-Activity Relationship. *Int J Mol Sci.*, 2021, vol. 22, no. 17, p. 9109. DOI: 10.3390/ijms22179109.
17. Voronkov A.V., Pozdnyakov D.I., Adzhiakhetova S.L., Chervonnaya N.M. et al. Effect of pumpkin (*Cucurbita Pepo* L.) and marigold (*Tagetes Patula* L.) Extracts on hippocampal mitochondria functional activity within conditions of experimental acute brain hypometabolism. *Pharmacy & Pharmacology*, 2019, vol. 7, no. 4, pp. 198–207. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-4-198-207.
18. Xing L., Zhang H., Qi R., Tsao R., Mine Y. Recent Advances in the Understanding of the Health Benefits and Molecular Mechanisms Associated with Green Tea Polyphenols. *J Agric Food Chem*, 2019, vol. 67, no.4, pp. 1029–1043. DOI: 10.1021/acs.jafc.8b06146.
19. Zhao R.Z., Jiang S., Zhang L., Yu Z.B. Mitochondrial electron transport chain, ROS generation and uncoupling (Review). *Int J Mol Med.*, 2019, vol. 44, no. 1, pp. 3–15. DOI: 10.3892/ijmm.2019.4188.

ПОЗДНЯКОВ ДМИТРИЙ ИГОРЕВИЧ – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт, Россия, Пятигорск (pozdniackow.dmitry@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5595-8182>).

Dmitry I. POZDNYAKOV

THE EFFECT OF GREEN TEA POLYPHENOLS
ON THE CHANGE IN THE MITOCHONDRIAL FUNCTION OF HIPPOCAMPAL CELLS
IN A DEFICIENCY IN THE ACTIVITY OF MITOCHONDRIAL COMPLEX IV

Key words: mitochondrial dysfunction, neuroprotection, polyphenols, ethylmethylhydroxypyridine succinate, succinate dehydrogenase, cytochrome c oxidase.

The aim of the study was to evaluate the effect of green tea polyphenols on changes in the mitochondrial function in conditions of cerebrospecific blockade of mitochondrial complex IV activity.

Materials and methods. Male Wistar rats were used in the work, in which the deficiency of mitochondrial complex IV activity was reproduced by direct injection of a 3M sodium azide

solution into the hippocampal tissue. Green tea polyphenols and the reference drug ethylmethylhydroxypyridine succinate were administered at the dose of 100 mg/kg, orally, for 30 days. Subsequently, changes in cognitive deficits in the Y-shaped maze test, the activity of succinate dehydrogenase and cytochrome-c-oxidase in hippocampal tissue were evaluated in rats.

Results and their discussion. It was found that in animals without pharmacological support, when sodium azide was administered, there was a decrease in the activity of succinate dehydrogenase and cytochrome-c-oxidase by 29.2% ($p < 0.05$) and 78.8% ($p < 0.05$) with a deterioration in the rats' cognitive abilities by 47.6% ($p < 0.05$). The use of the reference drug and green tea polyphenols increased the activity of succinate dehydrogenase by 30.5% ($p < 0.05$) and 24.1% ($p < 0.05$), as well as that of cytochrome c oxidase by 20.9% ($p < 0.05$) and 56.0% ($p < 0.05$), respectively. The cognitive deficit in animals which received ethylmethylhydroxypyridine succinate and green tea polyphenols was significantly lower than that in untreated animals.

Conclusions. Against the background of sodium azide introduction into the hippocampal tissue of animals, the development of cognitive deficits with a decrease in the activity of succinate dehydrogenase and cytochrome c oxidase is observed. A course administration of green tea polyphenols and a reference drug increased the activity of succinate dehydrogenase and cytochrome-c-oxidase, which contributed to the restoration of cognitive abilities in animals.

References

1. Voronkov A.V., Pozdnyakov D.I., Adzhikhmetova S.L., Chervonnaya N.M. et al. Effect of pumpkin (*Cucurbita Pepo* L.) and marigold (*Tagetes Patula* L.) Extracts on hippocampal mitochondria functional activity within conditions of experimental acute brain hypometabolism. *Pharmacy & Pharmacology*, 2019, vol. 7, no. 4, pp. 198–207. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-4-198-207.
2. Amani M., Zolghadrmasab M., Salari A.A. NMDA receptor in the hippocampus alters neurobehavioral phenotypes through inflammatory cytokines in rats with sporadic Alzheimer-like disease. *Physiol Behav.*, 2019, vol. 202, pp. 52–61. DOI: 10.1016/j.physbeh.2019.01.005.
3. Ariza A.C., Deen P.M., Robben J.H. The succinate receptor as a novel therapeutic target for oxidative and metabolic stress-related conditions. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2012, vol. 3, p. 22. DOI: 10.3389/fendo.2012.00022.
4. Assuncao M., Andrade J.P. Protective action of green tea catechins in neuronal mitochondria during aging. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2015, vol.20, no.2, pp. 247–262. DOI: 10.2741/4307.
5. Bell S.M., Barnes K., De Marco M., Shaw P.J. et al. Mitochondrial Dysfunction in Alzheimer's Disease: A Biomarker of the Future? *Biomedicines*, 2021, vol. 9, no. 1, p. 63. DOI: 10.3390/biomedicines9010063.
6. Burmistrova O., Olias-Arjona A., Lapresa R., Jimenez-Blasco D. et al. Targeting PFKFB3 alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury in mice. *Sci Rep.*, 2019, vol. 9, no. 1, p. 1670. DOI: 10.1038/s41598-019-48196-z.
7. Gil A., Martin-Montañez E., Valverde N., Lara E. et al. Neuronal Metabolism and Neuroprotection: Neuroprotective Effect of Fingolimod on Menadione-Induced Mitochondrial Damage. *Cells.*, 2020, vol. 10, no. 1, p.34.
8. Jadiya P., Garbincius J.F., Elrod J.W. Reappraisal of metabolic dysfunction in neurodegeneration: Focus on mitochondrial function and calcium signaling. *Acta Neuropathol Commun.*, 2021, vol. 9, no. 1, p.124. DOI: 10.1186/s40478-021-01224-4.
9. Malpartida A.B., Williamson M., Narendra D.P., Wade-Martins R., Ryan B.J. Mitochondrial Dysfunction and Mitophagy in Parkinson's Disease: From Mechanism to Therapy. *Trends Biochem Sci.*, 2021, vol. 46, no. 4, pp. 329–343. DOI: 10.1016/j.tibs.2020.11.007.
10. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. Amsterdam, Elsevier Inc., 2007.
11. Prasanth M.I., Sivamaruthi B.S., Chaiyasut C., Tencomnao T. A. Review of the Role of Green Tea (*Camellia sinensis*) in Antiphotaging, Stress Resistance, Neuroprotection, and Autophagy. *Nutrients*, 2019, vol. 11, no.2, p. 474. DOI: 10.3390/nu11020474.
12. Rehman H., Krishnasamy Y., Haque K., Thurman R.G., Lemasters J.J. et al. Green tea polyphenols stimulate mitochondrial biogenesis and improve renal function after chronic cyclosporin-a treatment in rats. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 6, p. e65029. DOI: 10.1371/journal.pone.0065029.
13. Rezaei-Zadeh K., Arendash G.W., Hou H., Fernandez F. et al. Green tea epigallocatechin-3-gallate (EGCG) reduces beta-amyloid mediated cognitive impairment and modulates tau pathology in Alzheimer transgenic mice. *Brain Res*, 2008, vol. 1214, pp. 177–187. DOI: 10.1016/j.brainres.2008.02.107.
14. Sia P.I., Wood J.P.M., Chidlow G., Casson R. Creatine is Neuroprotective to Retinal Neurons In Vitro But Not In Vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 2019, vol. 60, no. 13, pp. 4360–4377.

15. Szabados T., Dul C., Majtényi K. et al. A chronic Alzheimer's model evoked by mitochondrial poison sodium azide for pharmacological investigations. *Behav Brain Res.*, 2004, vol. 154, no. 1, pp. 31–40. DOI: 10.1016/j.bbr.2004.01.016.

16. Truong V.L., Jeong W.S. Cellular Defensive Mechanisms of Tea Polyphenols: Structure-Activity Relationship. *Int J Mol Sci.*, 2021, vol. 22, no. 17, p. 9109. DOI: 10.3390/ijms22179109.

17. Voronkov A.V., Pozdnyakov D.I., Adzhiakhmetova S.L., Chervonnaya N.M. et al. Effect of pumpkin (*Cucurbita Pepo* L.) and marigold (*Tagetes Patula* L.) Extracts on hippocampal mitochondria functional activity within conditions of experimental acute brain hypometabolism. *Pharmacy & Pharmacology*, 2019, vol. 7, no. 4, pp. 198–207. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-4-198-207.

18. Xing L., Zhang H., Qi R., Tsao R., Mine Y. Recent Advances in the Understanding of the Health Benefits and Molecular Mechanisms Associated with Green Tea Polyphenols. *J Agric Food Chem*, 2019, vol. 67, no. 4, pp. 1029–1043. DOI: 10.1021/acs.jafc.8b06146.

19. Zhao R.Z., Jiang S., Zhang L., Yu Z.B. Mitochondrial electron transport chain, ROS generation and uncoupling (Review). *Int J Mol Med.*, 2019, vol. 44, no. 1, pp. 3–15. DOI: 10.3892/ijmm.2019.4188.

DMITRY I. POZDNYAKOV – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Department of Pharmacology with a course in Clinical Pharmacology, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Russia, Pyatigorsk (pozdniackow.dmitry@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5595-8182>).

Формат цитирования: Поздняков Д.И. Влияние полифенолов зеленого чая на изменение митохондриальной функции клеток гиппокампа при дефиците активности митохондриального комплекса IV [Электронный ресурс] // *Acta medica Eurasica.* – 2022. – № 4. – С. 88–96. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2022/4/10>. DOI: 10.47026/2413-4864-2022-4-88-96.

К.С. ГЕОРГИЕВА, С.И. ПАВЛОВА, С.М. БОГДАНОВА

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ ВАРФАРИНОМ НА ПРИМЕРЕ РАЗВИТИЯ ЧРЕЗМЕРНОЙ ГИПОКОАГУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТКИ ЧУВАШСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ С ПРОТЕЗИРОВАННЫМ КЛАПАНОМ СЕРДЦА

Ключевые слова: фармакогенетика, варфарин, международное нормализованное отношение, протезированный клапан сердца, фибрилляция предсердий, чувашская популяция, CYP2C9, VKORC1, этническая группа.

Фибрилляция предсердий по сей день остается значимой проблемой здравоохранения во всем мире, а в сочетании с клапанной болезнью сердца ухудшает прогнозы пациента. У больных с протезированными клапанами сердца обязательным условием профилактики тромбоэмболических осложнений является применение антикоагулянтов. Препаратами выбора остаются антикоагулянты непрямого действия, в частности варфарин. В данной статье представлен клинический случай повышенной чувствительности к варфарину у пациентки чувашской популяции с имплантированным митральным клапаном. В послеоперационном периоде выявлены трудности с контролем целевого международного нормализованного отношения. В статье рассмотрены факторы, которые могли способствовать увеличению чувствительности к варфарину у данной пациентки. Представлены современные литературные данные о полиморфизмах генов CYP2C9 и VKORC1, предопределяющих повышенную чувствительность к варфарину, и их распространенности. Клинический случай демонстрирует перспективность внедрения фармакогенетического тестирования как инструмента, увеличивающего эффективность и безопасность фармакотерапии в отдельных этнических группах.

Введение. В отдельных клинических случаях (протезированные клапаны сердца) с целью профилактики тромбоэмболических осложнений рекомендовано применение антагонистов витамина К, в частности варфарина [1–3, 7]. Значимыми при подборе доз данного препарата являются генетические особенности пациента, а именно носительство полиморфизмов, ответственных за фармакокинетику и фармакодинамику.

В метаболизме варфарина задействованы такие изоферменты цитохрома P₄₅₀, как CYP2C9, CYP3A4, CYP1A2, CYP4F2 и другие. Наиболее важными генетическими детерминантами дозирования варфарина являются генотипы CYP2C9 (ключевой изофермент) и VKORC1, кодирующий субъединицу 1 витамин К-эпоксид-редуктазного комплекса. Стоит отметить, что исследования распространенности мутаций CYP2C9 и VKORC1 в отдельных этнических группах немногочисленны. Так, частота носительства аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3 у больных различных этнических групп в популяции Российской Федерации, получающих терапию варфарином, составляет около 20%. Аллель CYP2C9*2 преобладает у русских и армян и редко встречается у якутов, бурятов, тувинцев, а аллель CYP2C9*3 чаще встречается у черкесов, лакцев, аварцев и даргинцев [1, 4, 6–8]. Распространенность полиморфизма генов VKORC1 и CYP2C9 в чувашской популяции, имеющей свои этнические и исторические особенности формирования, на сегодняшний день подробно не изучалась.

Цель работы – проанализировать клинический случай повышенной чувствительности к варфарину у пациентки чувашской популяции с имплантированным митральным клапаном.

Материалы и методы исследования. Был проведен ретроспективный анализ истории болезни пациентки М., чувашка, 71 год.

Результаты исследования. М. наблюдалась в терапевтическом отделении с основным диагнозом: комбинированное поражение митрального и трехстворчатого клапанов. Хроническая ревматическая болезнь сердца (ХРБС): комбинированный порок митрального клапана (МК). Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IIA с сохраненной фракцией выброса – 62%, III функционального класса. Нарушение ритма по типу постоянной формы фибрилляции предсердия (ФП). С сопутствующим диагнозом: гипертоническая болезнь (ГБ) III стадии, 1-й степени, атеросклероз брахиоцефальных артерий.

Из анамнеза. В 2003 г. выявлена ФП нормосистолической формы. При ЭхоКГ был отмечен митральный порок, площадь митрального отверстия 2,9 см², митральная недостаточность 2-й степени, трикуспидальная и аортальная недостаточности 1-й степени. В 2005 г. диагностирована ГБ с максимальным подъемом давления до 220/110 мм рт. ст. В 2007 г. выставлен диагноз – ХРБС, по данным ЭхоКГ – поражение аортального и МК. По шкале CHA₂DS₂-VASc – 3 балла, по шкале HAS-BLED – 1 балл. Кардиохирургом неоднократно было предложено оперативное лечение, от которого М. категорически отказывалась. С целью профилактики тромбоэмболических осложнений была назначена терапия варфарином в дозе 3,75 мг/сутки. Комплаентность низкая: прием лекарственного средства М. отрицает, МНО не контролировалось.

В 2016 г. пациентка перенесла ишемический инсульт (ИИ) в бассейне левой передней мозговой артерии, правой средней мозговой артерии с двусторонней пирамидной недостаточностью. В 2017 г. – повторный ИИ в бассейне правой передней мозговой артерии с легким парезом в левой ноге. УЗИ выявило несенезирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий, стеноз подключичной артерии – 40%, правой общей сонной – 25–30%, правой внутренней сонной – 20%, левой общей сонной артерии – 35%, левой наружной сонной – 25%. В 2018 г. наблюдалось усиление одышки и приступов сердечной астмы. По результатам ЭхоКГ: кальциноз МК II степени, митральная недостаточность IV степени, площадь митрального отверстия – 1,2 см², трикуспидальная недостаточность 3, стеноз и недостаточность аортального клапана 1-й степени. В 2019 г. проведена операция протезирования МК механическим протезом Карбоникс № 30 с сохранением подклапанных структур обеих митральных створок, тромбэктомия из ушка левого предсердия, пластика трехстворчатого клапана по Де Вига в условиях искусственного кровообращения. Ранний послеоперационный период гладкий, без осложнений. Выписана с рекомендациями приема варфарина внутрь 3,75 мг/сутки, МНО при выписке 1,75. Для терапии сопутствующей патологии М. принимала: дигоксин 0,0625 мг, бисопролол 5 мг, лозартан 12, 5 мг, аторвастатин 10 мг, торасемид 5 мг, спиронолактон 25 мг.

Спустя месяц М. госпитализирована в реанимационное отделение. На фоне регулярного приема варфарина в рекомендованной дозе была выявлена избыточная степень гипокоагуляции, МНО – 12. При поступлении были выявлены: анемия (гемоглобин – 58,0 г/л), на ЭКГ – ФП, нарушение процессов реполяризации в миокарде левого желудочка. В ходе стационарного лечения произведены трансфузии свежезамороженной плазмы и эритроцитарной массы, одышка уменьшилась, артериальное давление 110/80 мм рт. ст., явления ХСН скомпенсированы. С учетом высокой степени гипокоагуляции было проведено генотипирование методом ПЦР в режиме реального

времени. Определяли полиморфизмы: *2, *3, *5, *6 гена *CYP2C9*, rs9923231 гена *VKORC1* (маркер *G1639A*), rs2108622 гена *CYP4F2* (маркер *G1279A*), rs11676382 гена *GGCX* (маркер *2084+45 G>C*). У М. выявлены дикие типы генов *CYP2C9*5 (C/C)*, *CYP4F2 (C/C)*, *GGCX (G/G)*, *CYP2C9*6 (A/A)*, а значимые полиморфизмы представлены в таблице.

Генетические полиморфизмы пациентки

Ген	Полиморфизм	Идентификатор	Генотип	Эффект
<i>CYP2C9</i>	430 C>T (Arg144Cys) точечная замена цитозина на тимин в позиции 430	rs1799853	C/T	замена аргинина на цистеин в положении 144, снижение активности фермента
<i>CYP2C9</i>	1075 A>C (Ile359Leu) точечная замена аденина на цитозин в позиции 1075	rs1057910	A/C	замена изолейцина на лейцин в положении 359, увеличение метаболизма варфарина
<i>VKORC1</i>	-1639_G>A точечная замена гуанина на аденин в позиции 1639	rs9923231	A/A	дефицит фермента, снижение активной формы витамина К

Для расчета индивидуальной дозы варфарина разработаны специальные алгоритмы, наиболее известный – калькулятор *WarfarinDosing*, учитывающий, как клинические (возраст, пол, масса, рост, национальность, образ жизни), так и генетические факторы. С его помощью была подобрана доза варфарина – 1,25 мг/сутки (в 1,5 раза меньше ранее назначенной дозы). Состояние М. стабилизировалось, достигнуто МНО – 3,2.

Обсуждение. Немаловажным является приверженность пациента к фармакотерапии. В данном случае пациентка подтвердила, что не принимала варфарин в стартовой дозировке, что повлекло за собой дважды перенесенные кардиоэмболические инсульты. В связи с этим была проведена беседа о значимости постоянной антикоагулянтной терапии и возможностях контроля МНО в домашних условиях, с помощью портативных автоматических коагулометров.

Клинически значимыми факторами риска у пациентки М. явились хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, женский пол и пожилой возраст. Пожилой и старческий возраст является одним из ключевых немодифицируемых факторов риска кровотечения, а прием варфарина увеличивает геморрагический риск. К основным причинам повышенной чувствительности у возрастных пациентов относят: гипоальбуминемию, снижение активности изоферментов цитохрома P₄₅₀, снижение абсорбции витамина К, лекарственное взаимодействие, приводящее к повышению концентрации варфарина [1, 4, 5, 7]. Стоит отметить, что пациентка находилась в послеоперационном периоде, ассоциированном с различными нарушениями системы гемостаза (гипопроотеинемия, приходящее снижение функции почек), приводящими к увеличению свободной фракции варфарина.

Основным предрасполагающим фоновым фактором развития повышения чувствительности к варфарину явилось сочетание полиморфизмов, а именно rs1799853 (*CYP2C9*2*) (генотип *CT*), rs1057910 (*CYP2C9*3*) (генотип *AC*) и rs9923231 (маркер *1639 G>A*) гена *VKORC1* (генотип *AA*). Для гена *CYP2C9* известны аллельные варианты, приводящие к снижению метаболизма варфарина, наиболее распространенными из которых в европейской популяции являются rs1799853 (*CYP2C9*2*) и rs1057910 (*CYP2C9*3*). Носительство данных

аллельных вариантов приводит к снижению активности фермента CYP2C9 до 12% и 5%, соответственно, а риск развития геморрагических осложнений увеличивается в 3 раза, что объясняется уменьшением выведения препарата из организма, его кумуляцией и развитием повышенной чувствительности к его антикоагулянтному эффекту [9, 10, 11]. Другим важным генетическим фактором является полиморфизм гена *VKORC1*, кодирующего субъединицу 1 витамина К-эпоксид-редуктазного комплекса. Известно около 10 полиморфизмов, разделенных на 5 гаплотипов и сформированных в группы А (гаплотипы H1 и H2) и В (гаплотипы H7, H8, H9). Полиморфизм rs9923231 (маркер *G1639A*) гена *VKORC1* (генотип AA) ассоциирован с увеличением чувствительности к варфарину и повышенным риском кровотечений при его применении. Быстрые темпы достижения антикоагулянтного эффекта чаще всего связаны с носительством «неблагоприятного генотипа» – аллельных вариантов *CYP2C9*2* или *CYP2C9*3*, или генотипа AA гена *VKORC1*, или одновременного носительства двух гетерозиготных полиморфизмов *CYP2C9* и *VKORC1*.

В развитии кровотечения могли сыграть роль и межлекарственные взаимодействия, а именно: аторвастатин, дигоксин, торасемид и лозартан. Аторвастатин, метаболизирующийся с участием изофермента CYP3A4, при одновременном назначении с варфарином вступает в конкуренцию за метаболизм, опосредованный данным ферментом, и при приеме варфарина, может увеличивать протромбиновое время [9, 12, 13]. Однако подобное взаимодействие, считается минимально клинически значимым. Это применимо и к комбинациям с дигоксином, торасемидом и лозартаном, но исключать их вклад в повышение антикоагулянтных свойств варфарина полностью нельзя.

Выводы. Данный клинический пример свидетельствует о значимости большого количества факторов в повышении чувствительности к варфарину. Они могут быть как модифицируемыми (индекс массы тела, сопутствующие заболевания, одновременный прием других лекарств), так и немодифицируемыми (пол, возраст, генетические полиморфизмы). На сегодняшний день сведения о частоте и распространенности генетических полиморфизмов населения нашей страны немногочисленны. Очевидно, внедрение фармакогенетического тестирования в малых этнических группах с целью повышения эффективности и безопасности фармакотерапии является перспективным в рамках персонализированной медицины.

Литература

1. Антикоагулянтное действие и безопасность применения варфарина при его дозировании, основанном на результатах фармакогенетического тестирования: результаты первого российского проспективного исследования / Д.А. Сычев, И.М. Антонов, И.В. Игнатьев и др. // Кардиология. 2010. № 5. С. 42–46.
2. Баирова Т.А., Самбялова А.Ю., Рычкова Л.В. и др. Фармакогенетический алгоритм дозирования варфарина в российской популяции // Acta biomedica scientifica. 2019. № 4(3). С. 40–44.
3. Клинический случай персонализации терапии варфарином: фармакогенетическое тестирование и межлекарственное взаимодействие / К.С. Георгиева, С.И. Павлова, С.М. Богданова и др. // Фармакогенетика и фармакогеномика. 2020. № 2. С. 30–31.
4. Мирзаев К.Б., Федоринов Д.С., Иващенко Д.В., Сычев Д.А. Мультиэтнический анализ кардиологических фармакогенетических маркеров генов цитохрома P450 и мембранных транспортеров в российской популяции // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019. № 15(3). С. 393–406.
5. Опыт индивидуализации применения и дозирования пероральных антикоагулянтов в условиях функционирования центра персонализированной медицины / Н. А. Румянцев, Д.А. Сычев, В.Г. Кукес, Р.Е. Казаков и др. // Казанский медицинский журнал. 2015. № 96(6). С. 1065–1068.
6. Скирденко Ю.П., Николаев Н.А. Новые подходы к индивидуализированному выбору пероральных антикоагулянтов у больных фибрилляцией предсердий // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018. № 14(1). С. 58–64.

7. Сычев Д.А., Шувев Г.Н., Торбенков Е.С., Адриянова М.А. Персонализированная медицина: взгляд клинического фармаколога // *Consilium Medicum*. 2017. № 19(1). С. 61–68.
8. *Caldeira D., David C., Costa J., Ferreira J.J., Pinto F.J.* Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.*, 2018, vol. 4(2), pp. 111–118.
9. *Lip Gyh, Andreotti F., Fauchier L., Huber K. et al.* Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients: a position document from the European Heart Rhythm Association, endorsed by the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Europace*. 2011, vol. 13(5), pp. 723–746.
10. *Lip Gyh, Collet J.P., Caterina R., Fauchier L. et al.* Antithrombotic therapy in atrial fibrillation associated with valvular heart disease: a joint consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the ESC Working Group on Valvular Heart Disease, Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), South African Heart (SA Heart) Association and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace*, 2017, vol. 19(11), pp. 1757–1758.
11. *Malik A.H., Yandrapalli S., Aronow W.S., Panza J.A., Cooper H.A.* Oral anticoagulants in atrial fibrillation with valvular heart disease and bioprosthetic heart valves. *Heart.*, 2019, vol. 105(18), pp. 1432–1436.
12. *Poli D., Antonucci E., Grifoni E., Abbate R. Et al.* Bleeding risk during oral anticoagulation in atrial fibrillation patients older than 80 years. *J Am Coll Cardiol.*, 2009, vol. 54(11), pp. 999–1002.
13. *Poli D., Antonucci E., Marcucci R., Fatini C. et al.* Risk of bleeding in very old atrial fibrillation patients on warfarin: relationship with ageing and CHADS2 score. *Thromb Res.*, 2007, vol. 121(3), pp. 347–352.

ГЕОРГИЕВА КСЕНИЯ СЕРГЕЕВНА – ассистент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и биохимии, Чувашский государственный университет, Россия (KseniaPharm@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8632-1408>).

ПАВЛОВА СВЕТЛАНА ИВАНОВНА – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и биохимии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (flavonoid@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9976-7866>).

БОГДАНОВА СВЕТЛАНА МИХАЙЛОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и биохимии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (svetochbogd@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0728-9092>).

Ksenia S. GEORGIEVA, Svetlana I. PAVLOVA, Svetlana M. BOGDANOVA

PHARMACOKINETIC AND PHARMACODYNAMIC FEATURES OF THE RESPONSE TO WARFARIN THERAPY ON THE EXAMPLE OF EXCESSIVE HYPOCOAGULATION DEVELOPMENT IN A PATIENT OF THE CHUVASH POPULATION WITH A PROSTHETIC HEART VALVE

Key words: pharmacogenetics, Warfarin, international normalized ratio, prosthetic heart valve, atrial fibrillation, Chuvash population, CYP2C9, VKORC1, ethnic group.

Atrial fibrillation remains a significant public health problem worldwide to this day, and in combination with valvular heart disease it worsens the patient's prognosis. In patients with prosthetic heart valves, the use of anticoagulants is a prerequisite to prevent thromboembolic complications. Indirect anticoagulants, in particular, Warfarin, remain the front-line therapy. This article presents a clinical case of hypersensitivity to Warfarin in a patient of the Chuvash population with an implanted mitral valve. In the postoperative period, difficulties were identified to control the target international normalized ratio. The article examines the factors that could contribute to an increase in sensitivity to Warfarin in this patient. Current literature data on polymorphisms of the CYP2C9 and VKORC1 genes that predetermine hypersensitivity to Warfarin and their prevalence are presented. The clinical case demonstrates the prospects for introducing pharmacogenetic testing as a tool that increases the effectiveness and safety of pharmacotherapy in certain ethnic groups.

References

1. Sychev D.A., Antonov I.M., Ignat'ev I.V. et al. *Antikoagulyantnoe deistvie i bez-opasnost' primeneniya varfarina pri ego dozirovanii, osnovannom na rezul'tatakh farmakogeneticheskogo testirovaniya: rezul'taty pervogo rossiiskogo prospektivnogo issledovaniya* [Anticoagulant effect and safety of warfarin in its dosing based on the results of pharmacogenetic testing: results of the first Russian prospective study]. *Kardiologiya*, 2010, no. 5. pp. 42–46.

2. Bairova T.A., Sambyalova A.Yu., Rychkova L.V. et al. *Farmakogeneticheskii algoritm dozirovaniya varfarina v rossiiskoi populyatsii* [Pharmacogenetic algorithm of warfarin dosing in the Russian population]. *Acta biomedica scientifica*, 2019, no. 4(3), pp. 40–44.
3. Georgieva K.S., Pavlova S.I., Bogdanova S.M. et al. *Klinicheskii sluchai personalizatsii terapii varfarinom: farmakogeneticheskoe te-stirovanie i mezhlekarstvennoe vzaimodeistvie* [Clinical case of personalization of warfarin therapy: pharmacogenetic testing and drug-drug interaction]. *Farmakogenetika i farmakogenomika*, 2020, no. 2, pp. 30–31.
4. Mirzaev K.B., Fedorinov D.S., Ivashchenko D.V., Sychev D.A. *Mul'tietnicheskii analiz kardiologicheskikh farmakogeneticheskikh markerov genov tsitokhroma R450 i membrannykh transporterov v rossiiskoi populyatsii* [Multiethnic analysis of cardiologic pharmacogenetic markers of cytochrome P450 genes and membrane transporters in the Russian population]. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v kardiologii*, 2019, no. 15(3), pp. 393–406.
5. Rumyantsev N. A., Sychev D.A., Kukes V.G. et al. *Opyt individualizatsii primeneniya i dozirovaniya peroral'nykh antikoagulyantov v usloviyakh funktsionirovaniya tsentra personalizirovannoi meditsiny* [Experience of individualization of the use and dosing of oral anticoagulants in the functioning of the center for personalized medicine]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*, 2015, no. 96(6), pp. 1065–1068.
6. Skirdenko Yu.P., Nikolaev N.A. *Novye podkhody k individualizirovannomu vyboru peroral'nykh antikoagulyantov u bol'nykh fibrillyatsiei predserdii* [New approaches to the individualized choice of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*, 2018, no. 14(1), pp. 58–64.
7. Sychev D.A., Shuev G.N., Torbenkov E.S., Adriyanova M.A. *Personalizirovannaya me-ditsina: vzglyad klinicheskogo farmakologa* [Personalized medicine: the view of a clinical pharmacist]. *Consilium Medicum*, 2017, no. 19(1), pp. 61–68.
8. Caldeira D., David C., Costa J. et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.*, 2018, vol. 4(2), pp. 111–118.
9. Lip Gyh, Andreotti F., Fauchier L., Huber K. et al. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients: a position document from the European Heart Rhythm Association, endorsed by the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Europace*. 2011, vol. 13(5), pp. 723–746.
10. Lip Gyh, Collet J.P., Caterina R., Fauchier L. et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation associated with valvular heart disease: a joint consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the ESC Working Group on Valvular Heart Disease, Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), South African Heart (SA Heart) Association and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace*, 2017, vol. 19(11), pp. 1757–1758.
11. Malik A.H., Yandrapalli S., Aronow W.S., Panza J.A., Cooper H.A. Oral anticoagulants in atrial fibrillation with valvular heart disease and bioprosthetic heart valves. *Heart.*, 2019, vol. 105(18), pp. 1432–1436.
12. Poli D., Antonucci E., Grifoni E., Abbate R. et al. Bleeding risk during oral anticoagulation in atrial fibrillation patients older than 80 years. *J Am Coll Cardiol.*, 2009, vol. 54(11), pp. 999–1002.
13. Poli D., Antonucci E., Marcucci R., Fatini C. et al. Risk of bleeding in very old atrial fibrillation patients on warfarin: relationship with ageing and CHADS2 score. *Thromb Res.*, 2007, vol. 121(3), pp. 347–352.

KSENIA S. GEORGIEVA – Assistant Lecturer, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Biochemistry, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (KseniaPharm@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8632-1408>).

SVETLANA I. PAVLOVA – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Biochemistry, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (flavonoid@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9976-7866>).

SVETLANA M. BOGDANOVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Biochemistry, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (svetochbogd@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0728-9092>).

Формат цитирования: Георгиева К.С., Павлова С.И., Богданова С.М. Фармакокинетические и фармакодинамические особенности ответа на терапию варфарином на примере развития чрезмерной гипокоагуляции у пациентки чувашской популяции с протезированным клапаном сердца [Электронный ресурс] // *Acta medica Eurasica*. – 2022. – № 4. – С. 97–102. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2022/4/11>. DOI: 10.47026/2413-4864-2022-4-97-102.

УДК 616-089:616.15-07

ББК Р456-451

Н.Ю. ТИМОФЕЕВА, И.С. СТОМЕНСКАЯ, О.Ю. КОСТРОВА, О.В. ЗИМИНА

**ЛЕЙКЕМОИДНАЯ РЕАКЦИЯ
КАК МАРКЕР ОСТРОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ
(клинический случай)**

Ключевые слова: лейкемоидная реакция, общий анализ крови, лейкоформула, лейкоцитоз, маркеры воспаления, острая хирургическая патология, некроз кишечника.

Наиболее доступным методом для диагностики различных патологических процессов является общий анализ крови. В нем могут быть выявлены, в частности, такие изменения белого ростка кроветворения, как лейкоцитозы и лейкопении. Причины лейкоцитозов очень разнообразны. Наиболее опасными среди них являются лейкозы и лейкемоидные реакции. В сомнительных случаях дополнительными методами клинического исследования являются подсчет лейкоформулы и определение маркеров воспаления. Лейкемоидные реакции могут возникать на фоне сепсиса, перитонита, онкологических заболеваний и тяжелых инфекционных процессов. В данной статье представлен клинический случай лейкемоидной реакции при острой хирургической патологии. Кульминацией события явился некроз кишечника, что проявилось соответствующей симптоматикой и изменением общего анализа крови. Правильность постановки диагноза была доказана быстрой нормализацией показателей белой крови пациента после проведенного хирургического вмешательства.

В дифференциальной диагностике многих болезней важное место занимает клинический анализ крови. В практике врача часто встречаются реактивные изменения периферической крови в ответ на различные процессы в организме или заболевания крови [12]. В сложных случаях информация может быть дополнена подсчетом лейкоформулы, которая позволяет выявлять изменения часто задолго до появления жалоб. Полноценная интерпретация лейкоцитарной формулы и ее изменений в динамике дают врачу важную информацию и помогают в постановке диагноза и оценке прогноза. Наиболее полная диагностическая информация о пациенте возможна только при сопоставлении с клиническими симптомами. Одним из вариантов изменения лейкоцитарной формулы является лейкемоидная реакция.

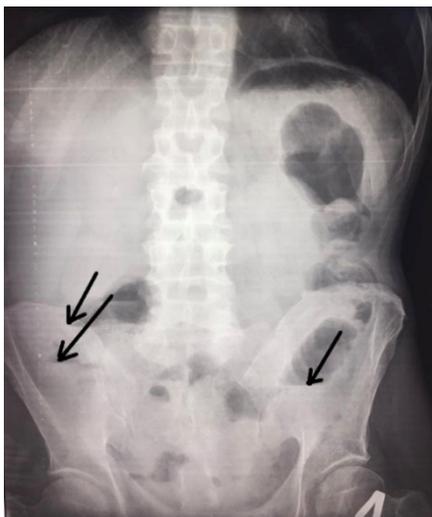
Лейкемоидная реакция – это кратковременное выраженное реактивное повышение уровня лейкоцитов более $25 \times 10^9/\text{л}$, сопровождающееся преобладанием в периферической крови клеток одного вида (нейтрофилы, эозинофилы, лимфоциты или моноциты) [1–4, 5, 9]. Подобные изменения в периферической крови и костном мозге встречаются при хронических лейкозах и других опухолях кроветворной ткани. Но в отличие от лейкозов лейкемоидные реакции не являются самостоятельной нозологией, они носят вторичный симптоматический характер и никогда не трансформируются в гемобластозы. Тяжелые бактериальные инфекции, злокачественные новообразования, острая хирургическая, гинекологическая и урологическая патология, сепсис, перитонит являются наиболее частой причиной лейкемоидных реакций [7–12]. При устранении основного патологического фактора в ходе лечения происходит быстрая нормализация состава периферической крови [2]. Знание о лейкемоидных реакциях позволяет правильно поставить диагноз, своевременно скорректировать лечение и улучшить прогноз болезни [6, 11].

Представляем клинический случай.

Пациент 58 лет в течение последней недели отмечал ухудшение состояния в виде появления общей слабости, наличия болей в правой подвздошной и околопупочной областях, появления жидкого стула до 4-5 раз в день черноватого цвета. Вызвал скорую помощь, доставлен в приемный покой, где осмотрен дежурным терапевтом. Был сделан общий анализ крови: эритроциты – $3,17 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 85 г/л, тромбоциты – $168 \times 10^9/л$, лейкоциты – $8,9 \times 10^9/л$, палочкоядерные нейтрофилы – 3%, сегментоядерные нейтрофилы – 79%, токсическая зернистость нейтрофилов умеренно выражена.

При осмотре общее состояние пациента стабильное. Кожные покровы бледноватые. Периферических отеков не выявлено. При аускультации в легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений – 16 в минуту. Ритм сердца правильный, тоны приглушены. Частота сердечных сокращений – 82 удара в минуту. Артериальное давление – 100/70 мм рт. ст. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот мягкий, умеренно болезненный в околопупочной и в правой подвздошной областях. Изменения в области почек отсутствуют. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание безболезненное, свободное, не учащено. Стул жидкий черноватого цвета до 4-5 раз в день.

После исключения острой хирургической патологии пациент был госпитализирован в терапевтическое отделение для коррекции анемического синдрома. Пациенту была назначена дезинтоксикационная, обезболивающая, антибактериальная терапия и прием препаратов железа. Однако в динамике через три дня общий анализ крови показал отрицательную динамику: гемоглобин снизился до 74 г/л. Было принято решение о переливании 2 доз отмытых эритроцитов. Общий анализ крови еще через 3 дня показал повышение гемоглобина до 101 г/л, однако появился лейкоцитоз до $54,7 \times 10^9/л$ за счет нейтрофилов со сдвигом влево до юных нейтрофилов (3%). В биохимическом анализе крови отмечено повышение ферритина до 851 нг/мл (при норме до 250 нг/мл) и С-реактивного белка (СРБ) до 142 мг/л (при норме до 10 мг/л). На фоне терапии пациент не предъявлял жалоб на боли в животе, стул был до 2 раз в сутки черноватого цвета, отходили газы. На 7-е сутки стационарного лечения перестали отходить газы, появились боли режущего характера с преимущественной локализацией в правой подвздошной области. Была проведена рентгенография органов брюшной полости, где не исключалось наличие единичных чаш Клойбера (рисунок).



Единичные чаши Клойбера на обзорной рентгенограмме органов брюшной полости

По поводу наличия острой хирургической патологии пациент был направлен на консультацию к хирургу. При дообследовании выявлен некроз слепой кишки с перфорацией. Пациенту была проведена экстренная операция: лапаротомия, правосторонняя гемиколэктомия, выведение одноствольной илеостомы, санация и дренирование брюшной полости. Послеоперационный период проходил без осложнений. Динамика общего анализа крови и СРБ представлена в таблице.

Динамика общего анализа крови и СРБ

День после операции	Эритроциты, 10 ¹² /л	Гемоглобин, г/л	Лейкоциты, 10 ⁹ /л	Палочко-ядерные нейтрофилы, %	Сегментоядерные нейтрофилы, %	Лимфоциты, %	Моноциты, %	Эозинофилы, %	СРБ, мг/л
1-й	2,48	65	33,57	4	85	6	2	2	123
5-й	2,97	73	27,72	5	87	4	4	1	79
7-й	2,81	72	19,67	6	82	7	2	2	-
9-й	2,97	79	10,34	3	72	29	5	1	27

Больной был выписан под амбулаторное наблюдение хирурга по месту жительства. В связи с наличием нормальных показателей белой крови при поступлении у пациента, их быстрым нарастанием на фоне развития некроза кишечника и нормализацией показателей периферической крови пациента после проведения хирургического лечения высокие значения количества лейкоцитов были расценены лечащим врачом как лейкомоидная реакция на фоне острой хирургической патологии.

Данный клинический случай демонстрирует динамику общего анализа крови при возникновении такой патологии, как острая непроходимость кишечника и его осложнения – некроза кишечника. При поступлении у пациента была исключена острая хирургическая патология на основании клинических и лабораторных данных. В дальнейшем процесс, вероятнее всего, прогрессировал, однако на фоне лечения не было соответствующих жалоб. Кульминацией события явился некроз кишечника, что проявилось соответствующей симптоматикой и изменением общего анализа крови.

В сложных случаях дифференцирования причины острой хирургической патологии и острых септических состояний рекомендуется использование такого теста, как уровень прокальцитонина. Значительное повышение данного показателя может указывать на развитие септического процесса как причины лейкомоидной реакции [12]. В приводимом нами клиническом случае для общей оценки выраженности воспалительной реакции использовалось определение уровня ферритина и СРБ. Таким образом, представленный клинический случай показывает важность использования результатов общего анализа крови и маркеров воспаления при исключении у пациента острой хирургической патологии и динамического наблюдения.

Литература

1. Богданов А.Н., Мазуров В.И. Клиническая гематология. СПб.: Фолиант, 2008. 484 с.
2. Войцеховский В.В., Целуйко С.С. Лейкемоидные реакции двух и трех ростков миелопоэза // Амурский медицинский журнал. 2019. № 3(27). С. 74–87.
3. Воробьев А.И. Руководство по гематологии: в 3 т. 3-е изд. М.: Ньюдиамед. 2005. Т. 1. 280 с.
4. Гайдукова С.М. Гематология и трансфузиология. М.: Многоточие, 2001. 752 с.
5. Кулибаба Т.Г. Лейкемоидные реакции // Медицина. XXI век. 2008. № 13. С. 51–57.
6. Лейкемоидные реакции в практике лечащего врача / И.Л. Давыдкин, Р.К. Хайретдинов, Т.Ю. Степанова и др. // Управление качеством медицинской помощи. 2017. № 1-2. С. 71–77.
7. Мещеряков А.А. Лейкемоидная реакция при солидных опухолях: клиническое наблюдение, обзор литературы // Клиническая онкогематология. 2009. № 2. С. 56–58.
8. Окороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: в 4 т. М.: Медицинская литература, 2001. Т. 4. 502 с.
9. Смирнова О.В., Влюбчак О.В., Овсиенко Н.Г. Особенности течения лейкомоидных реакций у больных острой хирургической патологией // Вестник Хакасского государственного университета им. Н.Ф. Катанова. 2015. № 12. С. 95–99.

10. Abukhiran I., Mott S.L., Bellizzi A.M., Boukhar S.A. Paraneoplastic leukemoid reaction: Case report and review of the literature. *Pathol Res Pract.*, 2021, no. 217, 153295p. DOI: 10.1016/j.prp.2020.153295.

11. Hongwei H. Leukemoid reaction with severe thrombocytopenia in a dying patient: a case report and literature review. *J Int Med Res.*, 2021, no. 49(1): 300060520974257. DOI: 10.1177/0300060520974257.

12. Portich J.P., Faulhaber G.A.M. Leukemoid reaction: A 21st century cohort study. *Int J Lab Hematol*, 2020, vol. 42(2), pp. 134–139. DOI: 10.1111/ijlh.13127.

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>).

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, заведующий кафедрой инструментальной диагностики с курсом фтизиатрии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (evkbiz@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7057-9834>).

ЗИМИНА ОЛЬГА ВЯЧЕСЛАВОВНА – заведующая терапевтическим отделением, Центральная городская больница, Россия, Чебоксары.

Natalia Yu. TIMOFEEVA, Irina S. STOMENSKAYA, Olga Yu. KOSTROVA, Olga V. ZIMINA

LEUKEMOID REACTION AS A MARKER OF ACUTE SURGICAL PATHOLOGY (a clinical case)

Key words: leukemoid reaction, complete blood cell count, differential white blood cell count, leukocytosis, markers of inflammation, acute surgical pathology, intestinal necrosis.

The most accessible method for diagnosing various pathological processes is a complete blood cell count. It can reveal, in particular, such changes in the white hematopoietic lineage as leukocytosis and leukopenia. The causes of leukocytosis are very diverse. The most dangerous among them are leukemias and leukemoid reactions. In doubtful cases, additional methods of clinical examination are counting the differential white blood cell count and determining inflammation markers. Leukemoid reactions can develop against the background of sepsis, peritonitis, oncological diseases and severe infectious processes. This article presents a clinical case of leukemoid reaction in acute surgical pathology. The high point of the event was intestinal necrosis, which was manifested by corresponding symptoms and signs and a change in the complete blood cell count. The correctness of the diagnosis was proved by rapid normalization of the patient's white blood parameters after the surgical intervention.

References

1. Bogdanov A.N., Mazurov V.I. *Klinicheskaya gematologiya* [Clinical Hematology]. St. Petersburg, Foliant Publ., 2008, 484 p.
2. Voitsekhovskii V.V., Tseluiko S.S. *Leikemoidnye reaktsii dvukh i trekh rostkov mielopoeza* [Leukemoid reactions of two and three growth myelopoiesis]. *Amurskii meditsinskii zhurnal*, 2019, no. 3 (27), pp. 74–87.
3. Vorob'ev A.I. *Rukovodstvo po gematologii: v 3 t.* [Handbook of Hematology. 3 vols]. Moscow, N'yudiamed Publ., 2005, vol. 1, 280 p.
4. Gaidukova S.M. *Gematologiya i transfuziologiya* [Hematology and transfusiology]. Moscow, Mnogotochie Publ., 2001, 752 p.
5. Kulibaba T.G. *Leikemoidnye reaktsii* [Leukemoid reactions]. *Meditsina. XXI vek*, 2008, no. 13, pp. 51–57.
6. Davydkin I.L., Khairetdinov R.K., Stepanova T.Yu et al. *Leikemoidnye reaktsii v praktike lechashchego vracha* [Leukemoid reactions in medical practice]. *Upravlenie kachestvom meditsinskoi pomoshchi*, 2017, no. 1-2, pp. 71–77.
7. Meshcheryakov A.A. *Leikemoidnaya reaktsiya pri solidnykh opukholyakh: klinicheskoe nablyudenie, obzor literatury* [Leukemoid reaction in solid tumors: clinical observation, review of literature]. *Klinicheskaya onkogematologiya*, 2009, no. 2, pp. 56–58.
8. Okorokov A. N. *Diagnostika boleznei vnutrennikh organov: in 4 vol.* [Diagnosis of diseases of internal organs. 4 vols.]. Moscow, Meditsinskaya literatura Publ., 2001, vol. 4, 502 p.

9. Smirnova O.V., Vlyubchak O.V., Ovsienko N.G. *Osobennosti techeniya leukemoidnykh reaktsii u bol'nykh ostroi khirurgicheskoi patologiei* [Features of leukemoid reactions in patients with acute surgical pathology]. *Vestnik Khakasskogo gosudarstvennogo universiteta im. N.F. Katanova*, 2015, no. 12, pp. 95–99.
10. Abukhiran I., Mott S.L., Bellizzi A.M., Boukhar S.A. Paraneoplastic leukemoid reaction: Case report and review of the literature. *Pathol Res Pract.*, 2021, no. 217, 153295p. DOI: 10.1016/j.prp.2020.153295.
11. Hongwei H. Leukemoid reaction with severe thrombocytopenia in a dying patient: a case report and literature review. *J Int Med Res.*, 2021, no. 49(1): 300060520974257. DOI: 10.1177/0300060520974257.
12. Portich J.P., Faulhaber G.A.M. Leukemoid reaction: A 21st century cohort study. *Int J Lab Hematol*, 2020, vol. 42(2), pp. 134–139. DOI: 10.1111/ijlh.13127.

NATALIA Yu. TIMOFEEVA – Senior Lecturer, Department of Instrumental Diagnostics Department with a Course of Phthisiology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (bla11bla-bla@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7596-0132>).

IRINA S. STOMENSKAYA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Instrumental Diagnostics with a Course of Phthisiology, Chuvash State University, Cheboksary (irina.stomenskaja@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7332-4477>).

OLGA Yu. KOSTROVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Instrumental Diagnostics with a Course of Phthisiology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (evkbiz@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7057-9834>).

OLGA V. ZIMINA – Head of Therapy Department, Central Clinical Hospital, Russia, Cheboksary.

Формат цитирования: Тимофеева Н.Ю., Стоменская И.С., Кострова О.Ю., Зими́на О.В. Лейкемоидная реакция как маркер острой хирургической патологии (клинический случай) [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2022. – № 4. – С. 103–107. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2022/4/12>. DOI: 10.47026/2413-4864-2022-4-103-107.

Е.А. ГРИГОРЬЕВА, В.С. ГОРДОВА, В.Е. СЕРГЕЕВА

**ВЛИЯНИЕ НАНОЧАСТИЦ КРЕМНИЯ
И ВОДОРАСТВОРИМЫХ СИЛИКАТОВ НА ПЕЧЕНЬ
(сравнение результатов собственных исследований
с литературным данными)**

Ключевые слова: кремний, аморфный диоксид кремния, кремнезем, силикаты, силикозы, печень, питьевая вода.

В настоящем обзоре литературы объединены данные о влиянии на организм соединений кремния – наночастиц кремния и водорастворимых силикатов, полученные отечественными и зарубежными исследователями в течение последнего десятилетия. Широкое использование аморфного диоксида кремния в современной промышленности, а также пересмотр нормативных документов по содержанию кремния в питьевой воде в Российской Федерации придают данному аспекту особую актуальность. Повышенное внимание уделяется сравнению собственных результатов многолетних экспериментов по поступлению кремния с питьевой водой в организм лабораторных животных с литературными данными. Показано, что морфологические изменения в печени, вызываемые воздействием водорастворимых силикатов и наночастиц, являются сходными. Таким образом, вопросы о биологической инертности кремния, контроле использования кремния в производстве, корректировке его предельно допустимой концентрации в питьевой воде требуют дальнейшего изучения.

Введение. Кремний является вторым по распространенности химическим элементом на земном шаре после кислорода. При этом в природе в чистом виде он практически не встречается, существует в форме различных соединений, чаще всего в виде диоксида кремния (кристаллический: песок, кварц, кремль и др.; аморфный, или порошкообразный, используется в виде добавки в производстве пищи; коллоидный, используется в фармакологии, косметологии и медицине) или солей кремниевых кислот (метакремниевой кислоты H_2SiO_3 , ортокремниевой кислоты H_4SiO_4 и др.). Если говорить о способах проникновения или поступления кремния в организм человека, то в первую очередь следует упомянуть продукты питания. Соединения кремния в изобилии присутствуют в продуктах, полученных из злаковых растений (овес, ячмень, шлифованный рис, а также в составе муки из белой пшеницы), в овощах (фасоль, шпинат и корнеплоды) и морепродуктах (мидии). Кроме этого, естественными источниками кремния являются питьевая вода и минеральные воды, где он присутствует в составе свободной ортокремниевой кислоты. В целом с продуктами питания в организм человека поступает до 75% необходимого кремния от суточной потребности [37].

Наиболее биодоступной формой кремния является свободная ортокремниевая кислота, которая способна абсорбироваться в желудочно-кишечном тракте до 43%. В то же время олигомерные и полимерные формы кремния всасываются плохо, и их биодоступность при пероральном поступлении составляет менее 5% [4, 48].

По данным различных исследований, за сутки в организм человека поступает от 19 до 50 мг кремния. При этом оказалось, что мужчины за сутки потребляют больше кремния, чем женщины. Это связывают с тем, что в рационе у мужчин нередко присутствует пиво. Считается, что адекватная суточная норма кремния находится в пределах от 10 до 25 мг, что составляет примерно от 0,3 до 0,8 мг Si/кг. Однако с возрастом потребность в кремнии нередко составляет более 25 мг в сутки. В Китае, Индии и других странах, где основой питания являются злаковые, доза кремния, поступающего в организм, составляет от 140 до 204 мг/день [20, 31, 33, 37, 41, 45].

Кремний играет важную роль в развитии соединительной ткани, формировании и минерализации костной ткани. Кремний обнаружен в составе полисахаридов и мукополисахаридов, в структуре гликозаминогликанов – хондроитинсульфата и гиалуроновой кислоты [46]. Различные добавки с содержанием соединений кремния нередко используются для профилактики остеопороза, улучшения качества волос и ногтей [12]. Однако в экспериментах на бройлерах-самцах, которые получали в свободном доступе питьевую воду с добавлением водорастворимого соединения кремния, не отмечалось улучшения свойства костей по сравнению с аналогичным показателем в контрольных группах, т.е. плотность и прочность костей в исследуемых группах были сопоставимы [42]. Известно, что соединения кремния стимулируют синтез коллагена 1-го типа и влияют на качество коллагена в коже и других соединительных тканях [19, 32], однако сравнительно большее количество коллагена не приводит к улучшению его качества [43].

У людей, которые подвергались длительному воздействию соединений алюминия, наблюдалось снижение зрительной памяти, внимания и концентрации [35]. Кремний способен конкурентно связываться с алюминием и уменьшать его токсичность, поэтому исследовалось его применение для профилактики и лечения заболеваний данной группы [27, 44].

Использование наночастиц кремнезема в качестве средств доставки лекарств вызывало нейродегенеративные изменения и повышение уровня бета-амилоида [39, 54, 55]. Кроме того, еще в XIX в. было выявлено, что введение в кровотоки крысы кремниевой кислоты также вызывало образование данного белка [26].

У мышей, получавших инъекции наночастиц диоксида кремния из расчета 2 мг/кг массы тела (всего 36 инъекций), были выявлены такие поведенческие нарушения, как тревожность, склонность к депрессии и отчаянию, снижение памяти [30]. Учитывая стремительный рост депрессивных состояний в последние годы, нельзя исключать взаимосвязь данного заболевания с повышенным производством и использованием аморфного соединения кремния, а также способности соединений кремния к усугублению течения данных состояний.

Известно, что силиконовые имплантаты активно используются в пластической и реконструктивной хирургии. Тем не менее данные о влиянии на организм человека силиконовых имплантатов при длительном их ношении весьма ограничены вследствие относительно недавнего их внедрения. В связи с этим вопрос об их безопасности до сих пор остается открытым, и с каждым годом появляется все больше исследований, направленных на их изучение. Henry В.Р.М. Dijkman и др. исследовали образцы ткани капсулы и лимфатических узлов у женщин, перенесших удаление или ревизию силиконовых

грудных имплантатов с 1 января 1986 г. по 18 августа 2020 г. Оказалось, что у 98,8% женщин произошла «утечка» силикона, а у 86,6% женщин была обнаружена миграция частиц силикона за пределы капсулы [25].

Наночастицы диоксида кремния (nano-SiO_2) активно используются в качестве биомаркеров заболеваний, биологических транспортных средств и средств перемещения для ДНК. С наночастицами кремния человек нередко сталкивается в производстве строительных материалов (пластмассы, резины, керамики и др.) и при добыче полезных ископаемых, таких как уголь и нефть. Длительное воздействие наночастиц кремния на дыхательные пути человека нередко приводит к развитию таких заболеваний, как силикоз и рак легких [13, 22, 36].

В настоящее время разрешены к использованию в качестве пищевых добавок следующие неорганические и органические соединения кремния: E551, E552, E553a, E553b, E554, E556, E559, E900 (Технический регламент Таможенного союза "Требования безопасности пищевых добавок, ароматизаторов и технологических вспомогательных средств" (ТР ТС 029/2012), принятый решением Совета Евразийской экономической комиссии от 20.07.2012 № 58). В пищевой промышленности также разрешено использовать диатомовую землю, которой не присвоен идентификационный код Е. Наиболее часто встречаемым в промышленном производстве является аморфный диоксид кремния (E551). Размеры аморфного диоксида кремния, выделенного из пищевых продуктов (кондитерских изделий), находятся в интервале от 20 до 50 нм [14]. Так, например, в картофельных и кукурузных чипсах, подсластителях содержится около 2,7–14,4 мкг/г аморфного диоксида кремния размерами от 10–50 нм [15]. Данные добавки разрешены к использованию в связи со своей биологической инертностью, однако это утверждение достаточно сомнительное. Аморфный диоксид кремния (E551) находится в диапазоне наноразмеров, что указывает на то, что население в целом, вероятно, более подвержено его воздействию, чем первоначально предполагалось. Растущее производство и использование аморфного соединения кремния увеличивают риск воздействия их на человека.

Аморфный диоксид кремния (SiO_2) широко используют для улучшения сыпучести порошковых пищевых продуктов и химического сырья, пеногасителя, в качестве осветляющего агента в производстве пива, соков, масла [16, 17, 56].

В моделях *in vitro*, имитирующих пищеварение человека, показано, что в ходе этого процесса E551 распадается на наночастицы (размерами от 5 до 200 нм) и присутствует на всех этапах пищеварения в различных концентрациях, что свидетельствует о том, что стенки кишечника также часто подвергаются воздействию наночастиц [40]. Оценивали взаимодействие частиц аморфного диоксида кремния (E551 компании Merck Millipore) с кишечным эпителиальным барьером (в качестве модели использовался Caco-2 и Caco-2/HT29-MTX) *in vivo*. Оказалось, что самые мелкие наночастицы аморфного диоксида кремния индуцировали окислительный стресс и вызвали воспалительную реакцию, что способствовало повышению кишечной проницаемости, которую, в свою очередь, авторы объясняли нарушением актинового цитоскелета энтероцитов [21].

В экспериментах на лабораторных мышах, получавших аморфный диоксид кремния в дозе 3 г/кг один раз в день путем внутрижелудочного введения, в промежутке времени между 9:30 и 10:30 в течение 28 дней, оценивали воздействие наночастиц на желудочно-кишечный тракт и его функцию. Наночастицы кремния

вызывали дисфункцию и повреждение стенки кишечника, а также влияли на состав кишечной микробиоты [24]. Качественные изменения микробиоты (появление кишечной палочки с гемолитическими свойствами и золотистого стафилококка) были отмечены и в экспериментах с длительным (девять месяцев) поступлением с питьевой водой девятиводного метасиликата натрия в концентрации 10 мг/л в организм лабораторных крыс [5].

Были изучены растворимость, абсорбция, распределение в тканях и выведение диоксида кремния размерами 27 нм (E551) и 4 мкм после однократного перорального введения крысам *in vivo*, а также способность транспорта диоксида кремния через стенку кишечника в условиях *in vitro*. Оказалось, что всасываемость диоксида кремния наноразмерного диапазона была выше и сильно зависела от присутствия в еде глюкозы, которая приводила к увеличению скорости его поглощения. Авторы пришли к выводу, что взаимодействие между наночастицами и компонентами пищи следует учитывать при оценке биологического воздействия и токсичности [34].

Отдельного внимания заслуживает действие наночастиц кремния на печень. В последнее время все больше данных свидетельствует о том, что печень в силу присутствия в ней большого количества резидентных макрофагов является органом-мишенью для соединений кремния вне зависимости от способов поступления их в организм (ингаляционный, пероральный, внутрисосудистый). Имеются исследования, доказывающие, что независимо от способа поступления соединения кремния способны индуцировать воспалительный процесс в печени, хотя точный механизм токсического воздействия кремния на печень до сих пор до конца не объяснен.

R. Tassinari et al. в эксперименте на лабораторных крысах индиго массой тела около 150 граммов, получавших *per os* кремний в течение 90 дней, изучали его воздействие на печень, почки, селезенку и другие органы [49]. Животные находились на специальной низкремниевой диете. Крысы были разделены на контрольную группу и опытную, которая получала аморфный диоксид кремния (E551) 2 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг, 20 мг/кг и 50 мг/кг в расчете на массу тела в сутки, соответственно, через желудочный зонд. При этом дозы кремния, получаемые крысами, были максимально приближены к уровню, употребляемому человеком за сутки, по данным о потреблении его взрослым населением Нидерландов (9,4 мг/кг) [23], и были значительно ниже, чем в других исследованиях с аморфным диоксидом кремния [29, 51, 53]. У всех крыс, получавших аморфный диоксид кремния, обнаружили снижение прибавки массы тела, что, по мнению авторов, было связано с воспалительными процессами в пищеварительном тракте, вызываемыми исследуемой добавкой. Кроме того, в печени крыс, получавших кремний, отмечали увеличение синусоидных капилляров. При этом в экспериментах других авторов с поступлением аморфного диоксида кремния в дозах 100, 500 или 1000 мг/кг массы тела в течение 28 дней схожих изменений не зафиксировано. Однако у крыс, получавших кремний в дозе 1000 мг/кг массы тела в течение 84 дней, отмечалось увеличение числа случаев фиброза печени [51]. Схожие изменения были обнаружены в печени крыс-альбиносов, получавших наночастицы кремнезема (сферические, пористые, размером 5–15 нм) в дозах 500 и 1000 мг/кг массы тела в сутки в течение 14 дней [47], а также в более ранних исследованиях с использованием аналогично высоких доз кремния [52]. В исследованиях на лабораторных мышах, получавших синтетический аморфный диоксид кремния (NM-200) в дозе 4,8 мг/кг

массы тела в течение 18 месяцев, обнаружено поражение печени и почек. В почках мышей наблюдались изменения по типу вакуолизации эпителиальных клеток канальцев, а также случаи отложения белка-амилоида в клубочках нефрона [18].

Сходный системный эффект, а именно снижение прибавки массы тела, наблюдался в наших собственных экспериментах при ежедневном поступлении в организм крыс и мышей кремния с питьевой водой в концентрации 10 мг/л в пересчете на кремний в течение девяти месяцев [5]. Мысль о том, что водорастворимые силикаты вследствие малых размеров силикат-анионов оказывают сходное с наночастицами кремния действие на живой организм, высказанная нами ранее [11], с появлением новых экспериментальных данных только подтверждается.

LD50 для наночастиц диоксида кремния (SNP) размером 70 нм, вводимого лабораторным мышам болюсной инъекцией, составляет 45 мг/кг [58]. При этом не исключается, что метод введения наночастиц также отчасти является причиной такого исхода для данного размера наночастиц. Гистологическое исследование печени погибших лабораторных мышей выявляло некроз печени, микротромбы в легких, гиперемиию и кровоизлияние в других органах. Авторы предположили, что попадание в кровоток большого количества наночастиц кремния может индуцировать активацию и агрегацию тромбоцитов и вызывать диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром) с образованием микротромбов, что в дальнейшем приводит к полиорганной недостаточности и смерти. В легочных артериолах погибших мышей были обнаружены фибриновые тромбы. Кроме того, в печени были обнаружены гранулемы, в образовании которых непосредственное участие принимают макрофаги.

Не исключено, что в вышеизложенной работе наблюдается амилоидогенная стимуляция системы коагуляционного гемостаза [9, 26]. Подобный механизм гиперкоагуляции также наблюдался у лиц, перенесших COVID-19 [1].

Имеется отдельный обзор литературы, посвященный роли кремния в атерогенезе: изучена взаимосвязь между активными формами кислорода, активностью системы свертывания крови и процессом формирования атеросклероза. Авторы приходят к выводу, что в результате старения организма происходит усиление активности ферментов, продуцирующих активные формы кислорода, и подавляется активность антиоксидантных ферментов. В результате такого дисбаланса возникает предрасположенность к тромбообразованию, которая вызывает эндотелиальную дисфункцию, способствующую формированию атеросклероза [11].

В исследованиях с пятикратным внутривенным введением наночастиц диоксида кремния подопытной группе лабораторных мышей в дозе 20 мг/кг с частотой один раз в 3 дня отмечены снижение прибавки массы тела, гепатомегалия, увеличение концентрации в крови печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ). При морфологическом исследовании препаратов печени мышей, выведенных из эксперимента на 15-й и 30-й день после первой инъекции, в срезах были обнаружены многоклеточные гранулемы с большим количеством макрофагов и минимальным некрозом гепатоцитов, а также воспалительная клеточная инфильтрация. В срезах печени мышей, получавших инъекции с диоксидом кремния и выведенных из эксперимента на 60-й день, появлялось больше коллагеновых волокон. На всех сроках выведения животных из эксперимента наблюдались полнокровие синусоидных капилляров, центральной вены, повреждение

гепатоцитов, апоптоз и некроз клеток. При оценке окислительного повреждения липидов в печени отмечали повышение уровня малонового диальдегида на 15-й и 30-й день выведения из эксперимента у мышей опытной группы, на 60-й день его уровень был сопоставим с контрольным. Функция системы защиты от атаки свободными радикалами SOD и GSH-Px в печени мышей, получавших наночастицы диоксида кремния, снижалась на 15-й и 30-й день эксперимента и полностью восстанавливалась на 60-й день. На 30-й и 60-й день эксперимента отмечались изменения экспрессии белков сигнального пути TGF- β ₁/Smad3 в печени, индуцированные наночастицами диоксида кремния в виде усиления экспрессии TGF- β ₁, Smad3 и p-Smad3. При этом Smad3 экспрессировался в печени лабораторных мышей только в ядрах гепатоцитов, а у мышей опытной группы его также обнаруживали на поверхности клеток Купфера и гемопоэтических стволовых клетках, а также в миофибробластах, находящихся в синусоидных капиллярах и гранулемах печени. Активация сигнального пути TGF- β ₁/Smad3 приводила к усилению экспрессии профиброгенных генов [57].

R. Tassinari et al. изучали воздействие наночастиц диоксида кремния на селезенку и печень крыс обоих полов. Животные были разделены на три экспериментальные группы, в каждой из которых были по три самца и три самки: 1 – контрольная, получала стерильный физиологический раствор; 2 – опытная, однократную внутривенную инъекцию диоксида кремния 20 мг/кг из расчета на массу тела; 3 – опытная, ту же самую дозу кремния ежедневно в течение 5 дней. Через 90 дней животные были выведены из эксперимента. В гистологических срезах органов крыс обоих полов, получавших соединения кремния однократно в дозе 20 мг/кг, значимых изменений не выявлено, а у животных, получавших инъекции в течение 5 дней, отмечались увеличение размеров селезенки и печени, образование воспалительных гранулем в изучаемых органах [50].

Среди работ отечественных исследователей можно выделить работу Н.В. Зайцевой и др., которые изучали воздействие высокодисперсного аморфного диоксида кремния («Орисил 300») на морфологию внутренних органов крыс при пероральном введении в течение 92 суток. Животные были разделены на 5 групп. Животным контрольной группы (1 группа) вводили деионизованную воду. Крысам опытной группы (2–5 группы) – наноразмерный SiO₂ в виде обработанной ультразвуком суспензии в деионизованной воде. Первые 30 суток кремний вводили внутрижелудочно, далее в составе корма из расчета в дозе 0, 1; 1, 0; 10 и 100 мг/кг массы тела, соответственно. У лабораторных крыс всех опытных групп в сравнении с контрольной отмечались определенные изменения. В печени наблюдались эозинофильная инфильтрация портальных трактов, зернистость цитоплазмы энтероцитов, слабо выраженная очаговая дистрофия наружного листка капсулы нефрона. Данные изменения могут находиться в пределах возрастных изменений животных. Однако эти изменения были более выражены, что, по мнению авторов, может свидетельствовать об усилении иммунной реакции на введение аморфного диоксида кремния [2].

Вышеизложенные данные в некоторой степени повторяют результаты наших собственных исследований с ежедневным поступлением в организм *ad libitum* водорастворимого кремния (Na₂SiO₃ × 9H₂O) в концентрации 10 мг/л в перерасчете на кремний с питьевой водой. Так, в печени лабораторных крыс, получавших кремний с питьевой водой в течение девяти месяцев, отмечались следующие морфологические изменения: печеночные балки располагались беспорядочно, центральные вены были расширены, отмечалась выраженная

клеточная инфильтрация в области воротного канала, а также равномерное диффузное набухание синусоидных капилляров и отек перисинусоидального пространства [7]. Иммунокомпетентные клетки печени также реагировали изменением своих количественных и качественных характеристик: возрастало количество эозинофилов в поле зрения ($\times 1000$), увеличивалась площадь тучных клеток и уменьшалась площадь макрофагов за счет увеличения популяции доли малых форм [3, 6, 8]. Кроме того, отмечались изменения и в других органах лабораторных животных: тимусе, селезенке, почках [5, 28]. Когда мы проводили наши эксперименты, то руководствовались нормативами СанПиН 2.1.4.1116-02, который прекратил свое действие 01 марта 2021 г. В январе 2021 г. был принят новый СанПиН 2.1.3684-21, в котором отсутствует раздел, регламентирующий требования к содержанию кремния в бутилированной воде. Величина 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 культурнобытового водопользования, воде плавательных бассейнов, аквапарков, согласно действующему СанПиН, рассчитывается исходя из жесткости воды: до 2,5 мг-экв/л – 25 мг/л; более 2,5 мг-экв/л – 20 мг/л [10], т.е. порог предельно допустимой концентрации кремния в питьевой воде вырос в два раза.

Выводы. Приведенные выше публикации красноречиво свидетельствуют о том, что соединения кремния независимо от способа их поступления оказывают повреждающее воздействие на различные внутренние органы, которое зависит также от размера частиц кремния и длительности воздействия. Поскольку печень является одним из органов детоксикации, она одна из первых реагирует на воздействие соединений кремния, поступающего различными способами. Полученные в ходе обзора данные подвергают сомнению утверждение о существовании нерастворимых форм кремния, в том числе коллоидного диоксида, который используется в качестве энтеросорбента. Не исключено, что под воздействием ферментов желудочно-кишечного тракта нерастворимые формы кремния также расщепляются до наночастиц, которые в дальнейшем всасываются и накапливаются в организме. Однако в исследованиях *in vitro* условий для данного типа превращений, как правило, нет, что делает данный вид воздействия невозможным [38].

То, что морфологические изменения печени, наблюдаемые нами после девяти месяцев поступления в организм крыс с питьевой водой кремния, имеют такой же характер, как и морфологические изменения печени, наблюдаемые другими исследователями при введении в организм крыс высокодисперсного аморфного кремнезема в течение более короткого срока воздействия, дают нам основание в очередной раз утверждать, что регуляция ежедневного поступления в организм биоусвояемого кремния является не прихотью отдельно взятых групп ученых, а насущной необходимостью.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. COVID-19: первый опыт. 2020 / М.А. Аксельров, М.М. Алимова, А.А. Барадулин, Д.И. Боечко и др. Тюмень: ВекторБук, 2021. 463 с.
2. Влияние наночастиц диоксида кремния на морфологию внутренних органов у крыс при пероральном введении / Н.В. Зайцева, М.А. Землянова, В.Н. Звездин, А.А. Довбыш и др. // Анализ риска здоровью. 2016. № 4. С. 80–94. DOI: 10.21668/health.risk/2016.4.10.
3. Гордова В.С., Григорьева Е.А., Сергеева В.Е., Смородченко А.Т. Особенности реакции макрофагов печени на действие водорастворимого соединения кремния в эксперименте // Медицинская иммунология. 2017. Т. 19. С. 23–24.

4. Гордова В.С., Сапожников С.П., Сергеева В.Е., Карышев П.Б. Основы биосилификации // Вестник Чувашского университета. 2013. № 3. С. 401–409.
5. 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.
6. Григорьева Е.А., Гордова В.С., Сергеева В.Е. Реакция иммунокомпетентных клеток печени на длительное воздействие соединений кремния // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека: материалы IV Всерос. науч. конф. студентов и молодых ученых с международным участием и XIV областного фестиваля «Молодые ученые – развитию ивановской области» (Иваново, 09–12 апреля 2018 г.). Иваново: Ивановская гос. мед. академия, 2018. С. 6–7.
7. Григорьева Е.А. Морфологические особенности печени при воздействии водорастворимого соединения кремния // Медицинский академический журнал. 2016. Т. 16, № 4. С. 71–72.
8. Григорьева Е.А., Гордова В.С., Сергеева В.Е., Смородченко А.Т. Реакция CD68-позитивных клеток печени и селезенки крыс на поступление кремния с питьевой водой // Acta medica Eurasica. 2021. № 2. С. 34–43. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2021/2/5/>.
9. Козлов В.А., Сапожников С.П. Быстрое образование амилоида и тромбообразование при COVID-19 (краткий обзор литературы) // Acta Medica Eurasica. 2021. № 3. С. 1–9.
10. 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.
11. 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.
12. Скрипникова И.А., Гурьев А.В. Микроэлементы в профилактике остеопороза: фокус на кремний // Остеопороз и остеопатии. 2014. № 2. С. 36–40.
13. Сусликов В.Л., Шевницына О.Ю., Козлов В.А. Изучение влияния химических веществ, используемых в производстве кремнийорганических соединений, на состояние работающих // Российский медицинский журнал. 2003. № 6. С. 30–31.
14. Athinarayanan J., Alshatwi A.A., Periasamy V.S., Al-Warthan A.A. Identification of nanoscale ingredients in commercial food products and their induction of mitochondrially mediated cytotoxic effects on human mesenchymal stem cells. *J Food Sci*, 2015, vol. 80, no. 2, pp. 459–464.
15. Athinarayanan J., Periasamy V.S., Alsaif M.A., Al-Warthan A.A., Alshatwi A.A. Presence of nanosilica (E551) in commercial food products: TNF-mediated oxidative stress and altered cell cycle progression in human lung fibroblast cells. *Cell Biol Toxicol*, 2014, vol. 30, no. 2, pp. 89–100.
16. Aureli F., Ciprotti M., D'Amato M. et al. Determination of total silicon and SiO₂ particles using an ICP-MS based analytical platform for toxicokinetic studies of synthetic amorphous silica. *Nanomaterials (Basel)*, 2020, vol. 10, no. 5, p. 888.
17. Barahona F., Ojea-Jimenez I., Geiss O., Gilliland D., Barrero-Moreno J. Multimethod approach for the detection and characterisation of food-grade synthetic amorphous silica nanoparticles. *J Chromatogr A*, 2016, vol. 1432, pp. 92–100.
18. Boudard D., Aureli F., Laurent B., Sturm N. et al. Chronic Oral Exposure to Synthetic Amorphous Silica (NM-200) Results in Renal and Liver Lesions in Mice. *Kidney Int. Rep*, 2019, vol. 4, pp. 1463–1471.
19. Calomme M., Vanden Berghe D. Supplementation of calves with stabilized orthosilicic acid: Effect on the Si, Ca, Mg, and P concentrations in serum and the collagen concentration in skin and cartilage. *Biol Trace Elem Res*, 1997, vol. 56, pp. 153–165.
20. Choi M.K., Kim M.H. Dietary Silicon intake of Korean young adult males and its relation to their bone status. *Biol Trace Elem Res*, 2017, vol. 176, no. 1, pp. 89–104.
21. Cornu R., Chrétien C., Pellequer Y., Martin H., Béduneau A. Small silica nanoparticles transiently modulate the intestinal permeability by actin cytoskeleton disruption in both Caco-2 and Caco-2/HT29-MTX models. *Arch Toxicol*, 2020, vol. 94, no. 4, pp. 1191–1202.
22. Dai C., Huang Y., Zhou Y. Research progress about the relationship between nanoparticles silicon dioxide and lung cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2014, vol. 17, no. 10, pp. 760–764.
23. Dekkers S., Krystek P., Peters R.J., Lankveld D.P., Bokkers B.G et al. Presence and risks of nanosilica in food products. *Nanotoxicology*, 2011; vol. 5, pp. 393–405.
24. Diao J., Xia Y., Jiang X., Qiu J. et al. Silicon dioxide nanoparticles induced neurobehavioral impairments by disrupting microbiota-gut-brain axis. *J Nanobiotechnology*, 2021, vol. 19, no. 1, p. 174.
25. Dijkman Henry B.P.M., Slaats I., Bult P. Assessment of Silicone Particle Migration Among Women Undergoing Removal or Revision of Silicone Breast Implants in the Netherlands. *JAMA Netw Open*, 2021, vol. 4, no. 9, e2125381.
26. Domagk G. Untersuchungen über die Bedeutung des retikuloendothelial Systems für die Entstehung d. Amyloids. *Virchows Archiv*, 1924, vol. 253, pp. 594–638.

27. González-Muñoz M.J., Garcimartán A., Meseguer I., Mateos-Vega C.J. et al. Silicic acid and beer consumption reverses the metal imbalance and the prooxidant status induced by aluminum nitrate in mouse brain. *J Alzheimers Dis*, 2017, vol. 56, no. 3, pp. 917–927.
28. Grigoreva E.A., Gordova V., Khlupina A., Reznik E. Inflammaging: the silicates seem to be the reason of this process in spleen. *Virchows Archiv-European Journal of Pathology*, 2021, vol. 479, no. S1, p. 151.
29. Hofmann T., Schneider S., Wolterbeek A., van de Sandt H. et al. Prenatal toxicity of synthetic amorphous silica nanomaterial in rats. *Reproductive Toxicology*, 2015, vol. 56, pp. 141–146.
30. Jarrar B., Al-Doaiss A., Shati A., Al-Kahtani M., Jarrar Q. Behavioural alterations induced by chronic exposure to 10 nm silicon dioxide nanoparticles. *IET Nanobiotechnol*, 2021, vol. 15, no. 2, pp. 221–235.
31. Jugdaohsingh R., Anderson S.H., Tucker K.L., Elliott H. et al. Dietary silicon intake and absorption. *Am J Clin Nutr*, 2002, vol. 75, no. 5, pp. 887–893.
32. Jugdaohsingh R., Watson A.I.E., Pedro L.D., Powell J.J. The decrease in silicon concentration of the connective tissues with age in rats is a marker of connective tissue turnover. *Bone*, 2015, vol. 75, pp. 40–48.
33. Kim Y.Y., Kim M.H., Choi M.K. Relationship between dietary intake and Urinary Excretion of Silicon in Free-Living Korean Adult Men and Women. *Biol Trace Elem Res*, 2019, vol. 191, no. 2, pp. 286–293.
34. Lee J.A., Kim M.K., Song J.H., Jo M.R. et al. Biokinetics of food additive silica nanoparticles and their interactions with food components. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2017, vol. 150, pp. 384–392.
35. Lidsky Tl. Is the Aluminum Hypothesis dead? *J Occup Environ Med*, 2014, vol. 56, no. 5, pp. 73–79.
36. Lottipour F., Shahi S., Farjami A., Salatin S., Mahmoudian M., Dizaj S.M. Safety and Toxicity Issues of Therapeutically Used Nanoparticles from the Oral Route. *Biomed Res Int*, 2021, e9322282.
37. Martin K.R. Silicon: the health benefits of a metalloid. In *Interrelations between Essential Metals and Human Diseases*, 2013, vol. 6, pp. 451–473.
38. Meenakshi A. Cell culture media: a review. *Mater Methods*, 2013, vol. 3, pp. 175–203.
39. 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.
40. Peters R., Kramer E., Oomen A.G., Rivera Z.E. et al. Presence of nano-sized silica during in vitro digestion of foods containing silica as a food additive. *ACS Nano*, 2012, vol. 6, no. 3, pp. 2441–2451.
41. Prescha A., Zablocka-Słowińska K., Grajeta H. Dietary silicon and its impact on plasma silicon levels in the Polish Population. *Nutrients*, 2019, vol. 11, no. 5, p. 980.
42. Pritchard A., Nielsen B.D., Robison C., Manfredi J.M. Low dietary silicon supplementation may not affect bone and cartilage in mature, sedentary horses. *J Anim Sci*, 2020, vol. 98, no. 12, e024377.
43. Pritchard A., Robison C., Nguyen T., Nielsen B.D. Silicon supplementation affects mineral metabolism but not bone density or strength in male broilers. *PLoS One*, 2020, vol. 15, no. 12, e0243007.
44. Radovanovic Z., Djindjic B., Dzopalic T., Veljkovic A. et al. Effect of silicon-rich water intake on the systemic and peritoneal inflammation of rats with chronic low levels of aluminum ingestion. *J Trace Elem Med Biol*, 2018, vol. 46, pp. 96–102.
45. Robberecht H., Van Cauwenbergh R., Van Vlaslaer V., Hermans N. Dietary silicon intake in Belgium: Sources, availability from foods, and human serum levels. *Sci Total Environ*, 2009, vol. 407, no. 16, p. 4777–4782.
46. Rondanelli M., Faliva M.A., Peroni G., Gasparri C. et al. Silicon: A neglected micronutrient essential for bone health. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2021, vol. 246, no. 13, pp. 1500–1511.
47. Sadek S.A., Soliman A.M., Marzouk M. Ameliorative effect of *Allolobophora caliginosa* extract on hepatotoxicity induced by silicon dioxide nanoparticles. *Toxicol Ind Health*, 2016, vol. 32, no. 8, pp. 1358–1372.
48. Sripanyakorn S., Jugdaohsingh R., Dissayabutr W., Anderson S.H. et al. The comparative absorption of silicon from different foods and food supplements. *Br J Nutr*, 2009, vol. 102, no. 6, pp. 825–834.
49. Tassinari R., Di Felice G., Butteroni C., Barletta B. et al. Hazard identification of pyrogenic synthetic amorphous silica (NM-203) after sub-chronic oral exposure in rat: A multitarget approach. *Food Chem Toxicol*, 2020, vol. 137, e111168.
50. Tassinari R., Martinelli A., Valeri M., Maranghi F. Amorphous silica nanoparticles induced spleen and liver toxicity after acute intravenous exposure in male and female rats. *Toxicol Ind Health*, 2021, vol. 37, no. 6, pp. 328–335.
51. van der Zande M., Vandebriel R.J., Groot M.J., Kramer E. et al. Sub-chronic toxicity study in rats orally exposed to nanostructured silica. *Part Fibre Toxicol*, 2014, vol. 11, p. 8. DOI: 10.1186/1743-8977-11-8.
52. van Kesteren P.C., Cubadda F., Bouwmeester H., van Eijkeren J.C. et al. Novel insights into the risk assessment of the nanomaterial synthetic amorphous silica, additive E551, in food. *Nanotoxicology*, 2015, vol. 9, pp. 442–452.
53. Wolterbeek A., Oosterwijk T., Schneider S., Landsiedel R. et al. Oral two-generation reproduction toxicity study with NM-200 synthetic amorphous silica in Wistar rats. *Reproductive Toxicology*, 2015, vol. 56, pp. 147–154.
54. Yang X., He C., Li J. et al. Uptake of silica nanoparticles: neurotoxicity and Alzheimer-like pathology in human SK-N-SH and mouse neuro2a neuroblastoma cells. *Toxicol Lett*, 2014, vol. 229, pp. 240–249.

55. Ye Y., Hui L., Lakpa K.L., Xing Y., Wollenzien H. et al. Effects of silica nanoparticles on endolysosomal function in primary cultured neurons. *Can J Physiol Pharmacol*, 2019, vol. 97, no. 4, pp. 297–305.

56. Yoo N.K., Jeon Y.R., Choi S.J. Determination of two differently manufactured silicon dioxide nanoparticles by cloud point extraction approach in intestinal cells, intestinal barriers and tissues. *Int J Mol Sci*, 2021, vol. 22, no. 13, e7035.

57. Yu Y., Duan J., Li Y., Li Y. et al. Silica nanoparticles induce liver fibrosis via TGF- β_1 /Smad3 pathway in ICR mice. *Int J Nanomedicine*, 2017, vol. 12, pp. 6045–6057.

58. Yu Y., Li Y., Wang W., Jin M. et al. Acute toxicity of amorphous silica nanoparticles in intravenously exposed ICR mice. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 4, e61346.

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>).

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>).

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>).

Evgeniia A. GRIGOREVA, Valentina S. GORDOVA, Valentina E. SERGEEVA

THE EFFECT OF SILICON NANOPARTICLES AND WATER-SOLUBLE SILICATES ON THE LIVER (comparison of our own research results with the literature data)

Key words: *silicon, amorphous silicon dioxide, silica, silicates, silicoses, liver, drinking water.*

This literature review combines data on the effect of silicon compounds on the body – silicon nanoparticles and water-soluble silicates, obtained by domestic and foreign researchers over the past decade. A widespread use of amorphous silicon dioxide in modern industry, as well as revision of regulatory documents on silicon content in drinking water in the Russian Federation give this aspect special relevance. Increased attention is paid to comparing our own results of long-term experiments on silicon intake with drinking water by laboratory animals and the literature data. It has been shown that morphological changes in the liver caused by exposure to water-soluble silicates and nanoparticles are similar. Thus, questions about the biological inertness of silicon, monitoring the use of silicon in industry, and adjustment of its maximum permissible concentration in drinking water require further study.

References

1. Aksel'rov M.A., Alimova M.M., Baradulin A.A., Boechko D.I. et al. *COVID-19: pervyi opyt. 2020* [COVID-19: first experience. 2020]. Tyumen, 2021, 463 p.

2. Zaiceva N.V., Zemlyanova M.A., Zvezdin V.N., Dovbysh A.A. et al. *Vliyaniye 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.

3. Gordova V.S., Grigor'eva E.A., Sergeeva V.E., Smorodchenko A.T. *Osobennosti reaktsii makrofagov pecheni na deistvie vodorastvorimogo soedineniya kremniya v eksperimente* [Features of the reaction of liver macrophages to the action of a water-soluble silicon compound in the experiment]. *Meditsinskaya immunologiya*, 2017, vol. 19, pp. 23–24.

4. Gordova V.S., Sapozhnikov S.P., Sergeeva V.E., Karyshev P.B. *Osnovy biosilifikatsii* [The basics of biosilification]. *Vestnik Chuvashskogo universiteta*, 2013, no. 3, pp. 401–409.

5. 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.

6. Grigor'eva E.A., Gordova V.S., Sergeeva V.E. *Reaktsiya immunokompetentnykh kletok pecheni na dlitel'noe vozdeistvie soedinenii kremniya* [The response of immunocompetent liver cells to long-term

exposure to silicon compounds]. In: *Mediko-biologicheskie, klinicheskie i sotsial'nye voprosy zdorov'ya i patologii cheloveka: materialy IV Vserossiiskoi nauchnoi konferentsii studentov i molodykh uchenykh s mezhdunarodnym uchastiem XIV oblastnoi festivala "Molodye uchenye – razvitiyu ivanovskoi oblasti"* [Proc. of IV Russ. Sci. Conf. «Medico-biological, clinical and social issues of human health and pathology»]. Ivanovo, Ivanovo State Medical Academy Publ., 2018, pp. 6–7.

7. 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.

8. Grigor'eva E.A., Gordova V.S., Sergeeva V.E., Smorodchenko A.T. *Reaktsiya CD68-pozitivnykh kletok pecheni i selezenki kryz na postuplenie kremniya s pit'evoi vodoi* [Reaction of CD68-positive rat liver and spleen cells on silicon intake with drinking water]. *Acta medica Eurasica*, 2021, no. 2, pp. 34–43. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2021/2/5/>.

9. Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P. *Bystroe obrazovanie amiloida i tromboobrazovanie pri COVID-19 (kratkii obzor literatury)* [Rapid amyloid formation and thrombi formation in COVID-19 (a brief literature review)]. *Acta Medica Eurasica*, 2021, no. 3, pp. 1–9.

10. Rahmanin YU.A., Egorova N.A., Mihajlova R.I., Ryzhova I.N., Kochetkova M.G. *O gigienicheskom normirovanii soedinenii 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.

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

12. Skripnikova I.A., Gur'ev A.V. *Mikroelementy v profilaktike osteoporoza: fokus na kremnii* [Micro-nutrients in the prevention of osteoporosis: focus on silicon]. *Osteoporoz i osteopatii*, 2014, no. 2, pp. 36–40.

13. Suslikov V.L., Shevnitsyna O.Yu., Kozlov V.A. *Izuchenie vliyaniya khimicheskikh veshchestv, ispol'zuemykh v proizvodstve kremniorganicheskikh soedinenii, na sostoyanie rabotayushchikh* [Study of the influence of chemicals used in the production of organosilicon compounds on the state of workers]. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal*, 2003, no. 6, pp. 30–31.

14. Athinarayanan J., Alshatwi A.A., Periasamy V.S., Al-Warthan A.A. Identification of nanoscale ingredients in commercial food products and their induction of mitochondrially mediated cytotoxic effects on human mesenchymal stem cells. *J Food Sci*, 2015, vol. 80, no. 2, pp. 459–464.

15. Athinarayanan J., Periasamy V.S., Alsaif M.A., Alshatwi A.A. Presence of nanosilica (E551) in commercial food products: TNF-mediated oxidative stress and altered cell cycle progression in human lung fibroblast cells. *Cell Biol Toxicol*, 2014, vol. 30, no. 2, pp. 89–100.

16. Aureli F., Ciprotti M., D'Amato M. et al. Determination of total silicon and SiO₂ particles using an ICP-MS based analytical platform for toxicokinetic studies of synthetic amorphous silica. *Nanomaterials (Basel)*, 2020, vol. 10, no. 5, p. 888.

17. Barahona F., Ojea-Jimenez I., Geiss O., Gilliland D., Barrero-Moreno J. Multimethod approach for the detection and characterisation of food-grade synthetic amorphous silica nanoparticles. *J Chromatogr A*, 2016, vol. 1432, pp. 92–100.

18. Boudard D., Aureli F., Laurent B., Sturm N. et al. Chronic Oral Exposure to Synthetic Amorphous Silica (NM-200) Results in Renal and Liver Lesions in Mice. *Kidney Int. Rep*, 2019, vol. 4, pp. 1463–1471.

19. Calomme M., Vanden Berghe D. Supplementation of calves with stabilized orthosilicic acid: Effect on the Si, Ca, Mg, and P concentrations in serum and the collagen concentration in skin and cartilage. *Biol Trace Elem Res*, 1997, vol. 56, pp. 153–165.

20. Choi M.K., Kim M.H. Dietary Silicon intake of Korean young adult males and its relation to their bone status. *Biol Trace Elem Res*, 2017, vol. 176, no. 1, pp. 89–104.

21. Cornu R., Chrétien C., Pellequer Y., Martin H., Béduneau A. Small silica nanoparticles transiently modulate the intestinal permeability by actin cytoskeleton disruption in both Caco-2 and Caco-2/HT29-MTX models. *Arch Toxicol*, 2020, vol. 94, no. 4, pp. 1191–1202.

22. Dai C., Huang Y., Zhou Y. Research progress about the relationship between nanoparticles silicon dioxide and lung cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2014, vol. 17, no. 10, pp. 760–764.

23. Dekkers S., Krystek P., Peters R.J., Lankveld D.P., Bokkers B.G et al. Presence and risks of nanosilica in food products. *Nanotoxicology*, 2011; vol. 5, pp. 393–405.

24. Diao J., Xia Y., Jiang X., Qiu J. et al. Silicon dioxide nanoparticles induced neurobehavioral impairments by disrupting microbiota-gut-brain axis. *J Nanobiotechnology*, 2021, vol. 19, no. 1, p. 174.

25. Dijkman Henry B.P.M., Slaats I., Bult P. Assessment of Silicone Particle Migration Among Women Undergoing Removal or Revision of Silicone Breast Implants in the Netherlands. *JAMA Netw Open*, 2021, vol. 4, no. 9, e2125381.

26. Domagk G. Untersuchungen über die Bedeutung des retikuloendothelial Systems für die Entstehung d. Amyloids. *Virchows Archiv*, 1924, vol. 253, pp. 594–638.

27. González-Muñoz M.J., Garcimartán A., Meseguer I., Mateos-Vega C.J. et al. Silicic acid and beer consumption reverses the metal imbalance and the prooxidant status induced by aluminum nitrate in mouse brain. *J Alzheimers Dis*, 2017, vol. 56, no. 3, pp. 917–927.
28. Grigoreva E.A., Gordova V., Khlupina A., Reznik E. Inflammaging: the silicates seem to be the reason of this process in spleen. *Virchows Archiv-European Journal of Pathology*, 2021, vol. 479, no. S1, p. 151.
29. Hofmann T., Schneider S., Wolterbeek A., van de Sandt H. et al. Prenatal toxicity of synthetic amorphous silica nanomaterial in rats. *Reproductive Toxicology*, 2015, vol. 56, pp. 141–146.
30. Jarrar B., Al-Doaiss A., Shati A., Al-Kahtani M., Jarrar Q. Behavioural alterations induced by chronic exposure to 10 nm silicon dioxide nanoparticles. *IET Nanobiotechnol*, 2021, vol. 15, no. 2, pp. 221–235.
31. Jugdaohsingh R., Anderson S.H., Tucker K.L., Elliott H. et al. Dietary silicon intake and absorption. *Am J Clin Nutr*, 2002, vol. 75, no. 5, pp. 887–893.
32. Jugdaohsingh R., Watson A.I.E., Pedro L.D., Powell J.J. The decrease in silicon concentration of the connective tissues with age in rats is a marker of connective tissue turnover. *Bone*, 2015, vol. 75, pp. 40–48.
33. Kim Y.Y., Kim M.H., Choi M.K. Relationship between dietary intake and Urinary Excretion of Silicon in Free-Living Korean Adult Men and Women. *Biol Trace Elem Res*, 2019, vol. 191, no. 2, pp. 286–293.
34. Lee J.A., Kim M.K., Song J.H., Jo M.R. et al. Biokinetics of food additive silica nanoparticles and their interactions with food components. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2017, vol. 150, pp. 384–392.
35. Lidsky T.I. Is the Aluminum Hypothesis dead? *J Occup Environ Med*, 2014, vol. 56, no. 5, pp. 73–79.
36. Lotfipour F., Shahi S., Farjami A., Salatin S., Mahmoudian M., Dizaj S.M. Safety and Toxicity Issues of Therapeutically Used Nanoparticles from the Oral Route. *Biomed Res Int*, 2021, e9322282.
37. Martin K.R. Silicon: the health benefits of a metalloid. In *Interrelations between Essential Metal Ions and Human Diseases*, 2013, vol. 6, pp. 451–473.
38. Meenakshi A. Cell culture media: a review. *Mater Methods*, 2013, vol. 3, pp. 175–203.
39. 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.
40. Peters R., Kramer E., Oomen A.G., Rivera Z.E. et al. Presence of nano-sized silica during in vitro digestion of foods containing silica as a food additive. *ACS Nano*, 2012, vol. 6, no. 3, pp. 2441–2451.
41. Prescha A., Zablocka-Słowińska K., Grajeta H. Dietary silicon and its impact on plasma silicon levels in the Polish Population. *Nutrients*, 2019, vol. 11, no. 5, p. 980.
42. Pritchard A., Nielsen B.D., Robison C., Manfredi J.M. Low dietary silicon supplementation may not affect bone and cartilage in mature, sedentary horses. *J Anim Sci*, 2020, vol. 98, no. 12, skaa377.
43. Pritchard A., Robison C., Nguyen T., Nielsen B.D. Silicon supplementation affects mineral metabolism but not bone density or strength in male broilers. *PLoS One*, 2020, vol. 15, no. 12, e0243007.
44. Radovanovic Z., Djindjic B., Dzopalic T., Veljkovic A. et al. Effect of silicon-rich water intake on the systemic and peritoneal inflammation of rats with chronic low levels of aluminum ingestion. *J Trace Elem Med Biol*, 2018, vol. 46, pp. 96–102.
45. Robberecht H., Van Cauwenbergh R., Van Vlaslaer V., Hermans N. Dietary silicon intake in Belgium: Sources, availability from foods, and human serum levels. *Sci Total Environ*, 2009, vol. 407, no. 16, p. 4777–4782.
46. Rondanelli M., Faliva M.A., Peroni G., Gasparri C. et al. Silicon: A neglected micronutrient essential for bone health. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2021, vol. 246, no. 13, pp. 1500–1511.
47. Sadek S.A., Soliman A.M., Marzouk M. Ameliorative effect of *Allopolophora caliginosa* extract on hepatotoxicity induced by silicon dioxide nanoparticles. *Toxicol Ind Health*, 2016, vol. 32, no. 8, pp. 1358–1372.
48. Sripanyakom S., Jugdaohsingh R., Dissayabutr W., Anderson S.H. et al. The comparative absorption of silicon from different foods and food supplements. *Br J Nutr*, 2009, vol. 102, no. 6, pp. 825–834.
49. Tassinari R., Di Felice G., Butroni C., Barletta B. et al. Hazard identification of pyrogenic synthetic amorphous silica (NM-203) after sub-chronic oral exposure in rat: A multitarget approach. *Food Chem Toxicol*, 2020, vol. 137, e111168.
50. Tassinari R., Martinelli A., Valeri M., Maranghi F. Amorphous silica nanoparticles induced spleen and liver toxicity after acute intravenous exposure in male and female rats. *Toxicol Ind Health*, 2021, vol. 37, no. 6, pp. 328–335.
51. van der Zande M., Vandebriel R.J., Groot M.J., Kramer E. et al. Sub-chronic toxicity study in rats orally exposed to nanostructured silica. *Part Fibre Toxicol*, 2014, vol. 11, p. 8. DOI: 10.1186/1743-8977-11-8.
52. van Kesteren P.C., Cubadda F., Bouwmeester H., van Eijkeren J.C. et al. Novel insights into the risk assessment of the nanomaterial synthetic amorphous silica, additive E551, in food. *Nanotoxicology*, 2015, vol. 9, pp. 442–452.
53. Wolterbeek A., Oosterwijk T., Schneider S., Landsiedel R. et al. Oral two-generation reproduction toxicity study with NM-200 synthetic amorphous silica in Wistar rats. *Reproductive Toxicology*, 2015, vol. 56, pp. 147–154.
54. Yang X., He C., Li J. et al. Uptake of silica nanoparticles: neurotoxicity and Alzheimer-like pathology in human SK-N-SH and mouse neuro2a neuroblastoma cells. *Toxicol Lett*, 2014, vol. 229, pp. 240–249.

55. Ye Y., Hui L., Lakpa K.L., Xing Y., Wollenzien H. et al. Effects of silica nanoparticles on endolysosome function in primary cultured neurons. *Can J Physiol Pharmacol*, 2019, vol. 97, no. 4, pp. 297–305.
56. Yoo N.K., Jeon Y.R., Choi S.J. Determination of two differently manufactured silicon dioxide nanoparticles by cloud point extraction approach in intestinal cells, intestinal barriers and tissues. *Int J Mol Sci*, 2021, vol. 22, no. 13, e7035.
57. Yu Y., Duan J., Li Y., Li Y. et al. Silica nanoparticles induce liver fibrosis via TGF- β_1 /Smad3 pathway in ICR mice. *Int J Nanomedicine*, 2017, vol. 12, pp. 6045–6057.
58. Yu Y., Li Y., Wang W., Jin M. et al. Acute toxicity of amorphous silica nanoparticles in intravenously exposed ICR mice. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 4, e61346.

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 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>).

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>).

Формат цитирования: Григорьева Е.А., Гордова В.С., Сергеева В.Е. Влияние наночастиц кремния и водорастворимых силикатов на печень (сравнение результатов собственных исследований с литературным данными) [Электронный ресурс] // *Acta medica Eurasica*. – 2022. – № 4. – С. 108–120. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2022/4/13>. DOI: 10.47026/2413-4864-2022-4-108-120.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

А.В. Борсуков, А.О. Тагиль УВЕЛИЧЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА ТКАНЕВОГО И ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ВАКУУМНОЙ ТОНКОИГОЛЬНОЙ АСПИРАЦИОННОЙ БИОПСИИ ПОД КОНТРОЛЕМ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ НАВИГАЦИИ ПРИ ОЧАГОВОЙ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	1
Д.Ю. Вендиктова, А.В. Борсуков К ВОПРОСУ О БИОПСИИ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ.....	12
В.А. Козлов, Л.Н. Воронов, Н.В. Смирнова, П.Б. Карышев, А.А. Степанова, С.В. Плюхин, Е.Ю. Лялина СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ НЕЙРОГЛИАЛЬНЫХ ОТНОШЕНИЙ ПРИ НЕКОТОРЫХ ФОРМАХ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.....	27
О.А. Макушкина, В.А. Голенкова КЛИНИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ОСОБЕННОСТИ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ЛИЦ С ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ, СОВЕРШИВШИХ НАСИЛЬСТВЕННЫЕ ПРАВОНАРУШЕНИЯ.....	37
Л.И. Никитина, А.С. Громова МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОЙ АДЕНТИИ ЛАТЕРАЛЬНЫХ РЕЗЦОВ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ.....	47
А.Н. Сенча, Л.А. Тимофеева, М.Г. Тухбатуллин, М.Н. Насруллаев, С.С. Алексеев СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	58
Е.М. Сперанская, А.Ф. Салеева, Н.Н. Голубцова ЧИСЛЕННОСТЬ ТУЧНЫХ КЛЕТОК И МАКРОФАГОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОСПАЛЕНИИ ДЕСНЫ У ЛЮДЕЙ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА.....	65
А.Н. Шонбин, Д.О. Быстров, Б.О. Афонин, Р.О. Сорокин ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА	73

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В.Г. Никонорова, О.А. Кучур, В.В. Криштоп, И.В. Фатеев, Т.А. Румянцева ВЛИЯНИЕ БИОКОМПОЗИТНОГО МАТЕРИАЛА ИЗ НЕОРГАНИЧЕСКОГО ГЕЛЯ И VEGF НА МОРФОЛОГИЮ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ КУЛЬТУРЫ ДЕРМАЛЬНЫХ ФИБРОБЛАСТОВ ЧЕЛОВЕКА.....	80
Д.И. Поздняков ВЛИЯНИЕ ПОЛИФЕНОЛОВ ЗЕЛЕННОГО ЧАЯ НА ИЗМЕНЕНИЕ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ КЛЕТОК ГИППОКАМПА ПРИ ДЕФИЦИТЕ АКТИВНОСТИ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА IV	88

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

К.С. Георгиева, С.И. Павлова, С.М. Богданова ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ ВАРФАРИНОМ НА ПРИМЕРЕ РАЗВИТИЯ ЧРЕЗМЕРНОЙ ГИПОКОАГУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТКИ ЧУВАШСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ С ПРОТЕЗИРОВАННЫМ КЛАПАНОМ СЕРДЦА ..	97
Н.Ю. Тимофеева, И.С. Стоменская, О.Ю. Кострова, О.В. Зимина ЛЕЙКЕМОИДНАЯ РЕАКЦИЯ КАК МАРКЕР ОСТРОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)	103

ОБЗОРЫ

Е.А. Григорьева, В.С. Гордова, В.Е. Сергеева ВЛИЯНИЕ НАНОЧАСТИЦ КРЕМНИЯ И ВОДОРАСТВОРИМЫХ СИЛИКАТОВ НА ПЕЧЕНЬ (сравнение результатов собственных исследований с литературным данными).....	108
--	-----