

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ

«ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ»

БЮЛЛЕТЕНЬ

ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ

Выпуск 79

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
академик РАН В.П.Колосов

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

И.А.Андриевская, д-р биол. наук
И.В.Довжикова, д-р биол. наук
Н.А.Ишутина, д-р биол. наук
А.Н.Одиреев, д-р мед. наук /отв. секретарь/
Ю.М.Перельман, член-корр. РАН, д-р мед. наук,
проф. /зам. редактора/
А.Г.Приходько, д-р мед. наук
В.П.Самсонов, д-р мед. наук, проф.

Благовещенск 2021

Редакционный совет

- М.В.Антонюк, д-р мед. наук, проф. (г. Владивосток)
Б.И.Гельцер, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф. (г. Владивосток)
Т.А.Гвозденко, д-р мед. наук (г. Владивосток)
В.А.Добрых, д-р мед. наук, проф. (г. Хабаровск)
И.В.Демко, д-р мед. наук, проф. (г. Красноярск)
Г.П. Евсеева, д-р мед. наук (г. Хабаровск)
Е.Л.Еремин, д-р техн. наук, проф. (г. Благовещенск)
Г.Л.Игнатова, д-р мед. наук, проф. (г. Челябинск)
П.Ф.Кику, д-р мед. наук, проф. (г. Владивосток)
В.К.Козлов, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф. (г. Хабаровск)
О.А.Лебедько, д-р мед. наук, проф. (г. Хабаровск)
Л.Г.Манаков, д-р мед. наук, проф. (г. Благовещенск)
С.В.Нарышкина, д-р мед. наук, проф. (г. Благовещенск)
В.А.Невзорова, д-р мед. наук, проф. (г. Владивосток)
Т.П.Новгородцева, д-р биол. наук, проф. (г. Владивосток)
В.И.Новосёлов, д-р биол. наук, проф. (г. Пущино)
А.Б.Пирогов, канд. мед. наук, доц. (г. Благовещенск)
С.К.Соодаева, д-р мед. наук, проф. (г. Москва)
Т.М.Сооронбаев, д-р мед. наук, проф. (г. Бишкек, Кыргызстан)
С.В.Супрун, д-р мед. наук (г. Хабаровск)
В.И.Трофимов, д-р мед. наук, проф. (г. Санкт-Петербург)
С.С.Целуйко, д-р мед. наук, проф. (г. Благовещенск)
Б.А.Черняк, д-р мед. наук, проф. (г. Иркутск)
С.Д.Чжоу, д-р мед. наук, проф. (г. Чунцин, КНР)
Я.Н.Шойхет, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф. (г. Барнаул)

Адрес редакции:

675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22
Телефон (факс) – (8-4162) 77-28-07
E-mail: bulleten.fpd@mail.ru; dncfpd@dncfpd.ru
<http://cfpd.ru>

**Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных изданий,
в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций
на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.**

Журнал включен в Реферативный журнал и Базы данных ВИНИТИ.
Сведения о журнале публикуются в международной справочной системе
по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory»,
базах данных научных публикаций «Российский индекс научного цитирования», «Киберленинка»,
«Index Copernicus».

Основан в 1998 году

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и
массовых коммуникаций (регистрационный номер и дата принятия решения о регистрации:

серия ПИ № ФС77-76667 от 26 августа 2019 г.)

Подписной индекс в объединенном каталоге «Роспечать» 18454.

**FEDERAL STATE BUDGETARY
SCIENTIFIC INSTITUTION
FAR EASTERN SCIENTIFIC CENTER OF
PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY
OF RESPIRATION**

BULLETIN

PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY OF RESPIRATION

Issue 79

CHIEF EDITOR

V.P.Kolosov, MD, PhD, DSc, Professor,
Academician of RAS

ASSOCIATED EDITORS:

I.A.Andrievskaya, PhD, DSc

I.V.Dovzhikova, PhD, DSc

N.A.Ishutina, PhD, DSc

A.N.Odireev, MD, PhD, DSc /Executive Editor/

J.M.Perelman, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding
member of RAS /Assistant Chief Editor/

A.G.Prihodko, MD, PhD, DSc

V.P.Samsonov, MD, PhD, DSc, Professor

Blagoveshchensk 2021

Editorial Board

- M.V.Antonyuk, MD, PhD, DSc, Professor (*Vladivostok, Russian Federation*)
B.I.Geltser, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding member of RAS (*Vladivostok, Russian Federation*)
T.A.Gvozdenko, MD, PhD, DSc (*Vladivostok, Russian Federation*)
V.A.Dobrykh, MD, PhD, DSc, Professor (*Khabarovsk, Russian Federation*)
I.V.Demko, MD, PhD, DSc, Professor (*Krasnoyarsk, Russian Federation*)
G.P.Evseeva, MD, PhD, DSc (*Khabarovsk, Russian Federation*)
E.L.Eremin, PhD, DSc, Professor (*Blagoveshchensk, Russian Federation*)
G.L.Ignatova, MD, PhD, DSc, Professor (*Chelyabinsk, Russian Federation*)
P.F.Kiku, MD, PhD, DSc, Professor (*Vladivostok, Russian Federation*)
V.K.Kozlov, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding member of RAS (*Khabarovsk, Russian Federation*)
O.A.Lebedko, MD, PhD, DSc (*Khabarovsk, Russian Federation*)
L.G.Manakov, MD, PhD, DSc, Professor (*Blagoveshchensk, Russian Federation*)
S.V.Naryshkina, MD, PhD, DSc, Professor (*Blagoveshchensk, Russian Federation*)
V.A.Nevzorova, MD, PhD, DSc, Professor (*Vladivostok, Russian Federation*)
T.P.Novgorodtseva, PhD, DSc, Professor (*Vladivostok, Russian Federation*)
V.I.Novoselov, PhD, DSc, Professor (*Pushchino, Russian Federation*)
A.B.Pirogov, MD, PhD, Associate Professor (*Blagoveshchensk, Russian Federation*)
S.K.Soodaeva, MD, PhD, DSc, Professor (*Moscow, Russian Federation*)
T.M.Sooronbaev, MD, PhD, DSc, Professor (*Bishkek, Kyrgyzstan*)
S.V.Suprun, MD, PhD, DSc (*Khabarovsk, Russian Federation*)
V.I.Trofimov, MD, PhD, DSc, Professor (*St.Petersburg, Russian Federation*)
S.S.Tseluyko, MD, PhD, DSc, Professor (*Blagoveshchensk, Russian Federation*)
B.A.Chernyak, MD, PhD, DSc, Professor (*Irkutsk, Russian Federation*)
X.D.Zhou, MD, PhD, DSc, Professor (*Chongqing, China*)
Ya.N.Shoikhet, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding member of RAS (*Barnaul, Russian Federation*)

Editorial office:

22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

Phone (fax) – (8-4162) 77-28-07

E-mail: bulleten.fpd@mail.ru; dncfpd@dncfpd.ru

<http://cfpd.ru>

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- А.В.Леншин, Е.А.Игнатьева, А.В.Ильин, Ю.М.Перельман.* К вопросу реформирования классификации торакального саркоидоза..... 8
- А.В.Черняк, М.А.Макарова, С.Н.Авдеев.* Функция внешнего дыхания у больных лимфангиолейомиоматозом..... 21
- В.П.Гордиенко, К.В.Янушевский, Д.Т.Екония.* Эпидемиологические особенности рака гортани в Дальневосточном федеральном округе..... 32
- А.Б.Пирогов, А.Г.Приходько, Ю.М.Перельман.* Взаимосвязь гранулоцитарного воспаления бронхов с уровнем контроля бронхиальной астмы у больных с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей при ингаляционной терапией экстрамелкодисперсным беклометазоном/формотеролом..... 42
- А.Г.Приходько, Е.С.Стаценко, Е.А.Бородин, Л.Ю.Ошур, А.В.Колосов, А.Н.Одиреев, Ю.М.Перельман.* Изучение эффективности применения соево-тыквенных продуктов при включении в рацион здоровых людей для профилактики острых респираторных инфекций..... 52
- И.В.Довжикова, И.А.Андриевская, И.А.Ишутина, Н.Н.Дорофиевко, И.Н.Гориков.* Влияние цитомегаловирусной инфекции на активность нуклеозид-дифосфатазы в плаценте..... 65
- Н.А.Ишутина, И.А.Андриевская, Н.Г.Приходько.* Профили фосфолипидов и содержание аннексина V в ворсинчатом хорионе от женщин с самопроизвольным выкидышем, ассоциированным с цитомегаловирусной инфекцией..... 72

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH

- A.V.Lenshin, E.A.Ignat'eva, A.V.Il'in, J.M.Perelman.* To the question of reforming the classification of thoracic sarcoidosis 8
- A.V.Chernyak, M.A.Makarova, S.N.Avdeev.* Lung function in patients with lymphangiomyomatosis 21
- V.P.Gordienko, K.V.Yanushevsky, D.T.Ekonina.* Epidemiological features of laryngeal cancer in the Far Eastern Federal District 32
- A.B.Pirogov, A.G.Prikhodko, J.M.Perelman.* Relationship of granulocytic inflammation of bronches with the level of asthma control in patients with cold airway hyperresponsiveness under inhalation therapy of extrafine beclomethasone/formoterol 42
- A.G.Prikhodko, E.S.Statsenko, E.A.Borodin, L.Yu.Oshur, A.V.Kolosov, A.N.Odireev, J.M.Perelman.* The study of efficacy of soy-pumpkin products in the diet of healthy people for prevention of acute respiratory infections 52
- I.V.Dovzhikova, I.A.Andrievskaya, N.A.Ishutina, N.N.Dorofienko, I.N.Gorikov.* Influence of cytomegalovirus infection on nucleoside diphosphatase activity in placenta 65
- N.A. Ishutina, I.A. Andrievskaya, N.G. Prikhodko.* Phospholipid profiles and annexin V content in villous chorion from women with spontaneous miscarriage associated with cytomegalovirus infection 72

И.Н.Гориков, И.А.Андриевская. Изменение иммуноморфологических показателей плаценты у женщин с обострением цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности, осложненной хронической плацентарной недостаточностью..... 80

О.В.Островская, С.В.Супрун, О.В.Кожарская, Д.С.Мусатов, Н.М.Ивахнишина, Е.Б.Наговицына, М.А.Власова. Прогнозирование риска внутриутробной инфекции у новорожденных по морфометрическим параметрам терминальных ворсин плаценты..... 86

Р.В.Янко, Е.Г.Чака, М.И.Левашов. Возрастные различия реактивности респираторного отдела лёгких крыс после введения хлорида магния..... 95

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

И.В.Демко, М.Г.Мамаева, А.Ю.Крапошина, И.А.Соловьева, Н.В.Гордеева, В.В.Дятловский, С.А.Сидоров. Трудности диагностики множественной миеломы с поражением легких..... 103

ОБМЕН ОПЫТОМ

В.В.Войцеховский. Вторичная профилактика тромбообразования прямыми оральными антикоагулянтами при наследственной гематогенной тромбофилии..... 110

ОБЗОРЫ

М.В.Антонюк, Н.С.Юбицкая, Т.А.Гвозденко, С.В.Лебедев. Перспективы персонализированной восстановительной медицины..... 117

Ю.В.Вахненко, И.Е.Доровских, Е.Н.Гордиенко, М.А.Черных. Некоторые актуальные аспекты проблемы «спортивного сердца» (обзор литературы). Часть II..... 127

I.N.Gorikov, I.A.Andrievskaya. Changes in the immunomorphological indicators of the placenta in women with exacerbation of cytomegalovirus infection in the second trimester of pregnancy complicated by chronic placental insufficiency

O.V.Ostrovskaya, S.V.Suprun, O.V.Kozharskaya, D.V.Musatov, N.M.Ivakhnishina, E.B.Nagovitsyna, M.A.Vlasova. Predicting intrauterine infection risk in newborns based on morphometric parameters of placental terminal villi

R.V.Yanko, E.G.Chaka, M.I.Levashov. Age-related differences in the reactivity of the respiratory division of lungs in rats after administration of magnesium chloride

SELECTED REPORTS

I.V.Demko, M.G.Mamaeva, A.Yu.Kraposhina, I.A.Solovieva, N.V.Gordeeva, V.V.Dyatlovskij, S.A.Sidorov. Difficulties in diagnosing multiple myeloma with lung damage

EXPERIENCE EXCHANGE

V.V.Voytsekhovskiy. Secondary prevention of thrombosis with direct oral anticoagulants for hereditary hematogenous thrombophilia

REVIEWS

M.V.Antonyuk, N.S.Yubitskaya, T.A.Gvozdenko, S.V.Lebedev. Prospects for personalized rehabilitative medicine

Yu.V.Vakhnenko, I.E.Dorovskikh, E.N.Gordienko, M.A.Chernykh. Some topical aspects of the problem of “athlete’s heart” (review). Part II

ЛЕКЦИИ

Н.П.Красавина, С.С.Целуйко, А.А.Зубов.
Значение апоптоза и экстрезии для сохранения структуры эпителия дыхательных путей..... 141

ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

Л.Г.Манаков. Федеральному государственному бюджетному научному учреждению «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – 40 лет..... 154

LECTIONS

N.P.Krasavina, S.S.Tseluyko, A.A.Zubov.
Importance of apoptosis and extrusion for preserving the structure of the airway epithelium

ANNIVERSARIES

L.G.Manakov. The Federal State Budgetary Scientific Institution “Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration” is 40 years old

УДК 616.25-006.444(.001.33):616-037.756.8

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-8-20

К ВОПРОСУ РЕФОРМИРОВАНИЯ КЛАССИФИКАЦИИ ТОРАКАЛЬНОГО САРКОИДОЗА

А.В.Леншин, Е.А.Игнатьева, А.В.Ильин, Ю.М.Перельман

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

РЕЗЮМЕ. С начала 50-х годов прошлого столетия были предложены многочисленные классификации саркоидоза, которые в той или иной мере удовлетворяли специалистов на определенных этапах развития медицинских технологий. В настоящее время саркоидоз органов дыхания на основании результатов рентгенологического исследования грудной клетки разделяют на пять стадий (от 0 до IV). Активное внедрение в клиническую практику компьютерной томографии и ее более усовершенствованного варианта – низкодозной мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) – позволяет осуществлять эффективную диагностику саркоидоза, в том числе и в амбулаторной практике, а также при выполнении активного скрининга и при динамическом наблюдении за течением заболевания. На основе проведенных исследований обсуждается диссонанс между прогрессом в технологиях (от рентгенограммы до МСКТ) и стагнацией основных положений классификации саркоидоза, что настоятельно требует ее реформирования. Во-первых, резко возросла категория больных с сочетанным поражением внутригрудных лимфоузлов (ВГЛУ) и паренхимы (стадия II), что отражает возросший технологический уровень лучевой диагностики. Вследствие этого уменьшились в процентном отношении стадии с изолированным поражением лимфоузлов (стадия I) и изолированной диссеминацией паренхимы (стадия III). Классификация, основанная на данных МСКТ, позволяет более точно определить степень выраженности заболевания. Это имеет терапевтическую и прогностическую важность, так как большинство пациентов со стадией I, как правило, не нуждаются в лечении, в то время как симптоматическая стадия II требует гормональной терапии. Следует также учитывать и возможность спонтанной ремиссии, которая наблюдается чаще в стадии I. Основной вывод заключается в том, что на современном этапе принцип стадийности в классификации саркоидоза уже не может удовлетворять реалиям современной клиники. Правильнее выделять клинко-рентгенологические формы саркоидоза: саркоидоз ВГЛУ, саркоидоз ВГЛУ и лёгких, саркоидоз лёгких, а также саркоидоз органов дыхания, комбинированный с единичным поражением других органов

Ключевые слова: саркоидоз, торакальный саркоидоз, классификация, диагностика, рентгенография, компьютерная томография, мультиспиральная компьютерная томография.

TO THE QUESTION OF REFORMING THE CLASSIFICATION OF THORACIC SARCOIDOSIS

A.V.Lenshin, E.A.Ignat'eva, A.V.Il'in, J.M.Perelman

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

SUMMARY. Since the beginning of the 50s of the last century, numerous classifications of sarcoidosis have been proposed, which to one degree or another satisfied specialists at certain stages of the development of medical technologies. Currently, sarcoidosis of the respiratory system is divided into five stages (from 0 to IV) based on the results of chest X-ray examination. Active introduction into clinical practice of computed tomography and its more advanced version – low-dose multislice computed tomography (MSCT) – allows to carry out an effective diagnosis of sarcoidosis, including in

Контактная информация

Анатолий Васильевич Леншин, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22; E-mail: lenshin42@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Anatoliy V. Lenshin, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Leading Staff Scientist, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: lenshin42@mail.ru

Для цитирования:

Леншин А.В., Игнатьева Е.А., Ильин А.В., Перельман Ю.М. К вопросу реформирования классификации торакального саркоидоза // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып. 79. С. 8–20. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-8-20

For citation:

Lenshin A.V., Ignat'eva E.A., Il'in A.V., Perelman J.M. To the question of reforming the classification of thoracic sarcoidosis. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (79):8–20 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-8-20

outpatient practice, as well as when performing active screening and dynamic monitoring of the course of the disease. On the basis of the studies which were carried out, the dissonance between the progress in technology (from X-ray pattern to MSCT) and the stagnation of the conceptual issues of the classification of sarcoidosis is discussed, which urgently requires its reforming. Firstly, the category of patients with concomitant lesions of the intrathoracic lymph nodes (ITLN) and parenchyma (stage II) has sharply increased, which reflects the increased technological level of radiological diagnostics. As a result, the percentage of stages with isolated lymph node involvement (stage I) and isolated dissemination of the parenchyma (stage III) decreased. The classification based on MSCT data allows to more accurately determine the severity of the disease. This is of therapeutic and prognostic importance, since most patients of stage I generally do not need treatment, while symptomatic stage II requires hormone therapy. One should also take into account the possibility of spontaneous remission, which is observed more often in stage I. The main conclusion is that at present day the principle of staging in the classification of sarcoidosis can no longer satisfy the realities of modern clinics. It is more correct to single out the clinical and radiological forms of sarcoidosis: sarcoidosis of the ITLN, sarcoidosis of the ITLN and lungs, sarcoidosis of the lungs, as well as sarcoidosis of the respiratory system, combined with a single lesion of other organs.

Key words: sarcoidosis, thoracic sarcoidosis, classification, diagnosis, radiography, computed tomography, multispiral computed tomography.

Формирование классификаций саркоидоза в историческом аспекте

На разных этапах изучения и формирования этиопатогенетических концепций саркоидоза были предложены и востребованы в клинической практике разнообразные классификации этого заболевания. Широкое признание в пятидесятые-шестидесятые годы прошлого столетия получила классификация К. Wurm [1, 2]. При всех достоинствах, которые обеспечили ее популярность, следует отметить, что данная классификация учитывала только рентгенологические легочные и медиастинальные изменения, но не отражала многие клинические аспекты не только легочного саркоидоза, но и внелегочных его локализаций.

Классификация К. Wurm предусматривала деление саркоидоза на 3 стадии с подстадиями, акцентируя внимание на таких рентгенологических признаках, как локализация, распространенность, величина очаговых изменений в легких и наличие бронхопупмональной и медиастинальной лимфаденопатии:

- 1 стадия – лимфаденопатия средостения;
- 2 стадия – очаговые затемнения в легочной ткани, нередко на фоне усиленного легочного рисунка, увеличение размеров лимфатических узлов;
 - 2a – усиление легочного рисунка и сетчатая его деформация;
 - 2b – распространенные двусторонние мелкоочаговые изменения в легких;
 - 2c – распространенные двусторонние среднеочаговые изменения в легких;
 - 2d – распространенные двусторонние крупноочаговые изменения в легких;
- 3 стадия – распространенный интерстициальный фиброз легочной ткани.

По мере накопления опыта клинико-рентгенологических динамических наблюдений за больными саркоидозом классификация перестала удовлетворять требованиям научных сотрудников и практикующих специалистов, и сам автор в дальнейшем подверг ее пересмотру [1].

Помимо классификации, предложенной К. Wurm, в

пятидесятые-семидесятые годы прошлого века получила распространение классификация J.G.Scadding [3], которая выделяла 5 стадий заболевания и также учитывала преимущественно рентгенологические признаки:

- 0 стадия – нормальная рентгенограмма грудной клетки;
- I стадия – увеличение внутригрудных лимфоузлов (ВГЛУ);
- II стадия – ВГЛУ и затемнения в легочной паренхиме;
- III стадия – легочные затемнения без признаков внутригрудной лимфаденопатии;
- IV стадия – фиброз легких.

Были предприняты попытки создания комплексных клинико-рентгенологических классификаций с отражением локализации саркоидных изменений, их активности, прогноза спонтанной ремиссии, развития осложнений и формирования остаточных изменений. Специалисты Центрального научно-исследовательского института туберкулеза РАМН рекомендовали отказаться от стадийности заболевания. Они отмечали, что может не происходить перехода одной формы (стадии) саркоидоза в другую, а различные стадии грудного саркоидоза не имеют закономерных клинических различий, и не они определяют характер прогрессирования заболевания. Основные положения классификации изложены в трех монографиях, в которых авторы предлагали выделять 3 основных группы саркоидоза: саркоидоз органов дыхания; саркоидоз других органов; генерализованный саркоидоз [4–6]. Отдельно предложена следующая клинико-рентгенологическая классификация саркоидоза органов дыхания:

Классификация саркоидоза органов дыхания (по А.Г.Хоменко) [6]:

А. Основные клинико-рентгенологические формы саркоидоза:

- 1) ВГЛУ;
- 2) легких и ВГЛУ;
- 3) легких;
- 4) органов дыхания, комбинированный с повреждением других органов;

5) генерализованный с поражением органов дыхания.

Б. Характеристика течения заболевания:

- фазы: активная и регрессии;
- характер течения: abortивный, замедленный, прогрессирующий, хронический;
- осложнения: стеноз бронха, гипопневматоз, ателектаз, дыхательная недостаточность, сердечная недостаточность и др.

В. Остаточные изменения:

- пневмосклероз;
- эмфизема;
- адгезивный плеврит;
- фиброз корней легких (без кальцификации, с кальцификацией ВГЛУ).

Данная классификация соответствовала уровню развития медицины того времени и удовлетворяла потребностям практического здравоохранения. Позднее, однако, сами сотрудники ЦНИИТ РАМН признали, что темпы развития медицинских технологий диктуют необходимость создания более совершенной классификации. В последующие годы предложены новые модификации классификаций саркоидоза, но большинство из них отражало только те или иные, наиболее значимые (по мнению их создателей), аспекты течения саркоидоза или его клинико-рентгенологических проявлений.

А.И.Шехтер и соавт. [7] проанализировали результаты обследования 167 больных саркоидозом. В основу легли данные компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, которая проводилась по разработанному авторами алгоритму с дополнительным сканированием в экспираторную фазу дыхания. По результатам инспираторно-экспираторных КТ-исследований в сопоставлении с клинико-лабораторными и морфологическими данными авторы отказались в своей практической работе от использования понятия стадийности торакального саркоидоза. Ими выделены четыре варианта рентгенологических проявлений: медиастинальный (внутригрудная аденопатия) – 31,1%; диссеминированный (очаговый) – 43,7%; паренхиматозный (инфильтративный) – 15,0%; интерстициальный (ретикулярный) – 10,2%.

В 1999 г. мировым медицинским сообществом предложено международное соглашение по саркоидозу [8]. Это единый документ Американского торакального общества (ATS), Европейского респираторного общества (ERS) и Всемирной ассоциации саркоидоза и других гранулематозных нарушений (WASOG). Согласно данным рекомендациям, саркоидоз органов грудной клетки разделяют на 5 стадий (от 0 до 4), используя методику рентгенологической классификации, предложенную в 1960 году К. Wurm [1], в модификации J.G.Scadding [3]. В основу классификации положены преимущественно данные рентгенографического метода (обзорная рентгенограмма в задне-передней проекции), а рентгеновская КТ и сканирование лёгких с

⁶⁷Ga выполнялись далеко не всегда и только при редких, атипичных формах саркоидоза. На момент принятия соглашения стадийность процесса оставалась открытым вопросом, но не было причин менять подход, поскольку КТ и сканирование с галлием показаны далеко не всем больным [8]. Авторы констатировали, что рентгенограмма органов грудной клетки, наряду с возможностью выявления бессимптомных форм саркоидоза, зачастую не позволяет надёжно различать активное воспаление и фиброз.

Последовательно, в 2014 и 2016 гг. опубликованы «Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению саркоидоза» (ФКРС) [9, 10], в которых отражены основные этапы совершенствования методов диагностики и лечения этого заболевания. Акцентируется, что КТ высокого разрешения и мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) существенно расширяют возможности визуализации типичных и атипичных форм саркоидоза. В 2019 г. опубликован проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению саркоидоза, разработанный группой экспертов пульмонологов, терапевтов, педиатров, бронхологов, рентгенологов и морфологов, который впервые был одобрен тремя научными сообществами России: Российским респираторным обществом, Общероссийским педиатрическим респираторным обществом и Российским научным медицинским обществом терапевтов [11, 12].

Согласно действующей Международной классификации болезней (МКБ-10), саркоидоз имеет код D86 и относится к болезням крови, кроветворных органов и отдельным нарушениям, вовлекающим иммунный механизм:

D86 – саркоидоз:

- D86.0 – саркоидоз легких;
- D86.1 – саркоидоз лимфатических узлов;
- D86.2 – саркоидоз легких с саркоидозом лимфатических узлов;
- D86.3 – саркоидоз кожи;
- D86.8 – саркоидоз других уточненных и комбинированных локализаций:
 - иридоциклит при саркоидозе +(H22.1);
 - множественные параличи черепных нервов при саркоидозе +(G53.2);
 - саркоидозная(ый): артропатия +(M14.8), миокардит +(I41.8), миозит +(M63.3);
- D86.9 – саркоидоз неуточненный.

В таблице 1 продемонстрированы среднестатистические показатели частоты поражения, в зависимости от стадии грудного саркоидоза в различных категориях: №1 (ATS/ERS/WASOG), №2 (ФКРС) и №3 (авторское исследование [13]).

Обращает на себя внимание, что статистические показатели стадийного распределения выявленных нами больных саркоидозом значительно отличаются от показателей ATS/ERS/WASOG и ФКРС, что требует профессиональных разъяснений и доказательного обоснования. Они отличаются, прежде всего, методоло-

гией. Показатели стадийного распределения саркоидоза в категориях №1 и №2 – это общенациональные, обобщенные результаты, включающие в себя обследования, выполненные в различных клиниках, на различного класса аппаратуре и специалистами различной профессиональной подготовки. В наших наблюдениях в когорте из 490 больных саркоидозом проводилось

только однотипное высокотехнологичное МСКТ-исследование одними и теми же специалистами высшей квалификационной категории, занимающимися проблемами лучевой диагностики в пульмонологии. Это позволяет утверждать, что данные показатели наиболее реалистичны и достоверны.

Таблица 1

Статистические показатели частоты поражения в каждой из стадий грудного саркоидоза [13]

Стадия	Рентгенологическая картина	Категория №1	Категория №2	Категория №3
		ATS/ERS/WASOG (1999)	ФКРС (2014, 2016)	Авторские исследования (2020)
0	Нет изменений на рентгенограмме органов грудной клетки	5%	5%	1%
I	Увеличение ВГЛУ, изменений в лёгочной ткани нет	50%	50%	6%
II	Увеличение ВЛУ, изменения лёгочной ткани	30%	30%	79%
III	Изменения легочной ткани без увеличения ВГЛУ	15%	15%	7%
IV	Необратимый фиброз легких	20%	20%	7%

Характерно, что доминирующие позиции по объему (50%) в категориях №1 и №2 занимает I стадия саркоидоза (увеличение ВГЛУ без гранулематозных очагов), что противоречит патоморфологическому определению заболевания, состоящему в том, что гранулёмы, в том числе и в паренхиме легких – это системобразующие структуры саркоидозного воспаления. Объяснением может служить информация от ATS/ERS/WASOG [8]: «Несмотря на то, что на рентгенограммах легких не визуализируются диссеминации и инфильтративные изменения, при биопсии лёгких можно обнаружить гранулёмы, расположенные в паренхиме». Значит, можно констатировать, что имеет место гиподиагностика паренхиматозных, в первую очередь, микродиссеминированных изменений при торакальном саркоидозе, обусловленная технологическими ограничениями. Это же положение характерно и для диагностики лимфаденопатии: увеличение ВГЛУ при саркоидозе на обычной рентгенограмме встречается в 50-80%, хотя морфологические изменения в лимфоузлах при саркоидозе обнаруживаются практически в 100% случаев [14].

Проблема может быть решена, если вместо рентгенографии выполнять МСКТ, при которой, помимо традиционных аксиальных проекций, использовать возможности постпроцессинговой обработки изображений, в частности применять программный продукт в базовой комплектации современных МСКТ, например, проекцию максимальной интенсивности (Maximum Intensity Projection) в позитивном изображении (InvMIP).

Обнаруженное нами значительное возрастание (до 79%) удельного веса пациентов со II стадией саркоидоза

объясняется тем, что современные МСКТ-технологии позволяют выявлять лучше, а значит и в большем количестве мельчайшие гранулематозные очаги в паренхиме легких и визуализировать структуру ВГЛУ.

И.Ю.Визель и соавт. [15] констатируют, что, начиная с 2010 г. в Республике Татарстан увеличилась доля больных со II стадией саркоидоза. Так в 2010 г. эти больные составляли 39,4%, а в 2014 г. – 67,6%, что наиболее вероятно, по мнению авторов, можно связать с существенным увеличением доли КТ на этапе первичной диагностики.

Для подтверждения приоритетности II стадии саркоидоза мы сравнили среднестатистические показатели стадийного распределения больных саркоидозом, используя доступную нам информацию в публикациях (n=14) разных лет (2005-2018 гг.) отечественных и зарубежных специалистов (табл. 2). Наиболее часто (53%) наблюдается сочетанное поражение паренхимы легких и ВГЛУ (стадия II), значительно реже (30,2%) – лимфаденопатия без легочных поражений (стадия I) и еще реже (10,8%) – паренхиматозные поражения без ВГЛУ (стадия III).

При этом показатели стадийного распределения больных саркоидозом у различных авторов существенно разнятся. Например, в стадии I – от 10,6% [18] до 62,1% [19], а в стадии II – от 19,8% [25] до 75,3% [18]. Это еще раз подчеркивает, что показатели стадийного распределения саркоидоза во многом зависят от технологичности рентгеновского исследования (разные возможности рентгенограммы или КТ высокого разрешения), а также от профессиональной подготовки специалистов.

Таблица 2

Показатели частоты встречаемости стадий грудного саркоидоза, по данным различных авторов

Авторы	Стадии заболевания (встречаемость), в %				
	0	I	II	III	IV
Д.Н.Лепихина, А.И.Шехтер (2005) [16]		34,7	52,6	8	4,7
Е.Н.Алексо и соавт. (2007) [17]		30	65	5	3
Д.В.Петров и соавт.(2010) [18]		10,6	75,3	9,3	4,8
И.Ю.Визель и соавт. (2010) [19]	0,2	62,1	31,5	6,1	0,1
О.П.Баранова и соавт. (2011) [20]	1,8	27,7	43,0	20,7	6,8
И.Ю.Визель и соавт. (2014) [21]		37,3	56,6	6	0,1
И.Ю.Визель и соавт. (2015) [22]	0,7	47,2	42,0	9,4	0,7
И.Ю.Визель и соавт. (2015) [23]	3,9	16,4	65,3	13,2	1,3
И.Ю.Визель и соавт. (2018) [15]		25,4	66,8	7,3	0,9
V.Lemos-Silva et al. (2011) [24]	15	19	43	20	3
G.S.Fernández et al. (2011) [25]	7,5	59,3	19,8	10	3,4
M.Doubková et al. (2012) [26]	3,5	34	49,5	11	2
P.K.Dhagat et al. (2012) [27]		12,5	60	20	7,5
H.S.Akten et al. (2018) [28]		19,3	72,3	6,0	2,4
Среднестатистические показатели	3,5	30,2	53	10,8	2,5

Представленная информация может иметь большое практическое применение в дифференциальной диагностике торакального саркоидоза. Например, в ситуации, когда выявлена медиастинальная лимфаденопатия, а это могут быть многочисленные заболевания лимфоидного аппарата, необходимо проводить тщательный поиск возможных гранулематозных очагов в легочной паренхиме с использованием в полном объеме базовых программ постпроцессинговой обработки изображений. При визуализации даже единичных мелких, низкой интенсивности гранулематозных очагов значительно повышается вероятность возникновения саркоидоза. Аналогичная ситуация возникает и с паттерном диссеминации, когда, в случае выявления увеличенных ВГЛУ, особенно бронхопульмональной группы, вероятность саркоидоза значительно повышается.

Для выявления саркоидоза до сих пор не разработано надежной методики, и диагностирование основывается только на профессионализме лечащего врача, дополнительных анализах и методах исследования и исключения прочих заболеваний. Саркоидоз – болезнь исключения. Единственное условие эффективной диагностики данного заболевания, по нашему мнению, заключается в том, что каждому из методов лучевой диагностики отводится своя, особая роль, наиболее приемлемая в конкретной ситуации. Она заключается в том, что метод рентгенографии (в последние годы

преимущественно цифровой) используется только для первичного (активный или пассивный скрининг) выявления больных саркоидозом, а для экспертной диагностики и динамического наблюдения данной категории больных методом выбора является низкодозовая МСКТ с ее широкими технологическими возможностями. Неотъемлемой составляющей МСКТ служит обширный пакет программного обеспечения, позволяющий проводить весь спектр КТ-исследований с оптимальными параметрами, осуществлять постпроцессинговую обработку и анализ КТ-изображений.

Существует и альтернативная точка зрения P.Spaгноlo et al. [29], которая по нашему мнению глубоко ошибочна (цит.): «В типичных случаях, рентгенографии грудной клетки может быть достаточно для установления диагноза саркоидоза с небольшим запасом ошибки, и КТ не является необходимым методом, т.к. считается нетипичным и незнакомым для большинства радиологов». Наша цель – предоставить максимально доступную информацию по оптимизации лучевой диагностики саркоидоза не только специалистам рентгенологам, но и клиницистам различного профиля.

В качестве примера успешной визуализации ограниченных, трудно распознаваемых гранулематозных очагов в паренхиме легких и переформатирования рентгенологического заключения о наличии саркоидоза из стадии I в стадию II приводим одно из наших наблюдений (рис. 1).

Пациент Е., 48 лет, направлен на консультацию с диагнозом медиастинальная форма саркоидоза (саркоидоз I стадии). (А) – рентгенограмма в коронарной проекции; (Б, В, Г, Д, Е) – различные реконструкции МСКТ. На рентгенограмме (А), при МСКТ с мультипланарным реформированием (МПР) в коронарной проекции (Б), 3D-реконструкции в коронарной проекции (В) и аксиальной проекции (Г) определяются крупные, с конгломератным воссоединением, бронхопульмональные (преимущественно) и медиастинальные лимфоузлы, по форме и структуре характерные для

саркоидоза. Гранулематозных изменений в паренхиме легких на этих кадрах не зарегистрировано. При выполнении при постпроцессинге в реформировании InvMPR в аксиальной (Д) и в коронарной (Е) проекциях, преимущественно в левом легком визуализируются единичные мелкоочаговые (1-3 мм) гранулематозные уплотнения (кольцевые метки), которые не определяются при рентгенографии и традиционном КТ-исследовании. Заключение: саркоидоз легких и внутригрудных лимфоузлов (саркоидоз II стадии).

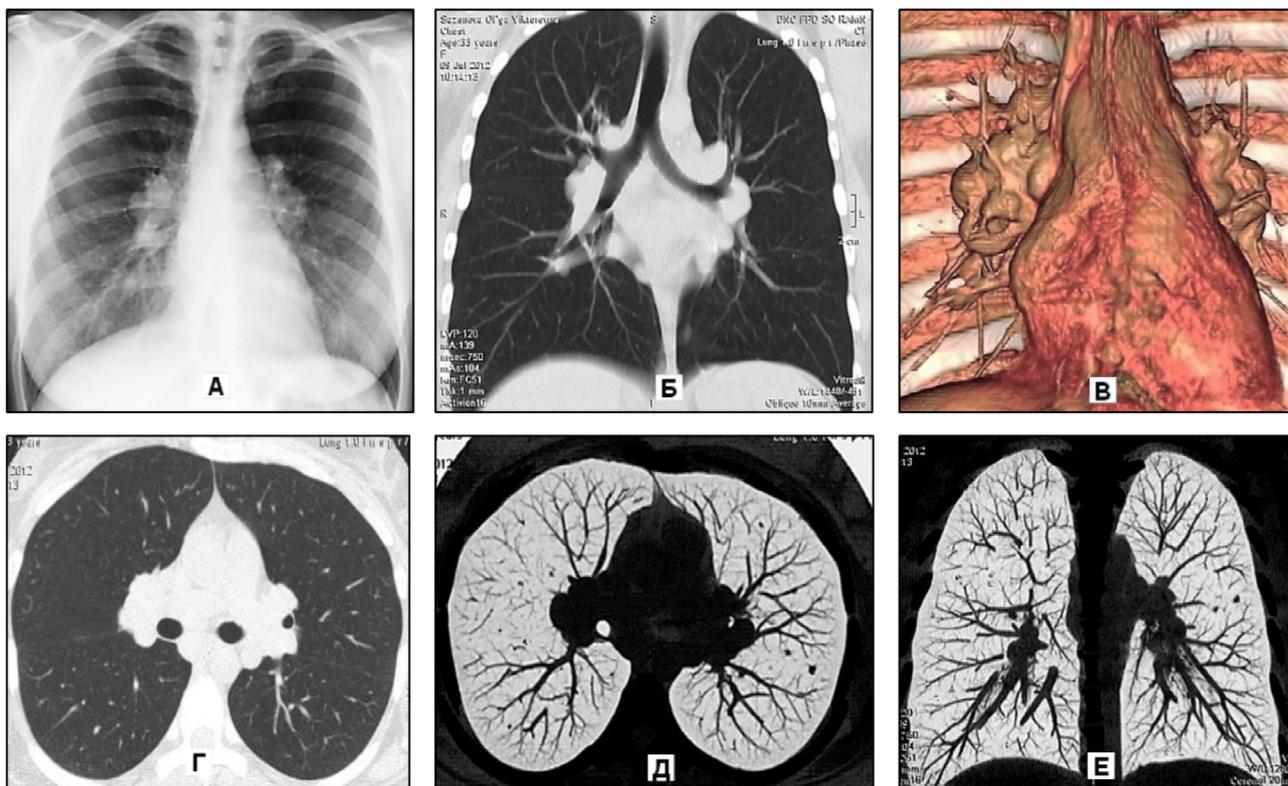


Рис. 1. Рентгенография и МСКТ больного Е., 48 лет. (А) – рентгенограмма органов грудной клетки в коронарной проекции – увеличение, преимущественно бронхопульмональных ВГЛУ. Б – МПР в коронарной проекции, трахеальный срез – увеличение ВГЛУ. В – 3D-реконструкция, коронарная проекция – увеличение ВГЛУ. Г – аксиальный срез на уровне бифуркации, режим легочного окна – увеличение ВГЛУ. Д – аксиальный срез, режим InvMPR – увеличение ВГЛУ и очаговые гранулематозные уплотнения в легочной ткани (кольцевая метка). Е – МПР в коронарной проекции, режим InvMPR – очаговые гранулематозные уплотнения в легочной ткани (кольцевая метка).

Анализируя данное наблюдение с презентацией серии различных форматов (реконструкций), следует подчеркнуть, что каждый фрагмент несет определенную, весомую долю необходимой информации для постановки клинического диагноза. Распечатка на одном листе бумажного носителя всей серии весьма удобна для интерпретации выявленных изменений, а в сочетании с текстовой информацией в протоколе МСКТ-исследования делает ее доступной для клинициста любой специальности, даже только начинающего свою практику и в том числе в амбулаторно-поликлинических условиях.

Примером уверенной диагностики скрытых для обычных рентгенологических и КТ-исследований мел-

ких гранулематозных поражений паренхимы легких и малой величины ВГЛУ может служить следующее клинико-рентгенологическое наблюдение, объясняющее более высокое процентное распределение больных со второй стадией саркоидоза в наших исследованиях.

Больная Г., 61 год, обнаружила у себя на лице в подглазничной области слева очаговое пигментное уплотнение, возможно меланому. В онкодиспансере было произведено его широкое иссечение. Гистологическое заключение: иммуноморфологические характеристики опухолевых клеток, которые с учетом патоморфологии процесса соответствуют экстранодальной В-клеточной лимфоме, полностью не исключается саркоидоз кожи. Поставлена задача с помощью МСКТ изучить

состояние легочной ткани и средостения. Выявлены полисегментарные мелкоочаговые гранулематозные уплотнения в паренхиме легких и медиастинальная лимфаденопатия, характерные для саркоидоза.

На рисунке 2 представлена презентация рентгенологического и МСКТ-исследования: (А) – рентгенограмма органов грудной клетки в коронарной проекции; (Б, В, Г, Д, Е) – МСКТ-исследование: (Б) – базовый аксиальный срез – патологических изменений не выявлено; (В) – реконструкция InvMIP, аксиальный срез – зарегистрированы сгруппированные полисегментарные

мелкие гранулематозные очаги (кольцевые метки); (Г) – МПР в коронарной проекции – патологических изменений не выявлено; (Д) – 3D-реконструкция в правой косой проекции – визуализируются увеличенные медиастинальные лимфоузлы (стрелка); (Е) – 3D-реконструкция в левой косой проекции – визуализируются незначительно увеличенные медиастинальные лимфоузлы. (Ж) – фото пациентки с саркоидным поражением кожи лица. Заключение: полиорганный саркоидоз, с поражением паренхимы легких, медиастинальных лимфоузлов, кожи лица.

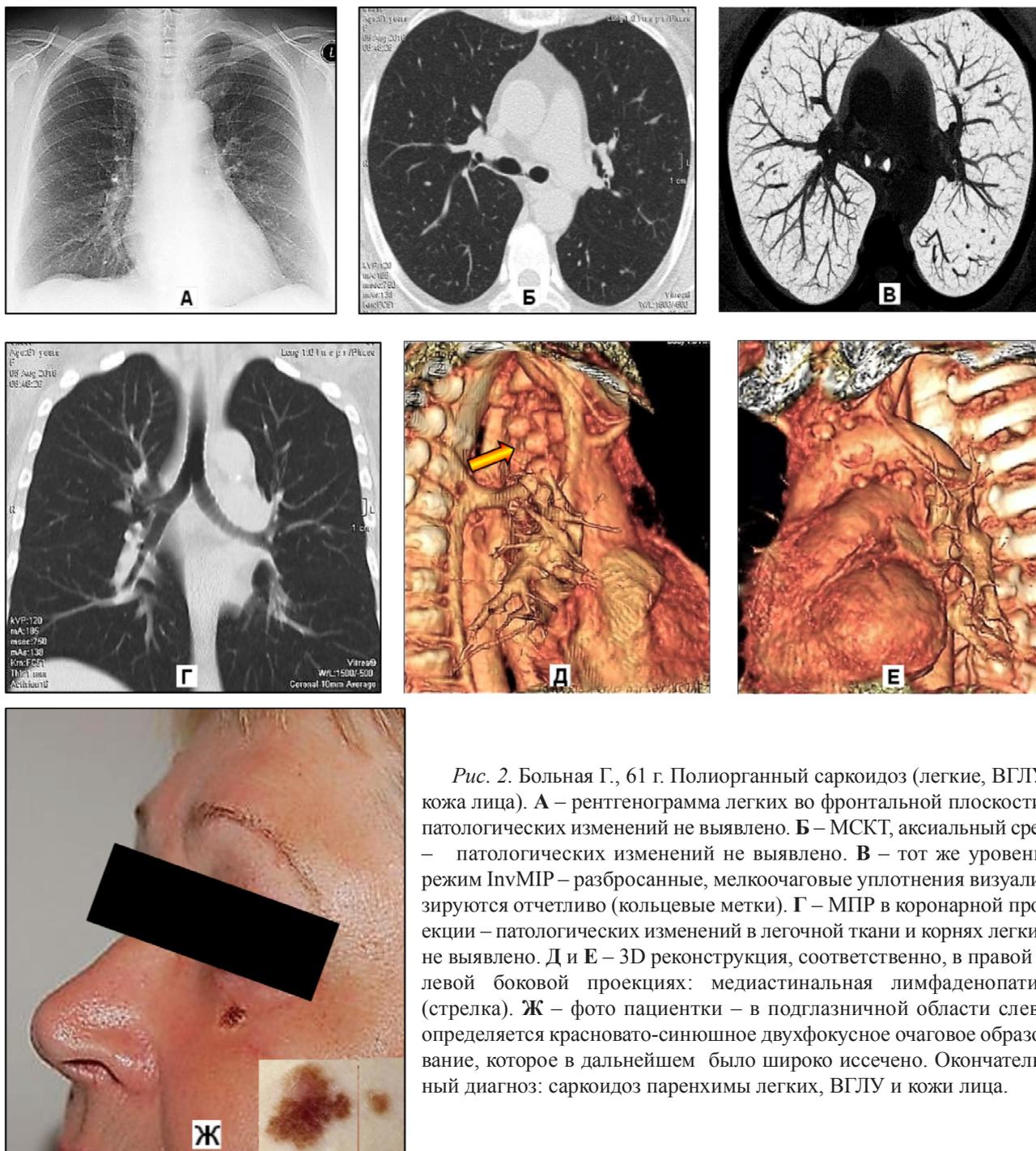


Рис. 2. Больная Г., 61 г. Полиорганный саркоидоз (легкие, ВГЛУ, кожа лица). А – рентгенограмма легких во фронтальной плоскости: патологических изменений не выявлено. Б – МСКТ, аксиальный срез – патологических изменений не выявлено. В – тот же уровень, режим InvMIP – разбросанные, мелкоочаговые уплотнения визуализируются отчетливо (кольцевые метки). Г – МПР в коронарной проекции – патологических изменений в легочной ткани и корнях легких не выявлено. Д и Е – 3D реконструкция, соответственно, в правой и левой боковой проекциях: медиастинальная лимфаденопатия (стрелка). Ж – фото пациентки – в подглазничной области слева определяется красновато-синюшное двухфокусное очаговое образование, которое в дальнейшем было широко иссечено. Окончательный диагноз: саркоидоз паренхимы легких, ВГЛУ и кожи лица.

Анализируя данное наблюдение, можно выделить следующий момент: по результатам биопсии было двойственное и неуверенное заключение (экстранодальная В-клеточная лимфома, либо саркоидоз кожи лица), и результаты МСКТ создали условия для более уверенной диагностики полиорганного саркоидоза. Необходимо обратить внимание на кадры (Д и Е), иллюстрирующие возможность 3D-реконструкции (объемного рендеринга) в экспертной диагностике лимфаденопатии. Такие постпроцессинговые реконструкции исходных КТ-изображений как «проекция максимальной интенсивности» и «объемный рендеринг» мы используем в повседневной практике МСКТ-исследований практически у всех больных саркоидозом.

В последние годы все чаще поднимается вопрос о коррекции и необходимости изменений существующих классификаций саркоидоза. С.А.Терпигорев и соавт. [30] подчеркивают трудности создания единой классификации, которая отображала бы многообразие клинических вариантов саркоидоза, рентгенологических изменений, универсальных критериев активности и прогноза болезни, а также общепринятых показателей. Авторы разработали свой вариант классификации, в которой предлагается, так же как и в классификации А.Г.Хоменко, А.В.Александровой [5], отказаться от стадийности вариантов саркоидоза. По их мнению, стадии саркоидоза, определяемые по данным рентгенологических исследований, удобны для практикующего врача, так как в этом случае более детально отражаются особенности (варианты) течения заболевания, которые, однако, могут не коррелировать с клиническими и функциональными параметрами дыхания. Кроме того подчеркивается, что при морфологическом исследовании у ряда пациентов с I стадией заболевания могут выявляться гранулематозные изменения, которые не визуализировались на предварительных этапах при рентгенологическом исследовании, включавшем КТ. Это дает основание констатировать, что в ряде случаев имеется вероятность ограниченной чувствительности рентгенологического метода в определении распространенности и степени тяжести саркоидоза. При формулировке диагноза предлагается перечислять органы или системы органов, в которых обнаружены признаки саркоидоза (например, саркоидоз легких, ВГЛУ, глаз, кожи и т.д.), и указать имеющиеся признаки осложненного течения болезни (к примеру, развитие легочного фиброза, недостаточности функции внешнего дыхания и т.д.).

Классификация саркоидоза (по С.А.Терпигореву и соавт. [30]).

1. Локализация (перечисляются органы и системы, поражение которых было диагностировано в процессе обследования).

2. Активность:

• 0 степень (бессимптомное течение, отсутствие лабораторных признаков воспаления);

• 1 степень (выставляется при обнаружении клинико-лабораторных признаков воспалительной активности заболевания; при наличии полной клинической картины, вместо определения стадии, возможно правильней констатировать «синдром Лефгрена», «синдром Хеерфорда», при редуцированных синдромах возможно использование термина «с неспецифическими проявлениями активности»).

3. Течение: стабильное (отсутствие динамики течения заболевания в ходе наблюдения), прогрессирующее, регрессирующее (при наличии динамики симптомов болезни).

4. Осложнения: функциональная недостаточность (например, респираторная, кардиальная и т.п.) и/или выявленные стойкие структурные изменения ткани (легочный фиброз, кальцинаты лимфоузлов, костные кисты и т.п.).

В Федеральных согласительных клинических рекомендациях [11] рекомендуется постановку диагноза осуществлять следующим образом:

5. Указывается локализация (перечисляют органы и системы, поражение которых было диагностировано в процессе обследования). При легочной локализации указывают рентгенологическую стадию 0–IV (по J.G.Scadding [3]).

6. Активность: 0 степень (неактивный) – бессимптомное течение, отсутствие лабораторных признаков воспаления; 1 степень (активный) – наличие клинико-лабораторных признаков воспаления, при наличии полной клинической картины вместо активности могут быть указаны «синдром Лефгрена» или «синдром Хеерфорда–Вальденстрема».

7. Течение: стабильное, прогрессирующее, регрессирующее, обострение, рецидив.

8. Осложнения: функциональная недостаточность (указывается пораженный орган) и/или стойкие структурные изменения (фиброз, кальцинация, кисты и т.п.)

Мы солидарны с точкой зрения ряда авторов [5, 7, 30], которые в своих классификациях предлагают отказаться от определения стадийности саркоидоза. Это продиктовано тем, что саркоидоз, как известно, является системным (полиорганным) заболеванием, при котором установить те или иные стадии не представляется возможным. Что же касается конкретно торакального саркоидоза и его стадийности, определяемой на основе рентгенологических данных, то и здесь возникает немало вопросов, требующих своего разрешения.

Рентгеновские методы исследования с момента их изобретения и внедрения в широкую медицинскую практику заняли ведущие позиции в диагностике патологии органов грудной полости. С появлением в 1974 г. рентгеновской КТ информативность рентгенологических методов обследования значительно возросла. Разработка современной многосрезовой (мультиспиральной) КТ вывела лучевую диагностику на принципиально новый диагностический уровень. МСКТ не

только повышает пространственное разрешение, но благодаря специально разработанным алгоритмам реконструкции позволяет значительно улучшить качество получаемого изображения. Современная МСКТ по своей информативности приблизилась к информативности патогистологического исследования, и отпала необходимость проведения многих инвазивных методов лучевой диагностики (ангиографии, бронхографии и др.), улучшилось качество и детализация получаемых

результатов. Стало возможным исследовать более мелкие структуры, в частности, легочной ткани и средостения. Это помогает избежать многих диагностических ошибок, особенно при наличии мелкоочаговых (гранулематозных) уплотнений до 1-2 мм и даже меньше. Трехмерная визуализация приближает исследователя к естественному восприятию анатомических и патоморфологических образований, их пространственного взаимодействия.

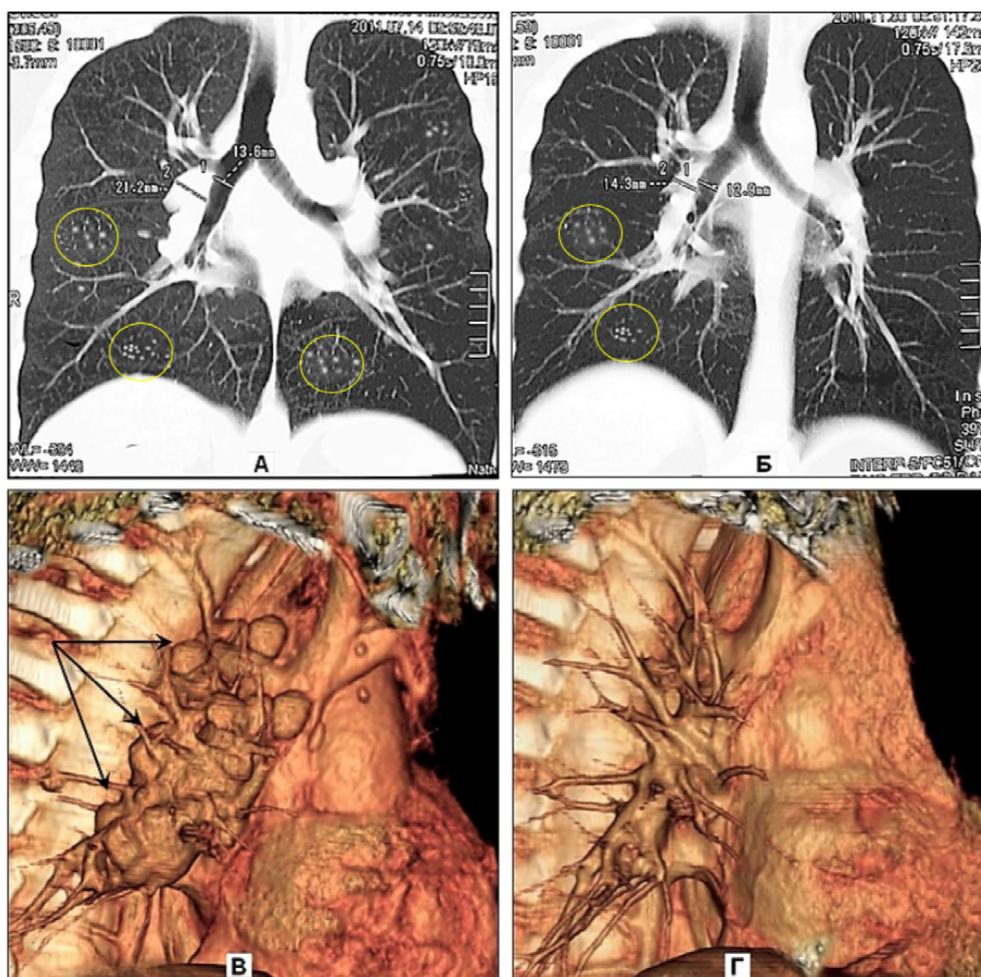


Рис. 3. Больная У. 55 лет. Саркоидоз паренхимы легких и лимфаденопатия. МСКТ в динамике. Левый ряд (А и В) – первое исследование до лечения; правый ряд (Б и Г) – повторное исследование через 4 мес. после курса глюкокортикостероидной терапии. (А и Б) – МПР в коронарной плоскости в динамике; (В и Г) – объемный рендеринг в правой косой проекции в динамике.

Учитывая вышеизложенное, вполне обосновано стремление внести определенную коррекцию в некоторых существующих и, в какой-то мере, парадоксальных параметрах рентгенологической классификации саркоидоза. Это с полным основанием относится и к определению рентгенологической III стадии заболевания (легочные изменения без лимфаденопатии). Парадокс заключается в том, в стадии III, по логике, предусматривается дальнейшее прогрессирование заболевания после стадии II, а в реальности регистрируется улучшение рентгенологической картины с меньшим количеством патоморфологических форми-

рований (без ВГЛУ). Возникает закономерный вопрос, а какова причина их отсутствия в «прогрессирующей» стадии заболевания? Если отсутствие лимфоузлов в этой стадии обусловлено, например, редукцией ВГЛУ в результате адекватной терапии или спонтанной регрессии, то это можно рассматривать как положительный фактор, что не согласуется с порядковым номером прогрессирующей стадии III.

Необходимо рассмотреть еще один аспект, требующий своего разъяснения. В документах ATS/ERS/WASOG и ФКРС удельное распределение стадии III составило 15%, в объединенных среднеста-

тистических показателях (по литературным данным) существенно меньше – 10,8%, а в показателях наших собственных исследований уменьшение составило более чем в два раза – 7% (табл. 2). Это, с определенной вероятностью, можно объяснить тем, что с применением более совершенных рентгенологических технологий, позволяющих значительно лучше визуализировать ВГЛУ, существенная часть больных с «дополнительно» выявленными ВГЛУ регистрировалась нами не в III, а во II стадии.

Для иллюстрации трансформации этапов стадийности торакального саркоидоза при динамическом наблюдении через 4 мес. после проведенного курса глюкокортикостероидной терапии, приводим одно из наших наблюдений (рис. 3).

Больная У., 55 лет. Динамика МСКТ изменений верифицированного саркоидоза через 4 мес. после курса глюкокортикостероидной терапии. Левый столбец (А и В) – МСКТ до лечения. (А) – МПР в коронарной проекции – в различных сегментах обоих легких, больше в правом, регистрируются сгруппированные низкой интенсивности мелкие (1-2 мм) гранулематозные очаги, (В) – 3D-реконструкция в правой косо́й проекции – увеличение бронхопультмональных и частично медиастинальных лимфоузлов с признаками их конгломерации. Правый столбец (Б и Г) – МСКТ через 4 мес. после курса глюкокортикостероидной терапии. (Б) – МПР в коронарной проекции – незначительная положительная динамика, проявляющаяся частичным лизированием сгруппированных мелкоочаговых гранулематозных уплотнений. (Г) – 3D-реконструкция в левой косо́й проекции – выраженная положительная динамика, проявляющаяся полной регрессией ВГЛУ.

Изменения, представленные на рисунке 3, убедительно фиксируют парадоксальность в принятой стадийности саркоидоза. Уверенно можно констатировать, что имеет место выраженная положительная динамика патологических изменений через 4 мес. после терапии, хотя по структуре существующей классификации

левый столбец (А и В) определяет II стадию саркоидоза, а правый (Б и Г), с улучшенными паренхиматозными изменениями и без ВГЛУ – III стадию, отображающую прогрессирование заболевания.

Нашу версию оформления протокола МСКТ-заключения в данной ситуации можно представить следующим образом: «МСКТ картина характерна для торакального саркоидоза с группированными мелкоочаговыми уплотнениями паренхимы легких и увеличением бронхопультмональных и частично медиастинальных лимфоузлов. Существенная динамика в ответ на проведенный курс глюкокортикостероидной терапии с полным лизированием ВГЛУ и незначительным положительным эффектом в отношении паренхиматозных мелкоочаговых уплотнений».

Таким образом, на современном этапе принцип стадийности в классификации саркоидоза уже не может удовлетворять реалиям современной клиники. От стадийности необходимо отказываться еще и потому, что она является переменной величиной, и ее изменчивость зависит от многих причин, в первую очередь от методов диагностики, и может не коррелировать с клиническими проявлениями.

В связи с этим правильнее выделять клинко-рентгенологические формы саркоидоза: саркоидоз ВГЛУ, саркоидоз ВГЛУ и лёгких, саркоидоз лёгких, а также саркоидоз органов дыхания, комбинированный с единичным поражением других органов.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Wurm K. The significance of stage classification of sarcoidosis (Boeck's disease) // Dtsch Med. Wochenschr. 1960. Vol.85. P.1541–1548. doi: 10.1055/s-0028-1112616
2. Wurm K., Reindell H., Heilmeyer L. Der Lungenboeck im Röntgenbild. Stuttgart: Georg Thieme, 1958. 219 p.
3. Scadding J.G. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. A review of 136 cases after five years' observation // Br. Med. J. 1961. Vol.2, №5261. P.1165–1172. doi: 10.1136/bmj.2.5261.1165.
4. Саркоидоз / под ред. А.Г.Хоменко, О.Швайгера. М.: Медицина, 1982. 296 с.
5. Хоменко А.Г., Александрова А.В. Классификация саркоидоза // Проблемы туберкулеза. 1982. Т.60, №4. С.15–20.
6. Хоменко А.Г. Саркоидоз органов дыхания (диагностика и терапия) // Клиническая медицина 1983. Т.61, №12. С.129–134.
7. Шехтер А.И., Соколина И.А., Осипенко В.И. Компьютерно-томографическая характеристика саркоидоза органов дыхания // Радиология – практика. 2006. №3. С.14–20.
8. Hunninghake G.W., Costabel U., Ando M., Baughman R., Cordier J.F., du Bois R., Eklund A., Kitaichi M., Lynch J., Rizzato G., Rose C., Selroos O., Semenzato G., Sharma O.P. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 1999. Vol.16, №2. P.149–173.

9. Чучалин А.Г., Визель А.А., Илькович М.М., Авдеев С.Н., Амиров Н.Б., Баранова О.П., Борисов С.Е., Визель И.Ю., Ловачева О.В., Овсянников Н.В., Петров Д.В., Романов В.В., Самсонова М.В., Соловьева И.П., Степанян И.Э., Тюрин И.Е., Черняев А.Л., Шмелев Е.И., Шмелева Н.М. Диагностика и лечение саркоидоза. Резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций. Часть I. Классификация, этиопатогенез, клиника // Вестник современной клинической медицины. 2014. Т.7, №4. С.62–70.
10. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению саркоидоза. М.: Российское респираторное общество, 2016. 65 с.
11. Саркоидоз. Клинические рекомендации. М., 2019. URL: https://www.spulmo.ru/download/2020_klin_rek_sarkoidoz_final.pdf
12. Визель А.А., Визель И.Ю. Саркоидоз: основные положения проекта Федеральных клинических рекомендаций // Терапия. 2019. №5. С.20–26. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2019.5.20-26>
13. Леншин А.В., Перельман Ю.М., Ильин А.В., Игнатъева Е.А. Новые возможности компьютерной томографии в диагностике поражения плевры при саркоидозе // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып.77. С.17–28. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-77-17-28>
14. Abehsera M., Valeyre D., Grenier P., Jaillot H., Battesti J.P., Brauner M.W. Sarcoidosis with pulmonary fibrosis: CT patterns and correlation with pulmonary function // Am. J. Roentgenol. 2000. Vol.74, №6. P.1751–1757. doi: 10.2214/ajr.174.6.1741751
15. Визель И.Ю., Визель А.А., Шакирова Г.Р., Ганибаева Г.С. Характеристика популяции больных саркоидозом в Республике Татарстан: результаты многолетнего мониторинга // Медицинский Совет. 2018. №19. С.126–129. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-19-126-129>
16. Лепихина Д.Н., Шехтер А.И. Компьютерная томография в дифференциации саркоидоза и туберкулеза органов грудной клетки // Радиология – практика 2005. №2. С.31–39.
17. Алексо Е.Н., Вольф С.Б., Гельберг И.С. Саркоидоз: учебное пособие для студентов и врачей. Гродно, 2007. 27 с.
18. Петров Д.В., Овсянников Н.В., Мажбич С.М., Кочетов А.М. Заболеваемость и возможности диспансерного наблюдения больных саркоидозом в г. Омске // Вестник современной клинической медицины. 2010. Т.3, №4. С.29–32.
19. Визель А.А., Визель И.Ю. Современные аспекты эпидемиологии саркоидоза // Пульмонология. 2010. №6. С.104–108. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2010-6-104-108>
20. Баранова О.П., Илькович М.М., Сперанская А.А. Трудности диагностики саркоидоза органов дыхания // Практическая медицина. 2011. №3 (51). С.58–62.
21. Визель И.Ю., Шмелев Е.И., Баранова О.П., Барламов П.Н., Бородина Г.Л., Денисова О.А., Добин В.Л., Кулбаисов А.М., Купаев В.И., Листопадова М.В., Овсянников Н.В., Оськин Д.Н., Петров Д.В., Соловьев К.И., Шульженко Л.В., Визель А.А. Мультицентровой ретроспективный анализ состояния больных саркоидозом с 10-летним интервалом наблюдения // Клиническая медицина. 2014. Т.92, №6. С.28–34.
22. Визель И.Ю., Визель А.А. Характеристика регистра больных саркоидозом в республике Татарстан // Вестник современной клинической медицины. 2015. Т.8, №5. С.18–26.
23. Визель И.Ю., Визель А.А., Шаймуратов Р.И. Рентгенологические, лабораторные и функциональные параллели при внутригрудном саркоидозе // Терапевтический архив. 2015. Т.87, №3. С.48–52. doi: 10.17116/terarkh201587348-52
24. Lemos-Silva V., Araújo P.B., Lopes C., Rufino R., da Costa C.H. Epidemiological characteristics of sarcoidosis patients in the city of Rio de Janeiro, Brazil // J. Bras. Pneumol. 2011. Vol.37, №4. P.438–445. doi: 10.1590/s1806-37132011000400005
25. Fernández González S, López González R. Epidemiología, formas de presentación, estadio radiológico y métodos diagnósticos de la sarcoidosis en el área de León (2001-2008) // Rev. Clin. Esp. 2011. Vol.211, №6. P.291–297 (in Spanish). doi: 10.1016/j.rce.2011.03.001
26. Doubková M, Binková I, Skříčková J. Diagnostika, prognostické faktory a léčba sarkoidózy – retrospektivní analýza // Vnitr. Lek. 2012. Vol.58, №10. P.735–742 (in Czech).
27. Dhagat P.K., Singh S., Jain M., Singh S.N., Sharma R.K. Thoracic sarcoidosis: Imaging with high resolution computed tomography // J. Clin. Diagn. Res. 2017. Vol.11, №2. P.TC15–TC18. doi: 10.7860/JCDR/2017/24165.9459
28. Akten H.S., Kilic H., Celik B., Erbas G., Isikdogan Z., Turktas H., Kokturk N. Diagnostic yield of transbronchial biopsy in comparison to high resolution computerized tomography in sarcoidosis cases // Asian Pac. J. Cancer Prev. 2018. Vol.19, №4. P.1029–1033. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.4.1029
29. Spagnolo P., Sverzellati N., Wells A.U., Hansell D.M. Imaging aspects of the diagnosis of sarcoidosis // Eur. Radiol. 2014. Vol.24, №4. P.807–816. doi: 10.1007/s00330-013-3088-3
30. Терпигорев С.А., Эль-Зейн Б.А., Верещагина В.М., Палеев Н.Р. Саркоидоз и проблемы его классификации // Вестник Российской академии медицинских наук. 2012. №5. С.30–37.

REFERENCES

1. Wurm K. The significance of stage classification of sarcoidosis (Boeck's disease). *Dtsch Med. Wochenschr.* 1960; 85:1541–1548 (in German). doi: 10.1055/s-0028-1112616
2. Wurm K., Reindell H., Heilmeyer L. *Der Lungenboeck im Röntgenbild.* Stuttgart: Georg Thieme; 1958 (in German).
3. Scadding J.G. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. A review of 136 cases after five years' observation. *Br. Med. J.* 1961; 2(5261):1165–1172. doi: 10.1136/bmj.2.5261.1165
4. Khomenko A.G., Schweiger O., editors. Moscow: Meditsina; 1982 (in Russian).
5. Khomenko A.G., Aleksandrova A.V. Classification of sarcoidosis. *Probl. Tuberk.* 1982; (4):15–20 (in Russian).
6. Khomenko A.G. Sarcoidosis of the respiratory organs (diagnosis and treatment). *Klin. Med. (Mosk.)* 1983; 61(12):129–134 (in Russian).
7. Shekhter A.I., Sokolina I.A., Osipenko V.I. Computed tomographic characteristics of sarcoidosis of the respiratory system. *Radiologiya – praktika* 2006; (3):14–20 (in Russian).
8. Hunninghake G.W., Costabel U., Ando M., Baughman R., Cordier J.F., du Bois R., Eklund A., Kitaichi M., Lynch J., Rizzato G., Rose C., Selroos O., Semenzato G., Sharma O.P. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 1999; 16(2):149–173.
9. Chuchalin A.G., Vigel A.A., Ilkovich M.M., Avdeev S.N., Amirov N.B., Baranova O.P., Borisov S.E., Vigel I.Yu., Lovacheva O.V.V., Ovsyannikov N.V., Petrov D.V., Romanov V.V., Samsonova M.V., Solovyeva I.P., Stepanian I.E., Tyurin I.E., Cherniaev A.L., Shmelev E.I., Shmeleva N.M. Diagnosis and treatment of sarcoidosis. Summary of federal conciliative clinical recommendations. Part I. Classification, etiopathogenesis, clinic. *Vestnik Sovremennoi Klinicheskoi Mediciny (The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine)* 2014; 7(4): 62–70 (in Russian).
10. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of sarcoidosis. Moscow: Russian Respiratory Society; 2016 (in Russian).
11. Sarcoidosis. Clinical recommendations. Moscow; 2019. Available at: https://www.spulmo.ru/download/2020_klin_rek_sarkoidoz_final.pdf (in Russian).
12. Vigel A.A., Vigel I.Y. Sarcoidosis: basic provisions of the project of federal clinical recommendations. *Terapiya* 2019; (5):20–26 (in Russian). doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2019.5.20-26>
13. Lenshin A.V., Perelman J.M., Il'in A.V., Ignat'eva E.A. New opportunities of computer tomography in diagnostics of pleural lesion in sarcoidosis. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (77):17–28 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-77-17-28>
14. Abehsera M., Valeyre D., Grenier P., Jaillet H., Battesti J.P., Brauner M.W. Sarcoidosis with pulmonary fibrosis: CT patterns and correlation with pulmonary function. *Am. J. Roentgenol.* 2000; 74(6):1751–1757. doi: 10.2214/ajr.174.6.1741751
15. Vigel I.Yu., Vigel A.A., Shakirova G.R., Ganibaeva G.S. Characteristics of population of patients with sarcoidosis in the Republic of Tatarstan: The results of multi-year monitoring. *Meditsinskiy sovet = Medical Council* 2018; (19):126–129 (in Russian). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-19-126-129>
16. Lepikhina D.N., Shekhter A.I. Computed tomography in the differentiation of sarcoidosis and tuberculosis of the chest organs. *Radiologiya – praktika* 2005; (2):31–39 (in Russian).
17. Alekso E.N., Wolf S.B., Gelberg I.S. Sarcoidosis. Grodno; 2007 (in Russian).
18. Petrov D.V., Ovsyannikov N.V., Mazhbich S.M., Kochetov A.M. Sickness rate and dispensary examination potential of sarcoidosis in Omsk. *Vestnik Sovremennoi Klinicheskoi Mediciny (The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine)* 2010; 3(4):29–32 (in Russian).
19. Vigel A.A., Vigel I.Yu. Current aspects of epidemiology of sarcoidosis. *Pulmonologiya* 2010; (6):104–108 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2010-6-104-108>
20. Baranova O.P., Ilkovich M.M., Speranskaya A.A. Difficulties in the diagnosis of sarcoidosis of the respiratory organs. *Prakticheskaya meditsina* 2011; (3):58–62 (in Russian).
21. Vigel I.Yu., Shmelev E.I., Baranova O.P., Barlamov P.N., Borodina G.L., Denisova O.A., Dobin V.L., Kulbaisov A.M., Kupaev V.I., Listopadova M.V., Ovsyannikov N.V., Os'kin D.N., Petrov D.V., Solov'ev K.I., Shul'zhenko L.V., Vigel A.A. Multicenter retrospective analysis of the patients with sarcoidosis with a 10 year interval in observations. *Klin. Med. (Mosk.)* 2014; 92(6):28–34 (in Russian).
22. Vigel I.Yu., Vigel A.A. Characteristics of sarcoidosis register in the Republic of Tatarstan. *Vestnik Sovremennoi Klinicheskoi Mediciny (The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine)* 2015; 8(5):18–26 (in Russian).
23. Vigel I.Yu., Vigel A.A., Shaimuratov R.I. X-ray, laboratory, and functional parallels in intrathoracic sarcoidosis. *Ter. Arkh.* 2015; 87(3):48–52 (in Russian). doi: 10.17116/terarkh201587348-52
24. Lemos-Silva V., Araújo P.B., Lopes C., Rufino R., da Costa C.H. Epidemiological characteristics of sarcoidosis patients in the city of Rio de Janeiro, Brazil. *J. Bras. Pneumol.* 2011; 37(4):438–445. doi: 10.1590/s1806-

37132011000400005

25. Fernández González S, López González R. Epidemiology, presentation forms, radiological stage and diagnostic methods of sarcoidosis in the area of Leon (2001-2008). *Rev. Clin. Esp.* 2011; 211(6):291–297 (in Spanish). doi: 10.1016/j.rce.2011.03.001

26. Doubková M., Binková I., Skříčková J. Sarcoidosis-diagnosics, prognosis and therapy. A retrospective analysis. *Vnitř. Lek.* 2012; 58(10):735–742 (in Czech).

27. Dhagat P.K., Singh S., Jain M., Singh S.N., Sharma R.K. Thoracic sarcoidosis: Imaging with high resolution computed tomography. *J. Clin. Diagn. Res.* 2017; 11(2):TC15-TC18. doi: 10.7860/JCDR/2017/24165.9459

28. Akten H.S., Kilic H., Celik B., Erbas G., Isikdogan Z., Turktas H., Kokturk N. Diagnostic yield of transbronchial biopsy in comparison to high resolution computerized tomography in sarcoidosis cases. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2018; 19(4):1029–1033. doi:10.22034/APJCP.2018.19.4.1029

29. Spagnolo P., Sverzellati N., Wells A.U., Hansell D.M. Imaging aspects of the diagnosis of sarcoidosis. *Eur. Radiol.* 2014; 24(4):807–816. doi: 10.1007/s00330-013-3088-3

30. Terpigorev S.A., El-Zein B.A., Vereshchagina V.M., Paleev N.R. Sarcoidosis: problems in classification. *Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk* 2012; (5):30–37 (in Russian).

Информация об авторах:

Author information:

Анатолий Васильевич Леншин, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: lenshin42@mail.ru

Anatoliy V. Lenshin, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Roentgenologist, Leading Staff Scientist of Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: lenshin42@mail.ru

Елена Александровна Игнатьева, врач-рентгенолог, отделение лучевой диагностики, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Elena A. Ignat'eva, MD, Roentgenologist of Department of X-Ray Diagnostics, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Андрей Валерьевич Ильин, канд. мед. наук, зав. отделением лучевой диагностики, врач-рентгенолог, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: alero82@yandex.ru

Andrey V. Il'in, MD, PhD, Roentgenologist, Head of Department of X-Ray Diagnostics, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: alero82@yandex.ru

Юлий Михайлович Перельман, член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, профессор, зам. директора по научной работе, зав. лабораторией функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: jperelman@mail.ru

Juliy M. Perelman, MD, PhD, DSc (Med.), Corresponding member of RAS, Professor, Deputy Director on Scientific Work, Head of Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: jperelman@mail.ru

Поступила 12.01.2021

Принята к печати 28.01.2021

Received January 12, 2021

Accepted January 28, 2021

УДК 612.216.1/-2:616.24-006.314/.363]616-073.173

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-21-31

ФУНКЦИЯ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У БОЛЬНЫХ ЛИМФАНГИОЛЕЙОМИОМАТОЗОМ

А.В.Черняк^{1,2}, М.А.Макарова^{2,3}, С.Н.Авдеев^{1,4}

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России, 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, 28

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнёва Департамента здравоохранения города Москвы», 105077, г. Москва, ул. 11-я Парковая, 32

³Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1

⁴Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

РЕЗЮМЕ. Цель. Оценить функциональные показатели системы дыхания и их влияние на выживаемость больных лимфангиолейомиоматозом (ЛАМ). **Материалы и методы.** Проведено комплексное исследование функции внешнего дыхания (спирометрия, бодиплетизмография, диффузионный тест) у 131 женщины с диагнозом ЛАМ (средний возраст 41±10 лет), которые наблюдались и проходили лечение в медицинских учреждениях г. Москвы (НИИ пульмонологии ФМБА России, Сеченовский Университет, ГКБ им. Д.Д.Плетнёва). Диагноз заболевания был установлен на основании диагностических критериев ЛАМ, сформулированных группой экспертов по инициативе Европейского респираторного общества в руководстве по диагностике и лечению ЛАМ. **Результаты.** Среднее значение ЖЕЛ в общей группе больных ЛАМ составило 95±25% долж., ОФВ₁/ЖЕЛ – 56±20%, ОФВ₁ – 64±31% долж., DL_{CO} – 49±24% долж. Показатели DL_{CO}, ОФВ₁/ЖЕЛ, ОФВ₁ и ЖЕЛ были снижены у 87, 76, 70 и 27% больных, соответственно. Обструктивный тип вентиляционных нарушений был выявлен в подавляющем числе случаев – 75%, рестриктивный тип нарушений легочной вентиляции установлен у 4 больных, смешанный тип – в 1 случае. У 28 (21%) пациенток нарушений легочной вентиляции не было выявлено. Модель регрессии Кокса показала, что исходные значения DL_{CO} и ОФВ₁ являются основными факторами, определяющими риск смерти при ЛАМ. **Заключение.** У больных ЛАМ преобладает обструктивный тип нарушений легочной вентиляции, рестриктивный тип нарушений встречается достаточно редко. Диффузионная способность легких была снижена у 87% пациенток. Показатели функции внешнего дыхания тесно связаны с выживаемостью больных.

Ключевые слова: лимфангиолейомиоматоз, обструкция, выживаемость, спирометрия, диффузионная способность легких.

LUNG FUNCTION IN PATIENTS WITH LYMPHANGIOLEIOMYOMATOSIS

A.V.Chernyak^{1,2}, M.A.Makarova^{2,3}, S.N.Avdeev^{1,4}

¹Pulmonology Scientific Research Institute of Federal Medical and Biological Agency, 28 Orekhovuy Boulevard, Moscow, 115682, Russian Federation

²Moscow City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev, 32 11-Parkovaya Str., Moscow, 105077, Russian Federation

³Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), 1 Ostrovityanova Str., Moscow,

Контактная информация

Александр Владимирович Черняк, канд. мед. наук, зав. лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России, 115682, г. Москва, Россия, г. Москва, Ореховый бульвар, 28. E-mail: achi2000@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Alexander V. Chernyak, MD, PhD (Med.), Head of the Laboratory of Functional and Ultrasonic Research Methods, Pulmonology Scientific Research Institute of Federal Medical and Biological Agency, 28 Orekhovuy Boulevard, Moscow, 115682, Russian Federation. E-mail: achi2000@mail.ru

Для цитирования:

Черняк А.В., Макарова М.А., Авдеев С.Н. Функция внешнего дыхания у больных лимфангиолейомиоматозом // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.79. С.21–31. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-21-31

For citation:

Chernyak A.V., Makarova M.A., Avdeev S.N. Lung function in patients with lymphangioliomyomatosis. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (79):21–31 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-21-31

117997, Russian Federation

4I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow. 8 bld. 2 Trubetskaya Str., Moscow, 119991, Russian Federation

SUMMARY. Aim. To assess the functional parameters of the respiratory system and their impact on the survival of patients with lymphangiomyomatosis (LAM). **Materials and methods.** A study of lung function (spirometry, bodyplethysmography, diffusion test) was carried out in 131 patients with LAM (mean age 41 ± 10 years), who were under observation and treatment in medical institutions in Moscow (Pulmonology Scientific Research Institute, Sechenov University, Moscow City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev). The diagnosis of the disease was made based on the diagnostic criteria for LAM, formulated by a group of experts at the initiative of the European Respiratory Society in the guidelines for the diagnosis and treatment of LAM. **Results.** The mean VC value was $95 \pm 25\%$ pred., $FEV_1/VC - 56 \pm 20\%$, $FEV_1 - 64 \pm 31\%$ pred., $DL_{CO} - 49 \pm 24\%$ pred. DL_{CO} , FEV_1/VC , FEV_1 and VC were reduced in 87, 76, 70 and 27% of patients, respectively. The obstructive ventilatory defect was detected in the overwhelming majority of cases – in 75%, restrictive ventilatory defect – in 4 patients, mixed defect – in 1 patient. In 28 (21%) patients, there were no pulmonary ventilation disorders. The Cox regression model showed that baseline DL_{CO} and FEV_1 are the main factors determining the risk of death. **Conclusion.** In patients with LAM, the obstructive ventilatory defect predominates, the restrictive ventilatory defect is quite rare. The lung diffusion capacity is reduced in 87% of patients with LAM. Parameters of lung function are closely related to survival.

Key words: lymphangiomyomatosis, obstruction, survival, spirometry, diffusion capacity.

Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) – редкое деструктивное метастазирующее низкодифференцированное новообразование, состоящее из незрелых гладкомышечноподобных клеток (ЛАМ-клеток), с преимущественным поражением легких [1]. ЛАМ вызывается мутациями в генах комплекса туберозного склероза (TSC): TSC1 (кодирует гамартин) и TSC2 (туберин). В норме гамартин-тубериновый комплекс подавляет избыточный рост клеток через мишень для рапамицина млекопитающих – mTOR (mammalian target of rapamycin) [2, 3]. В результате мутаций в этих белках возникает индуцированная mTOR аномальная пролиферация ЛАМ-клеток [3].

Различают ЛАМ спорадический (в результате соматических мутаций в генах TSC) и ЛАМ, ассоциированный с туберозным склерозом (ТС) – аутосомно-доминантным заболеванием с широким спектром клинических проявлений, сопровождающимся развитием множественных доброкачественных опухолей (гамартом) в различных органах, включая головной мозг, глаза, кожу, сердце, почки, печень, легкие, желудочно-кишечный тракт, эндокринную и костную системы. Спорадический ЛАМ преобладает [4], встречается почти исключительно у женщин преимущественно пременопаузального возраста, средний возраст начала заболевания составляет 34 года. Распространенность составляет приблизительно 1-8 случаев на 1 млн женщин [5, 6]. ЛАМ, ассоциированный с ТС (ЛАМ+ТС), может быть обнаружен у 30% женщин, страдающих ТС [7–10]. Все пациенты с ТС женского пола должны проходить скрининг на ЛАМ: функция внешнего дыхания (ФВД), тест с 6-минутной ходьбой, компьютерная томография органов грудной клетки высокого разрешения (ВРКТ) [9].

В клинической картине ЛАМ преобладают респираторные изменения, наиболее часто встречаются прогрессирующая одышка, рецидивирующие пневмотораксы и хилотораксы. Другие признаки и симптомы ЛАМ могут присутствовать вначале или раз-

виваться по мере прогрессирования болезни. К ним относятся кашель, кровохарканье, боль в грудной клетке, усталость, внеторакальные хилезные проявления (хилезный асцит, хилоперикардит, хилорея, хилурия, лимфатическая метрорея). К внелегочным проявлениям ЛАМ также относятся внеторакальные хилезные изменения, ангиомиолипомы почек, абдоминальная лимфаденопатия и лимфангиолейомиомы.

У пациентов с ЛАМ преобладает поражение легких, что делает особо актуальным комплексное исследование ФВД как при первичной диагностике заболевания, определения тактики ведения пациентки, так и для оценки степени прогрессирования заболевания и эффективности проводимой терапии [11]. Рекомендуется рутинное проведение исследования ФВД каждые 6-12 месяцев [12]. Было показано значительное ежегодное падение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) у пациентов с ЛАМ по сравнению со здоровыми людьми: от 75 мл/год до 118 мл/год [13–16]. При $ОФВ_1$ 70% долж. и ниже – решение вопроса о патогенетической терапии ингибиторами mTOR, при падении $ОФВ_1$ ниже 30% долж. следует рассмотреть альтернативные варианты ведения таких пациентов – трансплантацию легких. Но даже при отсутствии выраженной обструкции дыхательных путей пациентам с выраженной одышкой, гипоксемией и снижением диффузионной способности легких (DL_{CO}) также рекомендуется оценить необходимость трансплантации [12]. Кроме того, исследование ФВД полезно для оценки эффективности проводимой терапии [17, 18] и прогноза течения заболевания [19–21].

Настоящая статья посвящена оценке функциональных показателей системы дыхания и их влияния на выживаемость больных ЛАМ.

Материалы и методы исследования

Данное исследование является ретроспективным, неинтервенционным. Были проанализированы результаты обследования 131 женщины с ЛАМ (средний воз-

раст 41 ± 10 год), которые наблюдались в различных медицинских учреждениях г. Москвы (ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России (НИИ пульмонологии), Сеченовский Университет, ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнёва ДЗ г. Москвы») в течение 2011-2020 гг. Диагноз заболевания был установлен на основании диагностических критериев ЛАМ, сформулированных группой экспертов по инициативе Европейского респираторного общества в руководстве по диагностике и лечению ЛАМ. Согласно диагностическим критериям ЛАМ выделяют определенный, вероятный или возможный ЛАМ. В нашем исследовании больные были разделены на три группы: большинство пациенток имели спорадический определенный ЛАМ (определенный ЛАМ), а именно, диагноз был установлен на основе характерной кистозной трансформации легких по данным ВРКТ и свойственной ЛАМ патологической картины в биоптате легкого, или пациентки имели характерные изменения в легких на ВРКТ в сочетании с ангиомиолипомой в почках и/или хилотораксом и/или хиллезным асцитом и/или забрюшинной лимфангиолейомиомой и/или поражением ЛАМ лимфатических узлов или уровнем в сыворотке эндотелиального фактора сосудов D (VEGF-D) более 800 пг/мл. Небольшую группу составили женщины с вероятным спорадическим ЛАМ (вероятный ЛАМ), а именно, диагностирована характерная картина изменений в легких на ВРКТ и типичное клиническое течение заболевания. Отдельная группа женщин – это ЛАМ, ассоциированный с ТС (ЛАМ+ТС), у которых характерная кистозная трансформация легких выявлена на фоне аутосомно-доминантного заболевания, ТС.

Всем пациенткам проводилось функциональное обследование в НИИ пульмонологии. Многие больные проходили обследование в НИИ пульмонологии неоднократно, в анализ были включены данные функционального исследования ФВД при первичном обращении. В начальный визит 2 пациентки были активными курильщиками, 21 – курили ранее. Полное комплексное исследование ФВД (спирометрию, бодиплетизмографию и диффузионный тест) смогли выполнить 124 пациентки (95%), 7 – только спирометрию.

Исследование ФВД проводили вне острых проявлений заболевания с соблюдением критериев качества измерений Российского Респираторного Общества (РРО) и рекомендаций Американского Торакального Общества и Европейского Респираторного Общества (ATS/ERS) [11–14]. В анализ включали только данные ФВД до трансплантации легких. Оценивали следующие параметры:

- спирометрии: форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), ОФВ₁, среднюю объемную скорость на участке кривой поток-объем форсированного выдоха между 25 и 75% ФЖЕЛ ($СОС_{25-75}$) и отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ;

- бодиплетизмографии: общую емкость легких

(ОЕЛ), жизненную емкость легких (ЖЕЛ), остаточный объем легких (ООЛ), внутригрудной объем воздуха в конце спокойного выдоха (ВГО) и сопротивление дыхательных путей (R_{aw});

- диффузионного теста: диффузионную способность легких по СО или трансфер-фактор (DL_{CO}) и отношение DL_{CO} к альвеолярному объему (K_{CO}).

При анализе данных спирометрии и бодиплетизмографии с использованием классического алгоритма интерпретации результатов ФВД [15] обструктивный тип нарушения легочной вентиляции определяли как снижение ОФВ₁/ЖЕЛ при сохранной ОЕЛ, т.е. не менее нижней границы нормы, которая с помощью программного обеспечения рассчитывается индивидуально для каждого человека (НГН), рестриктивный тип нарушений – ОЕЛ менее НГН, отношение ОФВ₁/ЖЕЛ не снижено, смешанный тип – ОФВ₁/ЖЕЛ менее НГН и ОЕЛ менее НГН. У больных, которые не смогли качественно выполнить бодиплетизмографию, тип нарушений определяли по ЖЕЛ и ОФВ₁/ЖЕЛ с учетом формы петли поток-объем.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Данные представлены как среднее значение (M) \pm стандартное отклонение (SD) и медиана (Me) (нижний квартиль (25%) – верхний квартиль (75%)). Статистический анализ проводился с помощью U-критерия Манна-Уитни для оценки различий между независимыми выборками. В анализе выживаемости использовали модель пропорциональных рисков (регрессию Кокса) для оценки влияния функциональных параметров на риск смерти. Данные ФВД после трансплантации легких в анализ не включали. Жизненный статус оценивали на 30 ноября 2020 года. Длительность наблюдения рассчитывали для умерших как дата смерти минус дата первого исследования ФВД ($n=17$), для цензурированных случаев (жизненный статус «жив») как 30.11.2020 минус дата первого исследования ФВД ($n=88$) или дата трансплантации легких минус дата первого исследования (для пациентов после трансплантации легких, $n=8$) или дата последнего визита в клинику/звонок врачу минус дата первого визита (для пациентов, с которыми не удалось связаться на момент написания статьи, $n=18$). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

С 2011 по ноябрь 2020 г. в НИИ пульмонологии полное функциональное исследование ФВД проведено 131 больной ЛАМ. Пациентки были направлены на обследование из различных медицинских учреждений г. Москвы и других городов Российской Федерации.

Больные различались по стадии и длительности заболевания. Функциональная характеристика пациенток с ЛАМ на момент первичного обращения представлена в таблице 1.

Таблица 1

Функциональные и антропометрические показатели больных ЛАМ

Показатели		Общая группа	Вероятный ЛАМ	Определенный ЛАМ	ЛАМ+ТС
n		131 (100%)	14 (11%)	105 (80%)	12 (9%)
Возраст, лет		41,0±9,7 41,0 (34,0-48,0)	44,7±9,6 42,0 (36,0-54,0)	40,5±9,8 40,0 (33,0-47,0)	41,1±9,4 42,5 (34,0-50,0)
Длительность заболевания, лет		7,6±6,6 6,0 (2,6-10,3)	6,4±7,1 5,3 (0,8-9,1)	6,9±6,1 5,2 (2,5-9,0)	14,7±6,3 14,1 (9,8-18,9)
Длительность между первым исследованием ФВД и диагнозом, лет		1,6±2,4 0,63 (0,02-2,41)	1,3±2,5 0,05 (0,00-1,33)	1,7±2,4 0,75 (0,04-2,51)	1,4±2,1 0,68 (0,00-2,52)
Рост, см		165±6 166 (161-169)	165±4 167 (164-169)	166±6 166 (162-169)	162±5 161 (160-167)
Масса тела, кг		64,9±14,1 63,0 (55,0-72,0)	68,1±13,2 70,0 (56,0-79,0)	64,0±13,9 61,0 (54,0-70,0)	69,1±16,1 65,5 (57,5-82,0)
ИМТ, кг/м ²		23,8±5,1 22,8 (20,3-26,1)	24,9±4,6 24,5 (21,7-27,7)	23,3±4,9 22,5 (20,1-25,6)	26,4±6,8 23,6 (21,7-30,5)
Наличие нарушений вентиляции легких, Да/Нет		103/28	10/4	83/22	10/2
Тип вентиляционных нарушений, n	обструктивный	98	10	79	9
	рестриктивный	4	0	4	0
	смешанный	1	0	0	1
ФЖЕЛ, % долж.		92,5±25,9 93,4 (78,0-112,9)	114,5±13,5 116,7 (101,1-126,4)	90,2±26,1 92,1 (74,3-109,0)	86,1±24,2 87,4 (70,6-95,5)
ОФВ ₁ , % долж.		63,7±30,5 65,4 (35,4-87,8)	90,8±26,4 94,3 (79,5-112,6)	60,0±29,4 64,1 (35,0-80,0)	58,9±31,1 55,8 (31,9-69,8)
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %		57,8±19,9 58,1 (41,9-75,0)	66,6±15,9 72,0 (58,2-76,9)	56,7±20,5 54,3 (39,9-74,7)	56,9±18,1 53,2 (45,3-75,5)
СОС ₂₅₋₇₅ , % долж.		36,4±30,5 27,0 (11,8-52,9)	56,1±30,6 55,2 (33,6-79,2)	33,9±29,7 23,0 (10,6-48,7)	35,4±32,1 19,6 (12,0-51,2)
ПОС _{выд} , % долж.		67,8±32,1 70,1 (37,3-96,3)	93,2±26,4 99,1 (80,7-109,4)	65,0±31,4 66,6 (36,0-90,0)	61,5±32,8 62,0 (33,4-86,7)
ОЕЛ, % долж.		120,1±21,1 117,5 (107,8-130,2)	124,8±12,2 123,5 (116,3-129,5)	119,5±22,1 117,2 (106,9-130,7)	120,1±21,5 118,8 (107,1-133,8)
ЖЕЛ, % долж.		95,3±24,5 97,8 (79,6-112,4)	117,2±11,3 116,1 (112,3-124,9)	93,3±24,6 96,0 (78,4-109,9)	88,4±23,8 92,4 (71,3-96,8)
ООЛ, % долж.		173,5±72,5 161,7 (124,7-192,8)	145,7±51,7 134,8 (111,6-158,9)	175,9±74,8 163,7 (127,0-198,1)	183,2±69,6 173,1 (142,0-192,8)
ООЛ/ОЕЛ, % долж.		142,1±40,0 132,8 (113,7-162,7)	116,0±28,1 106,9 (97,8-123,6)	144,6±40,9 134,0 (117,5-164,2)	150,2±35,4 146,6 (124,2-170,7)
ВГО, % долж.		139,8±42,0 129,4 (116,0-158,0)	130,3±28,6 123,4 (115,2-136,0)	140,7±43,8 129,0 (113,7-163,1)	142,6±41,0 141,5 (116,7-151,8)
Raw, кПа/л/сек		0,49±0,33 0,35 (0,25-0,68)	0,27±0,11 0,25 (0,19-0,33)	0,50±0,34 0,37 (0,26-0,70)	0,63±0,33 0,58 (0,39-0,87)
Снижение DL _{CO} *, Да/Нет.		108/16	8/6	92/8	8/2
DL _{CO} *, % долж.		49,2±24,0 45,6 (30,0-68,3)	64,5±28,2 66,9 (40,7-90,0)	46,3±22,6 41,5 (27,7-66,5)	55,3±22,5 51,9 (39,9-59,3)
DL _{CO} /VA*, % долж.		54,8±23,1 53,0 (34,3-71,8)	62,9±27,2 65,9 (42,3-90,2)	52,8±22,5 50,2 (32,6-71,0)	64,3±19,5 62,0 (52,6-72,2)
Hb, г/л		136±15 136 (124-146)	140±15 137 (131-152)	136±23 136 (123-146)	133±7 133 (132-137)

Примечание: данные представлены как n (%) или как среднее значение (M) ± стандартное отклонение (SD) и медиана (Me) (нижний квартиль–верхний квартиль); спирометрия выполнена у 131 больной, бодиплетизмография – у 125, диффузионный тест – у 124 пациенток; здесь и в следующей таблице * – представленные значения DL_{CO} и DL_{CO}/VA являются скорректированными по гемоглобину (Hb), если гемоглобин был неизвестен, то принимали его равным 134 г/л.

Легочная вентиляция

В общей группе основные показатели спирометрии и бодиплетизмографии характерны для умеренных obstructивных нарушений с сохранной ЖЕЛ, сниженным $ОФВ_1$ и отношением $ОФВ_1/ЖЕЛ$, генерализованным снижением скорости форсированного выдоха, увеличением сопротивления дыхательных путей, гиперинфляцией легких (увеличением ВГО) и наличием воздушных ловушек (увеличением ООЛ и ООЛ/ОЕЛ) (табл. 1). При этом показатели легочной вентиляции (ФЖЕЛ, $ОФВ_1$, $ПОС_{выд}$, Raw, ЖЕЛ, ООЛ/ОЕЛ) в группе пациенток с вероятным ЛАМ были статистически значимо выше по сравнению с больными группы ЛАМ и ЛАМ+ТС. Статистически значимых различий показателей спирометрии и бодиплетизмографии между группами ЛАМ и ЛАМ+ТС не было выявлено.

У 79% больных ЛАМ были выявлены вентиляционные нарушения, при этом у подавляющего большинства (в 95% случаев) диагностировали obstructивный тип нарушения легочной вентиляции (табл. 1). У 6 женщин была выполнена только спирометрия, по результатам которой у 5 больных диагностировали obstructивный тип (ЖЕЛ более 80% долж. при снижении $ОФВ_1/ЖЕЛ$) и у 1 пациентки данные не позволяли исключить рестриктивный тип (форма петли поток-объем, снижение ФЖЕЛ до 75% долж., ЖЕЛ до 76% долж. при $ОФВ_1/ЖЕЛ = 86\%$).

По степени тяжести вентиляционных нарушений в общей группе больные распределились следующим образом: не было выявлено нарушений в 21,4% случаев, нарушения легкой степени ($ОФВ_1$ более 70% долж.) установлены у 20,6% пациенток, умеренные нарушения легочной вентиляции ($ОФВ_1=60-69\%$ долж.) – у 13,0% больных ЛАМ, средне-тяжелой степени ($ОФВ_1=50-59\%$ долж.) – в 7,6% случаев, тяжелой ($ОФВ_1=35-49\%$ долж.) – в 13,7% и очень тяжелой ($ОФВ_1$ менее 35% долж.) – в 23,7% случаев.

Гиперинфляция легких (ВГО>120% долж. при наличии obstructии) была выявлена у 83 (66,4%) человек из 125 больных ЛАМ. Наличие воздушных ловушек (ООЛ>140% долж. и ООЛ/ОЕЛ>120% долж. при наличии obstructии) обнаружили у 73 пациенток с ЛАМ (58,4%).

Диффузионная способность легких

Показатели легочного газообмена (DL_{CO} и K_{CO}) в общей группе были снижены (табл. 1). При этом снижение DL_{CO} было выявлено у 108 (87,1%) человек из 124 больных, которые смогли выполнить исследование в соответствии с критериями качества, а K_{CO} – у 102 больных ЛАМ (82,3%). По степени тяжести нарушений легочного газообмена показатели распределились следующим образом: не было выявлено нарушений в 12,9% случаев, нарушения легкой степени (DL_{CO} более 60% и менее НГН) установлены у 18,5% больных, средней степени ($DL_{CO}=40-60\%$) – у 23,4% человек, тя-

желой степени (DL_{CO} менее 40%) – в 45,2% случаев.

Выживаемость

В медицинских учреждениях г. Москвы (ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И.Шумакова» Министерства Здравоохранения России и ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы») в течение периода наблюдений была выполнена трансплантация легких у 8 человек (их них 7 женщин со спорадическим определенным ЛАМ: у 2 человек – односторонняя трансплантация легких, у 1 женщины – дважды двусторонняя трансплантация легких). За отчетный период из 123 человек, не подвергшихся трансплантации легких, умерли 17 женщин (из них 14 человек со спорадическим определенным ЛАМ).

В таблице 2 представлены анализируемые параметры и данные модели пропорциональных рисков пациенток с ЛАМ.

Обсуждение результатов исследования

Морфологические изменения в легких, которые характерны для ЛАМ, приводят к патофизиологическим нарушениям: к obstructивным вентиляционным нарушениям и изменению газотранспортной функции легких [22–28]. Сдавление бронхов, а также лимфатических и кровеносных сосудов, возникают в результате группового расположения ЛАМ-клеток вдоль бронхиол, кровеносных и лимфатических сосудов, вокруг кист, образуя узлы разной величины. Поражение дыхательных путей приводит к бронхиальной obstructии, формированию воздушных «ловушек», перерастяжению дистальных дыхательных путей и образованию кист. Появлению кист также способствует и разрушение архитектоники легочной ткани матричными металлопротеиназами и катепсином К, которые продуцируются ЛАМ-клетками. Эстрогены могут способствовать миграции, инфильтрации, распространению ЛАМ-клеток или секреции деструктивных протеаз [6].

В настоящем исследовании obstructивные нарушения легочной вентиляции выявлены у большинства пациенток с ЛАМ (в 75% случаев), тогда как у 27,2% обследованных нарушений вентиляции не было обнаружено. Похожие результаты были получены при анализе функциональных данных у больных ЛАМ, правда частота встречаемости и степень тяжести obstructивных нарушений зависят от многих факторов, в т.ч. размера выборки, длительности заболевания, возраста пациентов в анализируемых группах, осложнений заболевания. В 2006 г. были опубликованы данные национального регистра больных ЛАМ (все женского пола), который был инициирован в 1997 г. Национальным институтом сердца, легких и крови (NHLBI) [22]. В этой работе проанализированы данные 230 женщин

с ЛАМ на момент включения их в регистр: при включении в регистр всем пациенткам была выполнена ВРКТ и комплексное исследование ФВД. Средний возраст на момент исследования составил 44,5 года, средний возраст появления симптомов – 38,9 года. ЛАМ+ТС был у 14,8% обследованных. Обструктивный тип вентиляционных нарушений был диагностирован у 57,3% пациентов, тогда как у 33,9% результаты спирометрии были нормальными. В этой работе также было продемонстрировано, что женщины с ЛАМ+ТС были моложе и имели более высокие значения ФВД по сравнению со спорадической формой ЛАМ, длительность заболевания при этом была чуть меньше, но статистических различий не наблюдалось. В России также был инициирован проект «Регистр пациентов с лимфангиолейомиоматозом на территории Российской Федерации», информация доступна на сайте Российского Респираторного общества (<https://spulmo.ru/proekty/reg-istr-lam/>). Данные регистра пока не опубликованы. В нашем исследовании частота встречаемости обструктивных нарушений была выше по сравнению с данными регистра NHLBI, при этом статистических различий ФВД между группой женщин со спорадическим ЛАМ и ЛАМ+ТС не наблюдали. Однако длительность заболевания от проявления первых респираторных симптомов до исследования ФВД в группе ЛАМ+ТС была статистически значимо больше по сравнению со спорадическим ЛАМ. Длительность заболевания в нашем исследовании была значительно выше по сравнению с данными, опубликованными J.H.Ryu et al. [22], это могло привести к более высокой

частоте выявленных функциональных нарушений и степени их выраженности. Такая большая разница между дебютом заболевания и постановкой диагноза, проведением исследования ФВД может быть обусловлена тем, что ЛАМ – орфанное заболевание, пациенты живут в разных регионах нашей страны, поэтому путь в специализированные медицинские учреждения г. Москвы оказывается долгим. В этой работе проанализированы данные на момент первого обследования в НИИ пульмонологии. У трети обследованных нарушений вентиляции не было диагностировано. В работе T.Urban et al. [26] были представлены данные мультицентрового обследования 69 женщин с ЛАМ. Частота встречаемости обструктивных нарушений была ниже (n=23, 35%), тогда как нормальные показатели вентиляции легких – у 28 женщин (42%). Правда, авторы в качестве критерия наличия обструктивных нарушений принимали снижение $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$, т.е. брали фиксированное значение, а не нижнюю границу нормы для каждого пациента. Такой подход может приводить к гиподиагностике у молодых людей. Кроме того, у части обследованных начальное исследование ФВД было выполнено до постановки диагноза, в среднем интервал между исследованием ФВД и постановкой диагноза ЛАМ составил $0,6 \pm 3,3$ года [26]. M.Kitaichi et al. [25] проанализировали данные ФВД 42 женщин с ЛАМ, проживающих в Японии, Корее и Тайване, и выявили преобладание смешанного типа вентиляционных нарушений (36% случаев). Такая высокая частота обусловлена, по-видимому, тем, что бодиплетизмография была выполнена только у 23 человек.

Таблица 2

Функциональные показатели больных ЛАМ в уравнении регрессии Кокса

Показатели	Beta	SE	Критерий Вальда	p	Отношение рисков	95% ДИ отношения рисков
ФЖЕЛ, % долж.	-0,035	0,009	13,861	<0,001	0,966	0,948-0,984
ОФВ ₁ , % долж.	-0,064	0,016	15,595	<0,001	0,938	0,908-0,968
ЖЕЛ, % долж.	-0,034	0,010	11,688	0,001	0,967	0,949-0,986
ОЕЛ, % долж.	0,029	0,011	6,934	0,008	1,030	1,008-1,053
ООЛ, % долж.	0,012	0,003	22,431	<0,001	1,012	1,007-1,017
ООЛ/ОЕЛ, % долж.	0,025	0,005	21,056	<0,001	1,026	1,015-1,037
ВГО, % долж.	0,019	0,005	15,521	<0,001	1,019	1,009-1,028
DL _{CO} *, % долж.	-0,073	0,020	13,819	<0,001	0,929	0,894-0,966
DL _{CO} /V _A *, % долж.	-0,063	0,018	12,019	0,001	0,939	0,907-0,973

Примечание: ДИ – доверительный интервал, SE – стандартная ошибка.

Рестриктивный паттерн (снижение ОЕЛ, ЖЕЛ) в нашем исследовании был выявлен у незначительного числа обследованных – в 5 (4%) случаях, из них у 4 женщин – рестриктивный тип вентиляционных нару-

шений, еще у 1 женщины – смешанный тип). Это может быть обусловлено наличием в анамнезе неоднократных двусторонних пневмотораксов с плевродезом и плеврэктомией, лимфатического отека с хилоторак-

сом. Наличие рестриктивных нарушений при ЛАМ продемонстрировано и в других исследованиях [22, 24–26].

Наиболее частым функциональным нарушением внешнего дыхания у обследованных женщин с ЛАМ было нарушение параметров легочного газообмена (снижение DL_{CO} и K_{CO}). Частота отклонений этих параметров от нормы была более высокой по сравнению с параметрами легочной вентиляции – у 87% женщин с ЛАМ установлено снижение DL_{CO} . При этом снижение DL_{CO} было отмечено у 17 женщин из 28 с нормальными показателями спирометрии и бодиплетизмографии. А.М. Courtwright et al. [19] предположили, что изолированное снижение DL_{CO} возможно связано либо с сопутствующей легочной гипертензией из-за снижения емкости легочных сосудов или из-за инвазии ЛАМ-клеток и ремоделирования стенки легочной артерии, либо с вазодилатацией и шунтированием легочных сосудов из-за повышения выработки ЛАМ-клетками синтазы оксида азота III типа. По литературным данным снижение DL_{CO} является наиболее частой находкой при проведении комплексного исследования ФВД и колеблется от 57% [22] – 62% [23] случаев до 82% [26] – 97% [25] случаев. Было показано, что нарушение диффузионной способности при ЛАМ статистически значимо коррелирует с результатами гистологического исследования: DL_{CO} тем ниже, чем больше степень поражения легочной ткани кистозными изменениями и инфильтрацией ЛАМ-клетками [23]. Снижение DL_{CO} обусловлено увеличением толщины альвеолярно-капиллярной мембраны в результате разрастания ЛАМ-клеток в интерстициальной ткани легких, вокруг кровеносных и лимфатических сосудов, бронхов и бронхиол. Эти морфологические изменения приводят к увеличению протяженности диффузионного пути, а кистозная трансформация легочной ткани также и к изменению площади диффузионной поверхности.

Показатели ФВД имеют важное прогностическое значение. В проведенном нами анализе выживаемости DL_{CO} и $ОФВ_1$ были наиболее важными факторами риска смерти при ЛАМ. Улучшение этих показателей на 1% долж. статистически значимо снижали риск смерти на 7,1% (95% ДИ = 3,4-10,6%) и 6,2% (95% ДИ = 3,2-9,2%), соответственно. А при увеличении на 5% долж. риск смерти снижается на 30,6 и 27,4%, соответственно. Информация относительно прогностических рисков смертности при ЛАМ ограничена немногочисленными работами. До 2019 г. полученные результаты были основаны исключительно на ретроспективных когортных исследованиях [23, 25]. В работе M. Kitaichi et al. [25] плохой прогноз при ЛАМ был связан не с пролиферацией гладкомышечных клеток, а с преобладанием кистозных изменений легочной ткани, которые с высокой вероятностью приводят к снижению DL_{CO} . В 2019 г. были опубликованы результаты одной из

самых масштабных работ, посвященной оценке физиологических и радиологических прогностических факторов и основанной на анализе данных 15-летнего проспективного продольного исследования, в которой было доказано, что более высокое исходное значение DL_{CO} (отношение рисков 0,97 (95% ДИ = 0,95-0,99), $p < 0,001$) или $ОФВ_1$ (отношение рисков 0,97 (95% ДИ = 0,96-0,99), $p < 0,008$) были независимо связаны с более низким риском смерти или трансплантации легких [21].

Ограничения исследования

В данном исследовании проанализированы показатели комплексного исследования ФВД на момент первого обращения в НИИ пульмонологии и не включены в анализ данные спирометрии, выполненной ранее по месту жительства. Больные с выраженными функциональными нарушениями не смогли качественно выполнить исследование диффузионной способности легких и бодиплетизмографию. С некоторыми пациентами ($n=18$) была потеряна связь, поэтому в анализ выживаемости включали дату последнего визита в клинику или звонок врачу.

Заключение

У больных ЛАМ преобладает обструктивный тип нарушений легочной вентиляции, рестриктивный тип нарушений встречается достаточно редко. Диффузионная способность легких снижена у подавляющего большинства женщин с ЛАМ. Кроме того, значения показателей ФВД, полученные при первом визите, тесно связаны с выживаемостью. Наиболее важными прогностическими факторами являются DL_{CO} , $ОФВ_1$.

Благодарности

Авторы статьи выражают благодарность Пашковой Т.Л., Науменко Ж.К., Неклюдовой Г.В., Мустафиной М.Х., Шмидт Е.П., Черняеву А.Л., Самсоновой М.В., Карчевской Н.А., Улыбышевой А.А. за оказанную помощь и участие в работе

Acknowledgements

The authors are grateful to T.L. Pashkova, Zh.K. Naumenko, G.V. Neklyudova, M.Kh. Mustafina, E.P. Schmidt, A.L. Chernyaev, M.V. Samsonova, N.A. Karchevskaya, A.A. Ulybysheva for the help provided and participation in the study

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. McCormack F.X., Gupta N., Finlay G.R., Young L.R., Taveira-DaSilva A.M., Glasgow C.G., Steagall W.K., Johnson S.R., Sahn S.A., Ryu J.H., Strange C., Seyama K., Sullivan E.J., Kotloff R.M., Downey G.P., Chapman J.T., Han M.K., D'Armiento J.M., Inoue Y., Henske E.P., Bissler J.J., Colby T.V., Kinder B.W., Wikenheiser-Brokamp K.A., Brown K.K., Cordier J.F., Meyer C., Cottin V., Brozek J.L., Smith K., Wilson K.C., Moss J.; ATS/JRS Committee on Lymphangiomyomatosis. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: Lymphangiomyomatosis Diagnosis and Management // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016. Vol.194, №6. P. 748–761. <https://doi.org/10.1164/rccm.201607-1384ST>
2. Carsillo T., Astrinidis A., Henske E.P. Mutations in the tuberous sclerosis complex gene TSC2 are a cause of sporadic pulmonary lymphangiomyomatosis // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2000. Vol.97, №11. P.6085–6090. doi: 10.1073/pnas.97.11.6085
3. Hodges A.K., Li S., Maynard J., Parry L., Braverman R., Cheadle J.P., DeClue J.E., Sampson J.R. Pathological mutations in TSC1 and TSC2 disrupt the interaction between hamartin and tuberlin // *Hum. Mol. Genet.* 2001. Vol.10, №25. P.2899–2905. doi: 10.1093/hmg/10.25.2899
4. Макарова М.А., Авдеев С.Н., Мерзоева З.М. Современный взгляд на лимфангиолейомиоматоз: этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение // *Consilium Medicum.* 2015. Т.17, №11. С.60–63.
5. Harknett E.C., Chang W.Y., Byrnes S., Johnson J., Lazor R., Cohen M.M., Gray B., Geiling S., Telford H., Tattersfield A.E., Hubbard R.B., Johnson S.R. Use of variability in national and regional data to estimate the prevalence of lymphangiomyomatosis // *QJM.* 2011. Vol.104, №11. P.971–979. doi: 10.1093/qjmed/hcr116
6. Макарова М.А. Лимфангиолейомиоматоз // *Респираторная медицина. Руководство в 3-х т. / под ред. А.Г.Чучалина.* М.: Литтерра, 2017. Т.3. С.80–89. ISBN 978-5-4235-0272-0
7. Moss J., Avila N.A., Barnes P.M., Litzenberger R.A., Bechtle J., Brooks P.G., Hedin C.J., Hunsberger S., Kristof A.S. Prevalence and clinical characteristics of lymphangiomyomatosis (LAM) in patients with tuberous sclerosis complex // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. Vol.164, №4. P.669–671. doi: 10.1164/ajrccm.164.4.2101154
8. Cudziło C.J., Szczesniak R.D., Brody A.S., Rattan M.S., Krueger D.A., Bissler J.J., Franz D.N., McCormack F.X., Young L.R. Lymphangiomyomatosis screening in women with tuberous sclerosis // *Chest.* 2013. Vol.144, №2. P.578–585. doi: 10.1378/chest.12-2813
9. Brakemeier S., Grohé C., Bachmann F., Budde K. Sporadic Lymphangiomyomatosis (sLAM) and Tuberous Sclerosis Complex (TSC) - Pulmonary Manifestations // *Pneumologie.* 2017. Vol.71, №2. P.86–95 (in German). doi: 10.1055/s-0042-111522
10. Randle S.C. Tuberous Sclerosis Complex: A Review // *Pediatr. Ann.* 2017. Vol.46, №4. P.166–171. doi: 10.3928/19382359-20170320-01
11. Johnson S.R., Cordier J.F., Lazor R., Cottin V., Costabel U., Harari S., Reynaud-Gaubert M., Boehler A., Brauner M., Popper H., Bonetti F., Kingswood C.; Review Panel of the ERS LAM Task Force. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangiomyomatosis // *Eur. Respir. J.* 2010. Vol.35, №1. P.14–26. doi: 10.1183/09031936.00076209
12. McCormack F.X. Lymphangiomyomatosis: a clinical update // *Chest.* 2008. Vol.133, №2. P.507–516. doi: 10.1378/chest.07-0898
13. Taveira-DaSilva A.M., Steagall W.K., Moss J. Lymphangiomyomatosis // *Cancer Control.* 2006. Vol.13, №4. P.276–285. doi: 10.1177/107327480601300405
14. Johnson S.R., Tattersfield A.E. Decline in lung function in lymphangiomyomatosis: relation to menopause and progesterone treatment // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999. Vol.160, №2. P.628–633. doi: 10.1164/ajrccm.160.2.9901027
15. Lazor R., Valeyre D., Lacroix J., Wallaert B., Urban T., Cordier J.F.; Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires. Low initial KCO predicts rapid FEV1 decline in pulmonary lymphangiomyomatosis // *Respir. Med.* 2004. Vol.98, №6. P.536–541. doi: 10.1016/j.rmed.2003.11.013
16. Hayashida M., Yasuo M., Hanaoka M., Seyama K., Inoue Y., Tatsumi K., Mishima M.; Respiratory Failure Research Group of the Ministry of Health, Labour, and Welfare, Japan. Reductions in pulmonary function detected in patients with lymphangiomyomatosis: An analysis of the Japanese National Research Project on Intractable Diseases database // *Respir. Investig.* 2016. Vol.54, №3. P.193–200. doi: 10.1016/j.resinv.2015.11.003
17. Yao J., Taveira-DaSilva A.M., Jones A.M., Julien-Williams P., Stylianou M., Moss J. Sustained effects of sirolimus on lung function and cystic lung lesions in lymphangiomyomatosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014. Vol.190, №11. P.1273–1282. doi: 10.1164/rccm.201405-0918OC
18. Kim C., Do K.H., Cha J., Song J.W., Lee S.M., Lee K.Y. Effects of sirolimus in lymphangiomyomatosis patients on lung cysts and pulmonary function: long-term follow-up observational study // *Eur. Radiol.* 2020. Vol.30, №2. P.735–743. doi: 10.1007/s00330-019-06412-4
19. Courtwright A.M., Baldi B.G., Kidambi P., Cui Y., Lamattina A.M., Villalba J.A., Bagwe S., Goldberg H.J., Rosas

- I.O., Henske E.P., Carvalho C.R.R., El-Chemaly S. Characterization of lymphangioleiomyomatosis patients with discordance between spirometric and diffusion measurements of pulmonary function // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2018. Vol.35, №3. P.206–212. doi: 10.36141/svldd.v35i3.6321
20. Doubková M., Štefániková M., Čan V., Merta Z., Svoboda M. Lymphangioleiomyomatosis // *Klin. Onkol.* 2019. Vol.32, №5. P.367–374. doi: 10.14735/amko2019367
21. Gupta N., Lee H.S., Ryu J.H., Taveira-DaSilva A.M., Beck G.J., Lee J.C., McCarthy K., Finlay G.A., Brown K.K., Ruoss S.J., Avila N.A., Moss J., McCormack F.X.; NHLBI LAM Registry Group. The NHLBI LAM Registry: Prognostic Physiologic and Radiologic Biomarkers Emerge From a 15-Year Prospective Longitudinal Analysis // *Chest.* 2019. Vol.155, №2. P.288–296. doi: 10.1016/j.chest.2018.06.016
22. Ryu J.H., Moss J., Beck G.J., Lee J.C., Brown K.K., Chapman J.T., Finlay G.A., Olson E.J., Ruoss S.J., Maurer J.R., Raffin T.A., Peavy H.H., McCarthy K., Taveira-Dasilva A., McCormack F.X., Avila N.A., Decastro R.M., Jacobs S.S., Stylianou M., Fanburg B.L.; NHLBI LAM Registry Group. The NHLBI lymphangioleiomyomatosis registry: characteristics of 230 patients at enrollment // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006. Vol.173, №1. P.105–111. doi: 10.1164/rccm.200409-1298OC
23. Taveira-DaSilva A.M., Hedin C.J., Stylianou M.P., Travis W.D., Matsui K., Ferrans V.J., Moss J. Reversible airflow obstruction, proliferation of abnormal smooth muscle cells and impairment of gas exchange as predictors of outcome in lymphangioleiomyomatosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. Vol.164, №6. P.1072–1076. doi: 10.1164/ajrccm.164.6.2102125
24. Taveira-DaSilva A.M., Steagall W.K., Rabel A., Hathaway O., Harari S., Cassandro R., Stylianou M., Moss J. Reversible airflow obstruction in lymphangioleiomyomatosis // *Chest.* 2009. Vol.136, №6. P.1596–1603. doi: 10.1378/chest.09-0624
25. Kitaichi M., Nishimura K., Itoh H., Izumi T. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995. Vol.151, №2 (Pt 1). P.527–533. doi: 10.1164/ajrccm.151.2.7842216
26. Urban T., Lazor R., Lacronique J., Murriss M., Labrune S., Valeyre D., Cordier J.F. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis. A study of 69 patients. Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O" P) // *Medicine (Baltimore).* 1999. Vol.78, №5. P.321–337. doi: 10.1097/00005792-199909000-00004
27. Burger C.D., Hyatt R.E., Staats B.A. Pulmonary mechanics in lymphangioleiomyomatosis // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991. Vol.143, №5 (Pt 1). P.1030–1033. doi: 10.1164/ajrccm/143.5_Pt_1.1030
28. Watz H., Oltmanns A., Kimmel S., Magnussen H., Wirtz H., Kirsten D. Sporadic lymphangioleiomyomatosis. Clinical and lung functional characteristics of 32 female patients // *Dtsch Med. Wochenschr.* 2008. Vol.133, №14. P.705–708 (in German). doi: 10.1055/s-2008-1067310

REFERENCES

1. McCormack F.X., Gupta N., Finlay G.R., Young L.R., Taveira-DaSilva A.M., Glasgow C.G., Steagall W.K., Johnson S.R., Sahn S.A., Ryu J.H., Strange C., Seyama K., Sullivan E.J., Kotloff R.M., Downey G.P., Chapman J.T., Han M.K., D'Armiento J.M., Inoue Y., Henske E.P., Bissler J.J., Colby T.V., Kinder B.W., Wikenheiser-Brokamp K.A., Brown K.K., Cordier J.F., Meyer C., Cottin V., Brozek J.L., Smith K., Wilson K.C., Moss J.; ATS/JRS Committee on Lymphangioleiomyomatosis. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194(6):748–761. <https://doi.org/10.1164/rccm.201607-1384ST>
2. Carsillo T., Astrinidis A., Henske E.P. Mutations in the tuberous sclerosis complex gene TSC2 are a cause of sporadic pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000; 97(11):6085–6090. doi: 10.1073/pnas.97.11.6085
3. Hodges A.K., Li S., Maynard J., Parry L., Braverman R., Cheadle J.P., DeClue J.E., Sampson J.R. - Pathological mutations in TSC1 and TSC2 disrupt the interaction between hamartin and tuberin. *Hum. Mol. Genet.* 2001; 10(25):2899–2905. doi: 10.1093/hmg/10.25.2899
4. Makarova M.A., Avdeev S.N., Merzhoeva Z.M. The modern view of lymphangioleiomyomatosis: etiology, pathogenesis, clinical features, diagnosis and treatment. *Consilium Medicum* 2015; 17(11):60–63 (in Russian).
5. Harknett E.C., Chang W.Y., Byrnes S., Johnson J., Lazor R., Cohen M.M., Gray B., Geiling S., Telford H., Tattersfield A.E., Hubbard R.B., Johnson S.R. Use of variability in national and regional data to estimate the prevalence of lymphangioleiomyomatosis. *QJM* 2011; 104(11):971–979. doi: 10.1093/qjmed/hcr116
6. Makarova M.A. Lymphangioleiomyomatosis. In: Chuchalin A.G., editor. *Respiratory medicine*. Moscow: Litterra; 2017. Vol.3. pp.80–89 (in Russian). ISBN 978-5-4235-0272-0
7. Moss J., Avila N.A., Barnes P.M., Litzemberger R.A., Bechtle J., Brooks P.G., Hedin C.J., Hunsberger S., Kristof A.S. Prevalence and clinical characteristics of lymphangioleiomyomatosis (LAM) in patients with tuberous sclerosis complex. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (4):669–671. doi: 10.1164/ajrccm.164.4.2101154
8. Cudzilowicz C.J., Szczesniak R.D., Brody A.S., Rattan M.S., Krueger D.A., Bissler J.J., Franz D.N., McCormack F.X.,

Young L.R. Lymphangioliomyomatosis screening in women with tuberous sclerosis. *Chest* 2013; 144(2):578–585. doi: 10.1378/chest.12-2813

9. Brakemeier S., Grohé C., Bachmann F., Budde K. Sporadic Lymphangioliomyomatosis (sLAM) and Tuberous Sclerosis Complex (TSC) - Pulmonary Manifestations. *Pneumologie* 2017; 71(2):86–95 (in German). doi: 10.1055/s-0042-111522

10. Randle S.C. Tuberous Sclerosis Complex: A Review. *Pediatr. Ann.* 2017; 46(4):e166–e171. doi: 10.3928/19382359-20170320-01

11. Johnson S.R., Cordier J.F., Lazor R., Cottin V., Costabel U., Harari S., Reynaud-Gaubert M., Boehler A., Brauner M., Popper H., Bonetti F., Kingswood C.; Review Panel of the ERS LAM Task Force. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioliomyomatosis. *Eur. Respir. J.* 2010; 35(1):14–26. doi: 10.1183/09031936.00076209

12. McCormack F.X. Lymphangioliomyomatosis: a clinical update. *Chest* 2008; 133(2):507–516. doi: 10.1378/chest.07-0898

13. Taveira-DaSilva A.M., Steagall W.K., Moss J. Lymphangioliomyomatosis. *Cancer Control* 2006; 13(4):276–285. doi: 10.1177/107327480601300405

14. Johnson S.R., Tattersfield A.E. Decline in lung function in lymphangioliomyomatosis: relation to menopause and progesterone treatment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160(2):628–633. doi: 10.1164/ajrccm.160.2.9901027

15. Lazor R., Valeyre D., Lacronique J., Wallaert B., Urban T., Cordier J.F.; Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires. Low initial KCO predicts rapid FEV1 decline in pulmonary lymphangioliomyomatosis. *Respir. Med.* 2004; 98(6):536–541. doi: 10.1016/j.rmed.2003.11.013

16. Hayashida M., Yasuo M., Hanaoka M., Seyama K., Inoue Y., Tatsumi K., Mishima M.; Respiratory Failure Research Group of the Ministry of Health, Labour, and Welfare, Japan. - Reductions in pulmonary function detected in patients with lymphangioliomyomatosis: An analysis of the Japanese National Research Project on Intractable Diseases database. *Respir. Investig.* 2016; 54(3):193–200. doi: 10.1016/j.resinv.2015.11.003

17. Yao J., Taveira-DaSilva A.M., Jones A.M., Julien-Williams P., Stylianou M., Moss J. - Sustained effects of sirolimus on lung function and cystic lung lesions in lymphangioliomyomatosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 190(11):1273–1282. doi: 10.1164/rccm.201405-0918OC

18. Kim C., Do K.H., Cha J., Song J.W., Lee S.M., Lee K.Y. Effects of sirolimus in lymphangioliomyomatosis patients on lung cysts and pulmonary function: long-term follow-up observational study. *Eur. Radiol.* 2020; 30(2):735–743. doi: 10.1007/s00330-019-06412-4

19. Courtwright A.M., Baldi B.G., Kidambi P., Cui Y., Lamattina A.M., Villalba J.A., Bagwe S., Goldberg H.J., Rosas I.O., Henske E.P., Carvalho C.R.R., El-Chemaly S. Characterization of lymphangioliomyomatosis patients with discordance between spirometric and diffusion measurements of pulmonary function. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2018; 35(3):206–212. doi: 10.36141/svldd.v35i3.6321

20. Doubková M., Štefániková M., Čan V., Merta Z., Svoboda M. Lymphangioliomyomatosis. *Klin. Onkol.* 2019; 32(5):367–374. doi: 10.14735/amko2019367

21. Gupta N., Lee H.S., Ryu J.H., Taveira-DaSilva A.M., Beck G.J., Lee J.C., McCarthy K., Finlay G.A., Brown K.K., Ruoss S.J., Avila N.A., Moss J., McCormack F.X.; NHLBI LAM Registry Group. The NHLBI LAM Registry: Prognostic Physiologic and Radiologic Biomarkers Emerge From a 15-Year Prospective Longitudinal Analysis. *Chest* 2019; 155(2):288–296. doi: 10.1016/j.chest.2018.06.016

22. Ryu J.H., Moss J., Beck G.J., Lee J.C., Brown K.K., Chapman J.T., Finlay G.A., Olson E.J., Ruoss S.J., Maurer J.R., Raffin T.A., Peavy H.H., McCarthy K., Taveira-Dasilva A., McCormack F.X., Avila N.A., Decastro R.M., Jacobs S.S., Stylianou M., Fanburg B.L.; NHLBI LAM Registry Group. The NHLBI lymphangioliomyomatosis registry: characteristics of 230 patients at enrollment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173(1):105–111. doi: 10.1164/rccm.200409-1298OC

23. Taveira-DaSilva A.M., Hedin C.J., Stylianou M.P., Travis W.D., Matsui K., Ferrans V.J., Moss J. Reversible airflow obstruction, proliferation of abnormal smooth muscle cells and impairment of gas exchange as predictors of outcome in lymphangioliomyomatosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164(6):1072–1076. doi: 10.1164/ajrccm.164.6.2102125

24. Taveira-DaSilva A.M., Steagall W.K., Rabel A., Hathaway O., Harari S., Cassandro R., Stylianou M., Moss J. Reversible airflow obstruction in lymphangioliomyomatosis. *Chest* 2009; 136(6):1596–1603. doi: 10.1378/chest.09-0624

25. Kitaichi M., Nishimura K., Itoh H., Izumi T. Pulmonary lymphangioliomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151 (2 Pt 1):527–533. doi: 10.1164/ajrccm.151.2.7842216

26. Urban T., Lazor R., Lacronique J., Murriss M., Labrune S., Valeyre D., Cordier J.F. Pulmonary lymphangioliomyomatosis. A study of 69 patients. Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P). *Medicine (Baltimore)* 1999; 78(5):321–337. doi: 10.1097/00005792-199909000-00004

27. Burger C.D., Hyatt R.E., Staats B.A. Pulmonary mechanics in lymphangioliomyomatosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*

1991; 143 (5 Pt 1):1030–1033. doi: 10.1164/ajrcm/143.5_Pt_1.1030

28. Watz H., Oltmanns A., Kimmel S., Magnussen H., Wirtz H., Kirsten D. Sporadic lymphangioliomyomatosis. Clinical and lung functional characteristics of 32 female patients. *Dtsch Med. Wochenschr.* 2008; 133(14):705–708 (in German). doi: 10.1055/s-2008-1067310

Информация об авторах:

Александр Владимирович Черняк, канд. мед. наук, зав. лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; врач функциональной диагностики отделения функциональной и ультразвуковой диагностики, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнёва Департамента здравоохранения города Москвы»; e-mail: achi2000@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>

Марина Алексеевна Макарова, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-пульмонолог отделения респираторной медицины, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва Департамента здравоохранения города Москвы»; e-mail: mma123@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4913-087X>

Сергей Николаевич Авдеев, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой пульмонологии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); руководитель клинического отдела, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; e-mail: serg_avdeev@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>

Author information:

Alexander V. Chernyak, MD, PhD (Med.), Head of the Laboratory of Functional and Ultrasonic Research Methods, Pulmonology Scientific Research Institute of Federal Medical and Biological Agency; Doctor of Functional Diagnostics of the Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, Moscow City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev; e-mail: achi2000@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>

Marina A. Makarova, MD, PhD (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy of the Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University); Pulmonologist of the Department of Respiratory Medicine, Moscow City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev; e-mail: mma123@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4913-087X>

Sergey N. Avdeev, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Corresponding member of RAS, Head of the Pulmonology Department of the Medical Faculty, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Head of the Clinical Department, Pulmonology Scientific Research Institute of Federal Medical and Biological Agency; e-mail: serg_avdeev@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>

Поступила 11.01.2021
Принята к печати 18.01.2021

Received January 11, 2021
Accepted January 18, 2021

УДК 616.22-006(571.6)

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-32-41

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАКА ГОРТАНИ В ДАЛЬНЕВОСТОЧНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ

В.П.Гордиенко¹, К.В.Янушевский², Д.Т.Екония²

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер», 675000, г. Благовещенск, ул. Октябрьская, 110

РЕЗЮМЕ. Цель. Научная оценка основных показателей заболеваемости и смертности населения от рака гортани в Дальневосточном федеральном округе (ДФО) за последние десять лет (2009–2019 гг.). **Материалы и методы.** Используются показатели заболеваемости и смертности, отчетные формы статистического учета онкологических больных и регламентирующие документы вышестоящих организаций, информация о десятилетних наблюдениях за динамикой изменений цифровых значений исследуемой патологии. **Результаты.** Приведены основные данные о заболеваемости и смертности больных раком гортани в ДФО, где в 2019 г. зарегистрировано 34152 новых случая злокачественных новообразований, что на 8,5% больше, чем десять лет назад. Под диспансерным наблюдением находился 2171 пациент с раком гортани, т.е. 26,5% на 100000 населения в регионе. В структуре первичной заболеваемости и общей смертности среди всех отделов дыхательной системы рак гортани занимал второе место после злокачественных новообразований трахеи, бронхов и легкого. За исследуемый период возросло количество больных с запущенными формами заболевания с одновременным снижением числа пациентов с I и II стадиями онкопроцесса. За последние десять лет заболеваемость более существенно росла среди женского населения. Процент активно выявленных больных за это время увеличился на несколько порядков, с одновременным увеличением индекса накопления контингентов больных раком гортани. Морфологическое подтверждение диагноза оказалось ниже, чем в среднем по России. Удельный вес больных, состоящих на учете 5 и более лет, не достиг среднереспубликанских значений. Летальность на первом году с момента установления диагноза характеризовалась динамически снижающимися цифровыми значениями, несмотря на увеличение числа запущенных случаев, что возможно объяснить высоким уровнем современных методов лечения. **Заключение.** На фоне возрастающего абсолютного числа больных со злокачественными новообразованиями на территории Дальневосточного федерального округа в 2019 г. отмечалось снижение стандартизованных показателей (мировой стандарт) заболеваемости и смертности от рака гортани у мужского населения, с увеличением количества заболевших и умерших от данной патологии женщин.

Ключевые слова: рак гортани, заболеваемость, смертность, Дальневосточный федеральный округ.

EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF LARYNGEAL CANCER IN THE FAR EASTERN FEDERAL DISTRICT

V.P.Gordienko¹, K.V.Yanushevsky², D.T.Ekonia²

¹Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

²Amur Regional Oncology Dispensary, 110 Oktyabr'skaya Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

SUMMARY. Aim. A scientific assessment of the main indicators of morbidity and mortality of the population from

Контактная информация

Виктор Петрович Гордиенко, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии с курсом онкологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: gen-45@rambler.ru

Correspondence should be addressed to

Viktor P. Gordienko, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of the Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy with Oncology Course, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: gen-45@rambler.ru

Для цитирования:

Гордиенко В.П., Янушевский К.В., Екония Д.Т. Эпидемиологические особенности рака гортани в Дальневосточном федеральном округе // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып. 79. С.32–41. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-32-41

For citation:

Gordienko V.P., Yanushevsky K.V., Ekonia D.T. Epidemiological features of laryngeal cancer in the far eastern federal district. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (79):32–41 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-32-41

laryngeal cancer in the Far Eastern Federal District over the past ten years (2009-2019). **Materials and methods.** In the process of work, indicators of morbidity and mortality, reporting forms of statistical registration of oncological patients and regulatory documents of higher organizations, information on ten-year observations on the dynamics of changes in digital values of the investigated pathology were used. **Results.** The main data on morbidity and mortality of patients with laryngeal cancer are given in the Far Eastern Federal District, where 2019 new cases of malignant neoplasms were registered in 34152, which is 8.5% more than ten years ago. There were 2171 patients with laryngeal cancer under outpatient observation, i.e. 26.5% per 100.000 population in the region. In the structure of primary morbidity and total mortality among all departments of the respiratory system, laryngeal cancer ranked second after malignant neoplasms of the trachea, bronchi and lung. During the study period, the number of patients with advanced forms of the disease increased with a simultaneous decrease in the number of patients with stages I and II of the oncological process. Over the past ten years, the incidence of disease has increased more significantly in the female population. The percentage of actively identified patients during this time increased by several orders of magnitude, with a simultaneous increase in the index of the accumulation of populations of patients with laryngeal cancer. Morphological confirmation of the diagnosis was lower than the Russian average. The proportion of patients registered for five years or more did not reach the average republican values. Lethality in the first year since the diagnosis was established was characterized by dynamically decreasing digital values, despite the increase in the number of neglected cases, which can be explained by the high level of modern methods of treatment. **Conclusion.** Against the background of the increasing absolute number of patients with malignancies in the Far Eastern Federal District in 2019, there was a decrease in standardized indicators (world standard) of morbidity and mortality from laryngeal cancer in the male population, with an increase in the number of women who fell ill and died from this pathology.

Key words: laryngeal cancer, incidence, mortality, Far Eastern Federal District.

Ежегодно в России заболевают злокачественными новообразованиями (ЗНО) более 600 тыс. и умирают около 300 тыс. человек. К одной из ведущих причин смертности следует отнести опухоли трахеи, бронхов и легкого (17,0%). Среди поражений верхних дыхательных путей свыше 60% заболевших приходится на ЗНО гортани, которые в структуре общей заболеваемости располагаются во втором десятке нозологических проявлений онкологической патологии. В течение последних 10 лет заболеваемость раком гортани в Российской Федерации (РФ) увеличивалась от 2,8 до 8,5%, тогда как в странах Западной Европы и Северной Америки эти показатели варьировали в пределах 0,8-8% [1-3].

В 2019 г. в России количество новых случаев заболевания раком гортани составило 1,08% от общего числа впервые выявленных ЗНО. Под наблюдением находился 2171 больной с данной локализацией опухоли, что соответствовало 26,5 на 100 тыс. населения. Неравномерность распределения многих онкологических заболеваний на территории РФ, обусловленная различными внешними факторами, связанными с прямой индукцией рака, либо с модификациями риска развития неопластического процесса, служит основанием для изучения особенностей рака гортани на огромных пространствах Дальневосточного федерального округа (ДФО), которые составляют 40,1% площади всей страны с населением 8178913 человек (5,6% от всех проживающих в стране) и с плотностью заселения 1,18 чел/км². Удаленность многих населенных пунктов от крупных медицинских центров в восточных регионах России не дает возможности своевременного и качественного выявления онкологической патологии, а более чем у половины людей, попадающих в группы риска, невозможно получить морфологическое подтверждение или исключение диагноза в необходимые

10-14 дней для начала лечения, согласно регламентирующих документов Минздрава России.

Отсюда становится понятной заинтересованность в статистической и эпидемиологической интерпретации показателей заболеваемости и смертности от рака гортани на обширных территориях ДФО в различных группах населения для разработки региональных и общегосударственных программ, которые обеспечат улучшение качества оказания медицинской помощи этой категории больных.

Целью исследования явилась научная оценка основных показателей заболеваемости и смертности населения от рака гортани в ДФО за последние 10 лет (2009-2019 гг.).

Материалы и методы исследования

В рамках выполнения настоящей работы изучалась динамика показателей заболеваемости и смертности больных с онкологической патологией в соответствии с МКБ-10 [4], отчетные формы №35 (до 27.12.2016 г.) и форма №7 «Сведения о злокачественных новообразованиях» по региону и его административным территориям за 2009-2019 гг., учетная форма №030-6 «Контрольная карта диспансерного больного». Исследовались учетно-отчетные документы: «Извещение о больном злокачественным новообразованием» (форма 090/у), «Медицинская карта амбулаторного больного (форма 025/у)», «Протокол запущенности (форма 027-2/у)» и годовые отчеты ЛПУ отдельного региона. В качестве объекта для сопоставления данных использовались публикуемые в открытом доступе официальные справочные материалы МНИОИ им. П.А.Герцена, информация Федеральной службы государственной статистики и регламентирующие документы Минздрава России, интерпретируемые авторами с учетом собственных предложений по совершенство-

ванию онкологической помощи населению на территориях отдельно взятых регионов РФ [5, 6]. Изучался показатель отношения смертности и заболеваемости (индекс достоверности учета – ИДУ), который дает возможность получения более точной информации о состоянии медицинской помощи онкологическим больным на любой территории с указанием количества ошибок в определении распространенности опухолевого процесса [7]. В ретроспективном анализе осуществлен расчет абсолютных, относительных и средних величин. Все полученные результаты были обработаны с помощью стандартных программ в системе Excel и Statistica 10.0 с использованием информационных технологий онкологической статистики, предложенных В.М.Мерабишвили [8].

Результаты исследования и их обсуждение

Основными причинами смертности населения РФ в отчетном году прошедшего десятилетия оставались заболевания органов кровообращения – 574‰, ЗНО – 202‰, и внешние причины – 87‰.

В 2019 г. в России было выявлено 640391 новых случаев ЗНО. Прирост данного показателя по сравнению с 2018 г. составил 2,5%. В территориальных специализированных онкологических учреждениях страны под диспансерным наблюдением находились 3928338 пациентов (2018 г. – 3762218 чел.; 2009 г. – 2691985 чел.). Обобщенные данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что в 2019 г. в России было учтено 6914 случаев рака гортани. Интенсивный показатель составил 4,71‰, а стандарти-

зованный (мировой стандарт) – 2,77‰. Причиной смерти рак гортани в 2019 г. стал у 3978 человек (2009 г. – 4622), что составило 1,35% (2009 г. – 1,6%) от общего числа ушедших из жизни в стране больных с онкологической патологией [9].

На территории ДФО в 2019 г. заболело ЗНО 34152 человека (2009 г. – 20191). Уровень заболеваемости населения соответствовал одному из последних мест среди всех Федеральных округов России. За прошедшие 10 лет количество заболевших в ДФО увеличилось более чем в 1,7 раза. В то же время по России подобное увеличение числа онкологических больных произошло на 26,8%.

Структура основных локализаций ЗНО в 2019 г. по ДФО выглядела следующим образом: на первом месте рак кожи с меланомой – 13,9% (2018 г. – 12,6%), на втором – рак трахеи, бронхов и легкого – 11,7% (2018 г. – 12,4%), на третьем – рак молочной железы – 11,4% (2018 г. – 10,7%).

Ежегодно здесь регистрировалось свыше 400 (423) новых случаев ЗНО гортани. Интенсивный («грубый») показатель по этому заболеванию в 2019 г. составил 5,17‰, а стандартизованный (мировой стандарт) – 3,35‰. Следует отметить, что регионы ДФО характеризовались разными уровнями распространения данной патологии. Наиболее высокие стандартизованные показатели заболеваемости раком гортани определялись в Еврейской автономной области – 5,82‰ и в республике Бурятия – 4,34‰, а низкие отмечены в Республике Саха (Якутия) – 2,77‰ и Сахалинской области 3,06‰ (табл. 1).

Таблица 1

Заболеваемость и смертность (С32) на 100 тыс. населения (стандартизованные показатели), индекс достоверности учета (ИДУ)

Территория	Заболеваемость						Смертность						Индекс достоверности учета					
	2009 г.			2019 г.			2009 г.			2019 г.			2009 г.			2019 г.		
	Всего	м	ж	Всего	м	ж	Всего	м	ж	Всего	м	ж	Всего	м	ж	Всего	м	ж
ПК	3,54	8,30	0,48	3,21	7,23	0,63	3,01	7,50	0,23	0,83	3,94	0,37	0,85	0,90	0,48	0,57	0,54	0,59
ХК	2,65	5,97	0,57	3,08	6,90	0,44	2,01	4,71	0,23	1,64	3,55	0,30	0,76	0,79	0,40	0,53	0,51	0,68
АО	3,39	7,80	0,28	3,17	6,16	1,09	2,27	4,60	0,67	3,27	7,31	0,68	0,67	0,59	2,39	1,03	1,87	0,62
КК	3,23	7,53	0,46	3,46	6,30	1,32	2,17	4,36	0,46	0,56	1,26	0,00	0,67	0,58	1,00	0,16	0,2	0,00
МО	2,35	5,29	0,00	3,54	6,90	0,76	2,86	7,06	0,00	1,74	4,51	0,00	1,22	1,33	0,00	0,49	1,27	0,00
СО	4,95	11,57	1,06	3,06	7,06	0,18	1,47	3,43	0,33	2,15	5,47	0,00	0,30	0,29	0,31	0,70	0,77	0,00
ЗК	3,20	7,66	0,34	3,79	8,16	0,97	2,19	4,31	0,83	2,42	5,36	0,50	0,68	0,56	2,44	0,64	0,66	0,52
ЧАО	3,44	2,28	4,58	0	0	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
РБ	2,77	6,38	0,32	4,34	9,28	1,05	1,64	3,65	0,32	1,64	3,79	0,17	0,59	0,27	1,00	0,38	0,41	0,16
РС(Я)	2,56	4,72	0,99	2,77	5,59	0,65	2,10	3,55	0,93	1,13	2,33	0,27	0,82	0,75	0,93	1,41	0,42	0,41
ЕАО	2,37	6,28	0,00	5,82	11,33	1,66	1,91	4,52	0,00	1,98	4,85	0,00	0,80	0,72	0,00	0,34	0,43	0,00
ДФО	3,26	7,38	0,57	3,35	7,23	0,63	2,40	8,53	0,37	1,88	4,18	0,31	0,74	1,16	0,65	0,56	0,58	0,49
РФ	3,09	7,24	0,33	2,77	6,22	0,41	2,10	5,16	0,15	1,55	3,62	0,17	0,68	0,71	0,45	0,56	0,58	0,41

Примечание: ПК – Приморский край; ХК – Хабаровский край; АО – Амурская область; КК – Камчатский край; МО – Магаданская область; СО – Сахалинская область; ЗК – Забайкальский край; ЧАО – Чукотский автономный округ; РБ – Республика Бурятия; РС(Я) – республика Саха (Якутия); ЕАО – Еврейская автономная область; ДФО – Дальневосточный федеральный округ; РФ – Российская Федерация.

Профилактические и диагностические мероприятия в работе онкологической службы на любой территории должны быть направлены на выявление больных на ранних этапах развития неопластического процесса, что является важнейшей задачей первичного звена здравоохранения, определяющей уровни заболеваемости и смертности. Соотношение этих двух составляющих позволяет оценить качество медицинской помощи онкологическим больным и характеризуется ИДУ, который особенно актуален для регионов, занимающих большие площади, и где заболеваемость и смертность могут изменяться в зависимости от конкретного места проживания. Повышение качества медицинской помощи онкологическим больным, уменьшает этот пока-

затель. Общий ИДУ в Европе и России составляет в настоящее время около 0,5, но на отдельных территориях нашей страны он значительно выше. Из таблицы 2 видно, что ИДУ больных раком гортани на протяжении последних лет имел четко обозначенную тенденцию к снижению во всех регионах РФ, кроме Республики Крым (0,68), где ИДУ в 2019 г. быстрее других приближался к критической цифре – 1,0. Сравнение с регионами РФ показало, что усредненные значения ИДУ в ДФО в 2019 г. оказались равны среднероссийскому показателю. Наилучшие цифровые значения ИДУ отмечались в Камчатском крае (0,16) и в Еврейской автономной области (0,34).

Таблица 2

Динамика ИДУ (индекс достоверности учета), регионы России (С32)

Годы	Регионы									РФ
	ЦФО	СЗФО	ЮФО	СКФО	РК	ПФО	УФО	СФО	ДФО	
2009	0,69	0,65	0,67	0,49	-	0,69	0,65	0,65	0,74	0,68
2012	0,64	0,70	0,58	0,65	-	0,60	0,62	0,54	0,77	0,62
2015	0,63	0,58	0,53	0,40	0,80	0,56	0,63	0,78	0,76	0,59
2018	0,92	0,62	0,57	0,46	0,58	0,52	0,58	0,51	0,59	0,54
2019	0,60	0,57	0,55	0,51	0,68	0,53	0,55	0,49	0,56	0,56

Примечание: здесь и далее ЦФО – Центральный федеральный округ; СЗФО – Северо-Западный федеральный округ; ЮФО – Южный федеральный округ; СКФО – Северо-Кавказский федеральный округ; РК – Республика Крым; ПФО – Приволжский федеральный округ; УФО – Уральский федеральный округ; СФО – Сибирский федеральный округ.

Таблица 3

Динамика заболеваемости раком гортани (С32) в ДФО

Годы	Мужчины			Женщины		
	абс. число	«грубый» показатель	стандарт. показатель	абс. число	«грубый» показатель	стандарт. показатель
2009 г.	259	8,36	7,38	29	0,87	0,57
2012 г.	270	8,98	7,17	30	0,92	0,60
2015 г.	268	8,99	6,79	29	0,90	0,59
2018 г.	353	8,97	6,88	50	1,17	0,76
2019 г.	375	9,56	7,23	48	1,13	0,63
Средн. арифм. (M)	305	8,97	7,09	37,2	0,998	0,63
Ошибка средн. арифм. (m)	24,4	0,189	0,110	4,83	0,0629	0,0339
Станд. отклонение (σ)	54,6	0,424	0,247	10,8	0,141	0,0758
% прироста (убыли)	+44,78	+14,35	-2,04	+65,51	+29,88	+10,52
Среднегод. прирост (убыль)	+4,07	+1,30	-0,18	+5,95	+2,71	+0,95

В таблице 3 представлены показатели заболеваемости населения раком гортани за последние 10 лет в их динамическом развитии. За последний год исследования было учтено 423 случая данного заболевания (375

у мужчин и 48 у женщин). Темпы прироста/убыли числа заболевших среди мужчин были выше, чем среди женщин, что подтверждалось абсолютными и интенсивными («грубыми») цифровыми значениями,

которые не противоречили общемировой тенденции и ситуации в РФ в целом. Следует отметить, что прирост/убыль количества больных с отрицательным балансом заболевших был только у мужчин и только в интерпретации стандартизованного показателя [10, 11].

Активная выявляемость ЗНО гортани на территории ДФО в 2019 г. составила 17,7% (РФ – 13,6%; 2009 г. – 3,8%), что говорит о значительной активизации профилактической работы в лечебных учреждениях первичного звена здравоохранения в последние годы. Однако снижение количества больных в I-II стадиях заболевания (31,9%; 2018 г. – 49,9%) на фоне увеличивающегося числа запущенных случаев вместе с неустановленной стадией онкопроцесса (29,1%; 2009 г. – 18,7%) может характеризоваться как отрицательный момент, определяющий высокий уровень общей (10,5%; РФ – 7,2%) и одногодичной летальности (21,3%; РФ – 23,7%) (табл. 4, 5).

Морфологическое подтверждение диагноза дает возможность оптимального выбора методов лечения конкретного онкологического больного. Количество

подвергшихся гистологическим исследованиям в 2019 г. составило 93%, в то же время, оставаясь ниже республиканских показателей (97,2%). Свидетельством недостаточного качества специализированной медицинской помощи в ДФО можно рассматривать уровни морфологического подтверждения диагнозов в Хабаровском (79,7%) и Приморском (87%) краях при 100% верификации рака гортани в 5 регионах округа (табл. 6).

Абсолютное число больных, определяющее эффективность всех составляющих в оказании медицинской помощи пациентам с ЗНО гортани в конкретный период времени, неразрывно связано с понятием индекса накопления контингентов и показателем числа случаев на 100 тыс. населения на конец года. Доля больных раком гортани по данному виду исследований представлена выросшими цифровыми значениями в сравнении с 2009 г., но остающимися ниже средних по стране (табл. 7). Анализ возрастных особенностей зарегистрировал наибольшее количество наблюдений данной патологии в группе 55 лет и старше.

Таблица 4

Показатели активного выявления рака гортани (С32) в ДФО

Территория	Выявлены активно (оба пола), %				
	2009 г.	2012 г.	2015 г.	2018 г.	2019 г.
Приморский край	0,0	5,0	1,9	15,3	13,5
Хабаровский край	9,1	16,1	13,3	35,0	30,9
Амурская область	5,1	11,4	9,3	5,4	0,00
Камчатский край	0,0	0,0	0,0	15,4	12,5
Магаданская область	0,0	9,1	9,1	37,5	42,9
Сахалинская область	9,1	9,5	7,7	6,3	8,3
Забайкальский край	0,0	14,5	7,0	15,2	10,5
Чукотский автономный округ	0,0	0,0	0,0	0,0	0,00
Республика Бурятия	3,0	3,6	3,2	16,9	22,4
Республика Саха (Якутия)	3,7	4,8	4,3	14,8	26,7
Еврейская автономная область	0,0	0,0	10,0	0,0	42,9
ДФО	3,8	8,2	6,2	17,2	17,7
РФ	5,3	5,9	9,2	13,9	13,6

Таблица 5

Динамика распределения случаев рака гортани (С32) в ДФО по стадиям заболевания

Год	I		II		III		IV		Не установлена		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
2009	-	-	-	-	119	45,4	46	17,6	3	1,1	262	100
2012	22	7,6	65	22,4	128	44,1	70	24,1	5	1,8	290	100
2015	27	9,2	71	25,1	114	40,6	63	22,3	8	2,8	283	100
2018	63	16,0	94	23,9	143	36,4	88	22,4	5	1,3	393	100
2019	42	10,2	90	21,7	161	39,0	116	28,1	4	1,0	413	100

Примечание: в 2009 г. I-II стадии представлены общими цифрами – 35,9%, абс. число – 94.

Таблица 6

Динамика удельного веса морфологически подтвержденных диагнозов (С32)

Показатель		ДФО					РФ
		2009 г.	2012 г.	2015 г.	2018 г.	2019 г.	2019 г.
Количество больных на конец года	абс.	262	290	283	393	413	6613
	морф. подтв.	238	270	263	372	384	6428
	%	91,2	93,1	92,9	94,7	93,0	97,2

Таблица 7

Индекс накопления контингентов (ИНК) больных ЗНО гортани (С32)

Показатель		ДФО					РФ	
		2009 г.	2011 г.	2012 г.	2015 г.	2018 г.	2019 г.	2019 г.
ИНК		4,9	4,8	4,9	5,4	5,7	5,5	7,4
Количество случаев на конец года	абс.	1280	1313	1373	1480	2105	2171	45648
	на 100 тыс.	19,8	20,4	21,9	23,8	25,6	26,5	31,1

Таблица 8

Удельный вес больных, состоящих на учете 5 лет и более (С32)

Показатель		ДФО					РФ	
		2009 г.	2011 г.	2012 г.	2014 г.	2018 г.	2019 г.	2019 г.
Количество больных	абс.	614	613	620	776	1112	1161	26618
	%	48,0	46,7	45,2	52,4	52,8	53,5	58,3

Увеличение продолжительности и качества жизни онкологического больного является важнейшей задачей современной медицины. Сравнение удельного веса больных раком гортани, состоящих на учете 5 и более лет, говорит о положительной динамике цифровых значений этого показателя, который в 2019 г. в ДФО составил 53,5% (2009 г. – 48,0%), в тоже время оставаясь по этому виду статистической отчетности на последнем месте среди всех регионов РФ. В абсолютных цифрах количество больных с этой локализацией ЗНО за 10 лет увеличилось практически в 2 раза (табл. 8).

Основным критерием высокого качества оказания медицинской помощи онкологическим больным является показатель смертности среди этой категории пациентов. Новейшие достижения в области диагностики и лечения ЗНО дают возможность своевременно выявлять начальные проявления болезни и эффективно её лечить. К сожалению, снижение количества больных на ранних стадиях (I–II ст.) и увеличение числа больных раком гортани в запущенных (IV ст.) проявлениях заболевания не дают возможности положительно характеризовать динамику смертности, которая представлена увеличивающимся числом умерших за последние десять лет (в 2019 г. абсолютное число – 240 чел., «грубый» показатель – $2,93\%_{0000}$, стандартизованный – $1,88\%_{0000}$; в 2009 г., соответственно, 211, $3,27\%_{0000}$ и $2,40\%_{0000}$), со среднегодовым приростом/убылью у муж-

чин +1,09% и у женщин +2,73% (табл. 9). Не всегда уровень заболеваемости, повышает уровень смертности. Примером может служить Еврейская автономная область, где высокая заболеваемость – $5,82\%_{0000}$ сопровождалась невысокой смертностью – $1,98\%_{0000}$ (табл. 1).

Объективное рассмотрение показателей смертности, невозможное без оценки количества умерших на первом году с момента установления диагноза, позволило отметить их постоянное снижение во всех территориальных образованиях ДФО за последние 10 лет за исключением Приморского (29,2%; 2009 г. – 24,1%) и Камчатского (38,5%; 2009 г. – 33,5%) краёв. Стопроцентная одногодичная летальность в Чукотском автономном округе объясняется взятием на учет в 2018 г. только одного больного со второй стадией рака гортани, что вызывает сомнения в правильности определения распространенности процесса (если причиной смерти указана онкологическая патология). Хорошие показатели регистрировались в Магаданской области (12,5%), Забайкальском крае (13,0%) и Республике Саха (Якутия) – 14,8% (табл. 10). На всей территории России ДФО представлен наилучшими цифровыми значениями (табл. 11), т.к. показатели смертности на первом году с момента установления диагноза рака гортани, являлись наиболее позитивными среди всех регионов страны – 21,3% [12, 13].

Таблица 9

Динамика смертности населения ДФО от рака гортани (С32)

Годы	Мужчины			Женщины		
	абс. число	«грубый» показатель	стандарт. показатель	абс. число	«грубый» показатель	стандарт. показатель
2009 г.	191	6,16	5,53	20	0,60	0,37
2012 г.	215	7,15	5,60	23	0,71	0,45
2015 г.	209	7,01	5,57	15	0,47	0,26
2018 г.	217	5,51	4,21	31	0,73	0,45
2019 г.	214	5,45	4,18	26	0,61	0,31
Средн. арифм. (М)	209	6,25	5,02	23	0,62	0,37
Ошибка средн. арифм. (m)	4,74	0,36	0,34	2,70	0,046	0,038
Станд. отклонение (σ)	10,6	0,80	0,75	6,04	0,10	0,084
% прироста (убыли)	+12,04	-11,53	-24,41	+30,0	+1,02	-16,22
Среднегод. прирост (убыль)	+1,09	-1,04	-2,22	+2,73	+0,09	-1,47

Таблица 10

Динамика показателей летальности на первом году с момента установления диагноза ЗНО (С32)
в территориальных образованиях ДФО

Территория	Летальность, %				
	2009 г.	2012 г.	2015 г.	2018 г.	2019 г.
Приморский край	24,1	18,6	32,9	32,1	29,2
Хабаровский край	33,9	25,0	22,7	25,4	20,0
Амурская область	54,5	34,4	36,6	44,4	27,0
Камчатский край	33,3	33,3	28,6	19,2	38,5
Магаданская область	33,3	12,5	0,0	12,5	12,5
Сахалинская область	33,3	36,0	30,4	26,3	15,6
Забайкальский край	28,6	17,9	33,3	20,3	13,0
Чукотский автономный округ	0,0	0,0	25,0	0,0	100,0
Республика Бурятия	40,7	18,9	31,5	29,2	18,5
Республика Саха (Якутия)	45,7	34,4	36,4	43,3	14,8
Еврейская авт. область	27,3	27,3	40,0	20,0	16,7
ДФО	33,6	25,8	30,5	29,2	21,3
РФ	27,1	24,2	23,0	23,0	23,7

В 2019 г. отношения одногодичной летальности отчетного года и запущенности (IV стадия) предыдущего отчетного года при данной патологии оказались ниже единицы в 5 из 11 территориальных образований ДФО с минимальными цифровыми значениями в Еврейской автономной области (0,29), Забайкальском округе (0,32) и в Магаданской области (0,33). Следствием снижения частоты летальных исходов на ранних стадиях онкологической патологии и правильно диагностируемой распространенности ЗНО уровень условной контрольной цифры (1,0) оказался в ДФО равным 0,95 (РФ

– 1,11). Максимальные цифровые значения показателя «летальность/запущенность» наблюдались в Республике Бурятия (2,61), в Камчатском крае (1,80) и в Амурской области (1,71), что обязывает ЛПУ на этих территориях усилить работу по снижению частоты ошибок при выставлении диагноза в каждом вновь выявляемом случае с обязательным контролем государственной регистрации причин смерти (табл. 12). Полное отсутствие сведений по запущенным случаям рака гортани не дало возможности определить подобное соотношение в Чукотском автономном округе (0,00).

Таблица 11

Летальность на первом году с момента установления диагноза (С32), регионы России

Годы	Регионы									РФ
	ЦФО	СЗФО	ЮФО	СКФО	РК	ПФО	УФО	СФО	ДФО	
2009	27,2	28,7	26,6	21,1	-	25,6	27,4	28,8	33,6	27,1
2012	22,7	24,0	23,4	24,9	-	23,2	27,6	26,6	25,8	24,2
2015	21,3	21,9	23,1	21,1	17,2	22,8	26,9	24,3	30,5	23,0
2018	20,1	26,6	21,9	19,3	30,8	22,9	25,8	24,2	29,2	23,0
2019	22,7	24,0	24,9	22,6	25,5	23,1	26,3	25,4	21,3	23,7

Таблица 12

Отношение показателей одногодичной летальности отчетного года и запущенности (IV ст.) предыдущего отчетного года при раке гортани (С32) в ДФО

Территория	Летальность, %				
	2009 г.	2012 г.	2015 г.	2018 г.	2019 г.
Приморский край	1,80	1,57	2,83	2,91	1,48
Хабаровский край	1,26	0,92	0,60	0,82	0,78
Амурская область	8,93	3,69	2,01	1,66	1,71
Камчатский край	2,50	0,49	5,95	0,83	1,80
Магаданская область	0,50	0,25	0,00	0,25	0,33
Сахалинская область	3,00	2,43	1,82	0,85	0,51
Забайкальский край	2,28	2,32	0,89	0,55	0,32
Чукотский автономный округ	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Республика Бурятия	3,66	7,00	1,88	4,68	2,61
Республика Саха (Якутия)	1,99	0,94	1,14	1,06	1,00
Еврейская авт. область	0,43	0,75	1,09	0,40	0,29
ДФО	1,68	1,28	1,44	1,15	0,95
РФ	1,70	1,51	1,23	1,13	1,11

Таким образом, проведенная работа зарегистрировала рост заболеваемости раком гортани на территории ДФО с постоянными темпами ежегодного увеличения абсолютного числа заболевших, особенно проявляющегося у мужской части населения. Анализ статистических данных о заболеваемости раком гортани (табл. 1) в отдельных регионах ДФО в 2019 г. распределил их в следующем порядке: 1) Еврейская автономная область, 2) Бурятия, 3) Забайкальский край, 4) Магаданская область, 5) Камчатский край, 6) Приморский край, 7) Амурская область, 8) Хабаровский край, 9) Сахалинская область, 10) Республика Саха, 11) Чукотский автономный округ. Снижение числа больных в I-II стадиях рака гортани и повышение удельного веса лиц с IV стадией не исключают данную локализацию ЗНО из важнейших проблем онкологии в регионе.

Количество больных, выявляемых активно за по-

следнее десятилетие, подтверждает эффективность мероприятий, проводимых первичным звеном здравоохранения. Однако, в Чукотском автономном округе и Еврейской автономной области активной диагностики рака гортани до 2019 г. не зарегистрировано. Отсутствуют данные по выявленным активно больным в 2019 г. в Амурской области (0,00%) и Чукотском автономном округе (0,00%), в то же время максимальные показатели отмечены в Магаданской и Еврейской автономных областях (42,9%).

Настоящее исследование показало, что в работе с онкологическими больными (в том числе и с раком гортани) приходилось часто сталкиваться с одними и теми же проблемами: отсутствием достаточного количества врачей, подготовленных по специальности «Онкология»; неполным обеспечением материально-технической базы в ЛПУ первичного звена; недостаточной

информацией о состоянии пациентов при первичном обращении по критериям оценки первичной опухоли и путей её распространения; нарушением учёта, сопровождающимся «искусственным улучшением» показателей в распределении больных по стадиям заболевания, не дающим, в конечном итоге, возможности получения объективного представления о деятельности онкологической службы в некоторых территориальных образованиях региона [14, 15].

Подводя итоги работы, следует отметить, что выявленные особенности течения и распространения рака гортани в ДФО с его природными и геохимическими условиями могут стать рекомендациями орга-

нам власти на местах при разработке целевых медико-социальных программ.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н.А., Уйба В.В., Куликова М.П., Кочеткова А.В. Актуальные проблемы адаптационной, экологической и восстановительной медицины. М.: Медика, 2006. 208 с.
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J. Clin.* 2018. Vol.68, №6. P.394–424. doi: 10.3322/caac.21492
3. Swerdlow A.J., Harvey C.E., Milne R.L, Pottinger C.A, Vachon C.M., Wilkens L.R, Gapstur S.M., Johansson M., Weiderpass E., Winn D.M. The National Cancer Institute Cohort Consortium: An International Pooling Collaboration of 58 Cohorts from 20 Countries // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2018. Vol.27, №11. P.1307–1319. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0182
4. МКБ 10: Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем: 10-й пересмотр. ВОЗ. Женева, 1995. Т.1. 698 с. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/87721>
5. Гордиенко В.П., Вахненко А.А. Возможные факторы социального риска онкологической патологии в отдельно взятом регионе // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2012. Т.115, №8. С.86–89.
6. Гордиенко В.П., Вахненко А.А., Сапегина О.В., Ролько Е.М. Основные направления совершенствования медицинской помощи онкологическим больным в современных социально-экономических условиях отдельно взятого региона // *Социальные аспекты здоровья населения*. 2014. №3. С.1–11. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/568/30/lang.ru/>.
7. Мерабишвили В.М. Индекс достоверности учета – важнейший критерий объективной оценки деятельности онкологической службы для всех локализаций злокачественных новообразований, независимо от уровня летальности больных // *Вопросы онкологии*. 2019. Т.65, №4. С.510–515. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2019-65-4-510-515>
8. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): руководство для врачей. Часть 1. СПб.: Коста, 2011. 221 с.
9. Россия в цифрах, 2019: краткий статистический сборник. М.: Федеральная служба государственной статистики (Росстат). 2020. 549 с.
10. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В.И.Чиссова, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена, 2010. 255 с.
11. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, А.О.Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена, 2020. 251 с.
12. Состояние онкологической помощи населению России в 2009 году / под ред. В.И.Чиссова, В.В.Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2010. 192 с.
13. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, А.О.Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2020. 239 с.
14. Балашов П.Ю., Старинский В.В., Александрова Л.М. Кадровые ресурсы онкологической службы России // *Евразийский онкологический журнал*. 2014. №3(03). С.976.
15. Плетнев В.В. Выявление предрасположенности к раку и методика его первичной профилактики. М.: Ленанд, 2015. 160 с.

REFERENCES

1. Aghajanian N.A., Uyba V.V., Kulikova M.P., Kochetkova A.V. Actual problems of adaptation, ecological and restorative medicine. Moscow: Medika; 2006 (in Russian).
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN

- estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018; 68(6):394–424. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.058
3. Swerdlow A.J., Harvey C.E., Milne R.L., Pottinger C.A., Vachon C.M., Wilkens L.R., Gapstur S.M., Johansson M., Weiderpass E., Winn D.M. The National Cancer Institute Cohort Consortium: An International Pooling Collaboration of 58 Cohorts from 20 Countries. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2018; 27(11):1307–1319. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0182
 4. International statistical classification of diseases and related health problems. 10th revision. WHO: Geneva; 2008. Available at: https://www.who.int/classifications/icd/ICD10Volume2_en_2008.pdf
 5. Gordienko V.P., Vakhnenko A.A. Probable factors of social risk of oncological pathology in a separately taken region. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)* 2012; 115(8):86–89 (in Russian).
 6. Gordienko V.P., Vakhnenko A.A., Sapagina O.V., Rolko E.M. Major avenues of work for improving medical care for cancer patients in the context of modern social and economic conditions in a particular region. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya* 2014; 3:1–11 (in Russian). Available at: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/568/30/lang,ru/>
 7. Merabishvili V.M. The Index accuracy – the most important criterion of an objective assessment of activity of oncological service for all localizations of malignant tumors, irrespective of level of lethality of patients. *Problems in Oncology* 2019; 65(4):510–515 (in Russian). <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2019-65-4-510-515>
 8. Merabishvili V.M. Cancer statistics (traditional methods, new information technologies). Part 1. St. Petersburg: Kosta; 2011 (in Russian).
 9. Russia in figures 2019: short statistical collection. Moscow: Federal State Statistics Service (Rosstat); 2020 (in Russian).
 10. Chissov V.I., Starinsky V.V., Petrova G.V., editors. Malignant neoplasms in Russia in 2009. Moscow; 2010 (in Russian).
 11. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O., editors. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Moscow; 2020 (in Russian).
 12. Chissov V.I., Starinsky V.V., Petrova G.V., editors. The state of oncologic care for the population of Russia in 2009. Moscow; 2010 (in Russian).
 13. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O., editors. The state of oncologic care for the population of Russia in 2019. Moscow; 2020 (in Russian).
 14. Balashov, Y.P., Starinskii V.V., Aleksandrova L.M. Human resources of oncological service of Russia. *Evrasiyskiy onkologicheskiy zhurnal* 2014; 3:976 (in Russian).
 15. Pletnev V.V. Identification of susceptibility to cancer and the method of its primary prevention. Moscow: Lenand; 2015 (in Russian).

Информация об авторах:

Виктор Петрович Гордиенко, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии с курсом онкологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9289-8513>; e-mail: gen-45@rambler.ru

Константин Вячеславович Янушевский, врач-онколог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7539-7909>; e-mail: yan.kostyan@yandex.ru

Диана Теймуразиевна Екоניה, врач-онколог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2577-6345>; e-mail: ekoniya.d.t@mail.ru

Author information:

Viktor P. Gordienko, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of the Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy with Oncology Course, Amur State Medical Academy; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9289-8513>; e-mail: gen-45@rambler.ru

Konstantin V. Yanushevsky, MD, Oncologist of Amur Regional Oncology Dispensary; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7539-7909>; e-mail: yan.kostyan@yandex.ru

Diana T. Ekoniya, MD, Oncologist of Amur Regional Oncology Dispensary; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2577-6345>; e-mail: ekoniya.d.t@mail.ru

Поступила 14.01.2021
Принята к печати 28.01.2021

Received January 14, 2021
Accepted January 28, 2021

УДК 612.225(616.233-002+616.248)615.835.56]616-08-07

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-42-51

ВЗАИМОСВЯЗЬ ГРАНУЛОЦИТАРНОГО ВОСПАЛЕНИЯ БРОНХОВ С УРОВНЕМ КОНТРОЛЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У БОЛЬНЫХ С ХОЛОДОВОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬЮ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ЭКСТРАМЕЛКОДИСПЕРСНЫМ БЕКЛОМЕТАЗОНОМ/ФОРМОТЕРОЛОМ

А.Б.Пирогов, А.Г.Приходько, Ю.М.Перельман

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

РЕЗЮМЕ. Введение. Обструкция малых дыхательных путей при бронхиальной астме (БА) сопровождается большей гиперчувствительностью к неспецифическим раздражителям и активностью воспаления, что сопряжено с ухудшением клинического течения болезни. Комбинация беклометазона дипропионата/формотерола фумарата (БДП/ФФ), применяемая в виде экстрамелкодисперсного дозированного аэрозоля, способна оказывать противовоспалительное действие на малые дыхательные пути. Динамические сдвиги, происходящие в структуре и функции гранулоцитов воспалительного инфильтрата бронхов после воздействия холодного воздуха у больных БА при лечении БДП/ФФ мало исследованы. **Цель.** Изучение характера изменений эозинофильного и нейтрофильного пулов бронхиальных гранулоцитов у больных БА с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей (ХГДП) при длительной терапии экстрамелкодисперсным БДП/ФФ. **Материалы и методы.** В клиническом исследовании приняли участие 25 больных БА с ХГДП. Дизайн работы включал анкетный опрос больных по вопроснику Asthma Control Test (ACT), спирометрию (Easy on PC, ndd Medizintechnik AG, Швейцария), пробу изокапнической гипервентиляции холодным воздухом (ИГХВ), сбор и цитологическое исследование индуцированной и спонтанно продуцируемой мокроты. Обследование проводилось в начале и после 12 недель терапии БДП/ФФ (100/6 мкг, два раза в сутки). **Результаты.** 12-недельное лечение экстрамелкодисперсным БДП/ФФ приводило к улучшению контроля астмы (ACT вырос с $17,1 \pm 1,1$ до $22,5 \pm 0,5$ баллов, $p < 0,001$) и проходимости мелких бронхов (прирост MOC_{50} составил $0,47 \pm 0,21$ л, $MOC_{25-75} - 0,42 \pm 0,17$ л). Терапия БДП/ФФ оказывала положительный эффект на клеточное воспаление, приводя к снижению числа эозинофилов в мокроте с $9,5$ ($3,0; 19,5$) до $2,2$ ($1,3; 4,7$)% ($p < 0,05$). Уменьшение числа эозинофилов наблюдалось и после холодовой бронхопровокации: с $9,0$ ($2,8; 15,4$) до $4,7$ ($2,8; 7,8$)% ($p < 0,05$). Динамика со стороны нейтрофилов после лечения БДП/ФФ до и после ИГХВ отсутствовала ($59,9 \pm 1,3$ и $57,1 \pm 2,0$ %, соответственно, $p > 0,05$). **Заключение.** Улучшение контроля заболевания у больных БА с ХГДП после 12 недель терапии экстрамелкодисперсным БДП/ФФ связано с регуляцией эозинофильного воспаления, снижением количества эозинофилов в дыхательных путях и подавлением активности нейтрофильного пула бронхиальных гранулоцитов в ответ на холодовую бронхопровокацию.

Ключевые слова: бронхиальная астма, холодовая гиперреактивность дыхательных путей, комбинация экстрамелкодисперсного беклометазона/формотерола, контроль астмы, гранулоцитарное воспаление.

RELATIONSHIP OF GRANULOCYTIC INFLAMMATION OF BRONCHES WITH THE LEVEL OF ASTHMA CONTROL IN PATIENTS WITH COLD AIRWAY HYPERRESPONSIVENESS UNDER INHALATION THERAPY OF EXTRA-FINE BECLOMETHASONE/FORMOTEROL

Контактная информация

Алексей Борисович Пирогов, канд. мед. наук, доцент, старший научный сотрудник, лаборатория профилактики неспецифических заболеваний легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Correspondence should be addressed to

Aleksey B. Pirogov, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Senior Staff Scientist, Laboratory of Prophylaxis of Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Для цитирования:

Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М. Взаимосвязь гранулоцитарного воспаления бронхов с уровнем контроля бронхиальной астмы у больных с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей при ингаляционной терапии экстрамелкодисперсным беклометазоном/формотеролом // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып. 79. С. 42–51. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-42-51

For citation:

Pirogov A.B., Prikhodko A.G., Perelman J.M. Relationship of granulocytic inflammation of bronches with the level of asthma control in patients with cold airway hyperresponsiveness under inhalation therapy of extrafine beclomethasone/formoterol. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (79):42–51 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-42-51

A.B.Pirogov, A.G.Prikhodko, J.M.Perelman

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk,
675000, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. Obstruction of small airways in asthma is accompanied by greater hypersensitivity to nonspecific irritants and inflammation activity, which is associated with a worsening of the clinical course of the disease. The combination of beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate (BDP/FF), used in the form of an extrafine metered dose aerosol, is capable of having an anti-inflammatory effect on the small airways. Dynamic changes in the structure and function of granulocytes of inflammatory bronchial infiltrate after exposure to cold air in patients with asthma treated with BDP/FF have been little studied. **Aim.** To study the nature of changes in eosinophil and neutrophil pools of bronchial granulocytes in asthma patients with cold airway hyperresponsiveness (CAHR) during long-term therapy with extrafine BDP/FF. **Materials and methods.** The clinical study involved 25 asthma patients with CAHR. The design of the work included a questionnaire survey of patients using the Asthma Control Test (ACT) questionnaire, spirometry (Easy on PC, ndd Medizintechnik AG, Switzerland), an isocapnic hyperventilation by cold air (IHCA), collection and cytological examination of induced and spontaneously produced sputum. The examination was carried out at the beginning and after 12 weeks of BDP/FF therapy (100/6 µg, twice a day). **Results.** 12-week treatment with extrafine BDP/FF led to an improvement in asthma control (ACT increased from 17.1 ± 1.1 to 22.5 ± 0.5 points, $p < 0.001$) and patency of small bronchi (increase in MEF_{50} was 0.47 ± 0.21 L/s, $MEF_{25-75} - 0.42 \pm 0.17$ L/s). BDP/FF therapy had a positive effect on cellular inflammation, leading to a decrease in the number of eosinophils in sputum from 9.5 (3.0; 19.5) to 2.2 (1.3; 4.7)% ($p < 0.05$). A decrease in the number of eosinophils was also observed after cold bronchoprovocation: from 9.0 (2.8; 15.4) to 4.7 (2.8; 7.8)% ($p < 0.05$). There was no dynamics in neutrophils after BDP/FF treatment before and after IHCA (59.9 ± 1.3 and $57.1 \pm 2.0\%$, respectively, $p > 0.05$). **Conclusion.** Improvement of disease control in asthma patients with CAHR after 12 weeks of therapy with extrafine BDP/FF is associated with the regulation of eosinophilic inflammation, a decrease in the number of eosinophils in the airways and suppression of the activity of the neutrophilic pool of bronchial granulocytes in response to cold bronchoprovocation.

Key words: asthma, cold airway hyperresponsiveness, extrafine beclomethasone/formoterol combination, asthma control, granulocytic inflammation.

Доминирующая при бронхиальной астме (БА) обструкция на уровне малых дыхательных путей сопровождается большей, чем при обструкции дыхательных путей крупного калибра, гиперчувствительностью к неспецифическим раздражителям и активностью воспаления, что сопряжено с увеличением частоты и тяжести приступов удушья, ухудшением клинического течения и риском тяжёлых обострений болезни [1–5]. Преимуществом по отношению к большинству комплексов ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС)/длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА), используемых в качестве базисной противовоспалительной терапии астмы, обладает комбинация беклометазона дипропионата/формотерола fumarата (БДП/ФФ), применяемая в виде экстрамелкодисперсного дозированного аэрозоля. Последний способен оказывать противовоспалительное действие на малые дыхательные пути, обеспечивая высокий уровень лёгочной депозиции за счёт равномерного распределения в легких частиц с наименьшим средним аэродинамическим диаметром (около 1,5 мкм по сравнению с 3–3,5 мкм у обычных комбинаций) [4, 6–8].

Механизм формирования тяжелых форм БА связан с ремоделированием малых дыхательных путей, обусловленным воспалением [8], для которого характерна более высокая плотность распределения клеточных элементов в стенках мелких бронхов по сравнению с плотностью воспалительных клеток, пронизывающих слизистую оболочку крупных и средних воздухоносных путей [4]. Воспаление затрагивает не

только слизистую оболочку, но и переходит на подслизистый слой, мышечную оболочку, усиливается инфильтрация бронхиол лимфоцитами, активированными эозинофилами и нейтрофилами, что сопровождается высоким уровнем экспрессии РНК, цитокинов IL-4, IL-5, хемокинов, эотаксина [1, 4].

Причастность эозинофилов к ремоделированию дыхательных путей связана с экзоцитозом цитотоксического эозинофильного катионного протеина (ЕСР), разрушающего эпителий бронхов, а также с секрецией трансформирующего ростового фактора бета (TGF-beta), стимулирующего активность интерстициальных фибробластов [9]. Участие в ремоделировании нейтрофилов сопряжено с продукцией цитокинов не Th2 типа, приоритетная роль среди которых принадлежит экспрессии IL-17 и IFN- γ [10]. Взаимодействующие в Th17 и Th1 воспалительных ответах цитокины и активированные ферменты модифицируют и ремоделируют структуру респираторного тракта, способствуя прогрессирующему снижению лёгочной функции [11].

Исследования, посвящённые преобразованиям в популяции эозинофилов и нейтрофилов, индуцирующих ремоделирование малых дыхательных путей, у больных БА при лечении БДП/ФФ немногочисленны [12]. В частности, остаются малоизученными динамические сдвиги, которые происходят в структуре и функции гранулоцитов воспалительного инфильтрата бронхов у этих больных при воздействии холодного воздуха на фоне получаемой терапии.

Настоящая работа предпринята с целью изучения

характера изменений эозинофильного и нейтрофильного пулов бронхиальных гранулоцитов у больных БА с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей (ХГДП) при длительном применении фармакотерапевтической комбинации экстрамелкодисперсного БДП/ФФ.

Материалы и методы исследования

Гипотеза исследования заключалась в предположении, что при 12-недельном лечении экстрамелкодисперсным БДП/ФФ в стабильной дозе 100 мкг БДП и 6 мкг ФФ хороший уровень контроля у больных БА с ХГДП сопряжён с уменьшением активности бронхиальных гранулоцитов.

Основными критериями включения больных в клиническое исследование были: возраст от 20 до 60 лет; документально подтверждённый клинический диагноз персистирующей БА [13] длительностью более 6 месяцев; объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) на момент тестирования более 70% должной величины, верифицированная ХГДП, подтверждённая при проведении бронхопровокационной пробы 3-минутной изокапнической гипервентиляцией холодным (-20°C) воздухом (ИГХВ); терапия комбинированным препаратом ИГКС/ДДБА (в дозе <1000 мкг в пересчёте на беклометазон) в течение не менее 4 недель до момента включения в исследование; правильная техника применения ингаляции препарата; оптимальная приверженность к назначенной терапии; письменное информационное согласие пациента на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие сопутствующей патологии, которая могла повлиять на результаты исследования; наличие острых респираторных заболеваний и обострения БА в течение предшествующих 4 недель.

На этапе отбора предварительное тестирование прошли 25 больных с диагнозом персистирующей БА, обоёго пола (12 женщин, 13 мужчин), в возрасте 25-60 лет. Набор проводился в период низких температур года (с ноября по апрель). Клиническое исследование носило наблюдательный проспективный характер продолжительностью 12 недель. По протоколу планировалась терапия комбинированным препаратом БДП/ФФ в форме экстрамелкодисперсного дозированного аэрозоля, применяемого через ингалятор в дозе 100/6 мкг, два раза в сутки – утром и вечером. В качестве неотложной помощи допускалось использование β₂-агониста короткого действия в форме аэрозоля на весь срок активного лечения.

Дизайн работы включал двукратный двухдневный визит больного в клинику для обследования в начале и конце проводимой терапии. Первый день обследования был посвящён осмотру больного, его анкетированию с использованием вопросника Asthma Control Test (ACT, Quality Metric Inc., 2002), затем выполнялась спирограмма с оценкой реакции дыхательных путей на введение β₂-агониста короткого действия и последующим

сбором индуцированной мокроты (ИМ). На следующий день проводилась стандартная бронхопровокационная проба ИГХВ [14] под контролем спирометрии, после которой осуществлялся сбор образцов спонтанно продуцируемой мокроты.

Вентиляционную функцию легких исследовали с помощью спирометра Easy on PC (ndd Medizintechnik AG, Швейцария). Анализировали параметры кривой поток-объем форсированного выдоха ОФВ₁, ОФВ₁/ЖЕЛ, МОС₅₀, МОС₇₅, СОС₂₅₋₇₅ и динамику (Δ, %) этих показателей после выполнения ингаляционных проб: через 15 минут после ингаляции аэрозоля β₂-агониста (сальбутамол, 400 мкг), а также после пробы ИГХВ на 1 и 5 минутах восстановительного периода. Для оценки вентиляционной функции лёгких применялись должные значения ECCS/EGKS, разработанные для лиц европеоидной расы старше 18 лет. Функциональные исследования проводились в соответствии с международными протоколами (АТС/ЕРС, 2005) [15]. Заблаговременно, перед тестированием больных просили воздерживаться от приёма бронхолитических препаратов, как минимум за 6-24 часов до предполагаемой процедуры [15].

Индукция мокроты осуществлялась по стандартной методике [16] ингаляцией 3-, 4- и 5%-го раствора хлорида натрия с помощью ультразвукового небулайзера (OMRON NE-U-17, Япония) сеансами по 7 минут, под контролем ОФВ₁ после каждой провокации. При снижении ОФВ₁ более 10% от исходного значения исследование прекращали. Сбор спонтанно продуцируемой мокроты проводился под контролем исследователя, после предварительной обработки полости рта и горла дистиллированной водой. Больные откашливали мокроту в стерильный контейнер, объёмом 50 мл. Удовлетворительными считались образцы мокроты с количеством материала не менее 2 мл, без примеси слюны. Контейнеры мокроты доставляли в лабораторию и исследовали не позднее 2 часов после сбора. Из полученного биологического материала готовили мазки для цитологического исследования на стерильных предметных стёклах. Для этого образец мокроты смешивали в равных пропорциях с 0,1% раствором трипсина, превращали в суспензию, затем отмывали в солевом растворе Хенкса, фильтровали, центрифугировали в течение 10 минут при 1000 об/мин. В камере Горяева оценивали количество клеток в единице нативного материала стандартным методом. Для оценки цитоза подсчитывали количество клеток в 1 мкл. Для уточнения клеточного состава 50 мкл препарата наносили на предметные стекла, нагретые до 37°C. Предметные стекла с мазками мокроты размещали в один слой в термостате ТМ-2 для просушивания в воздушной среде при температуре 37°C на 5-10 минут. После фиксации проводили 10-минутную выдержку в парах 40% раствора формалина с последующей окраской водным красителем Романовского-Гимза (4-5%, рН 6,8). Препараты изучали при помощи светооптической

иммерсионной микроскопии, с подсчётом не менее 400 клеток в 100 полях зрения. Подсчитанное количество клеток выражали в процентах [17].

Клиническое исследование прошло этическую экспертизу, на его проведение получено разрешение Локального комитета по биомедицинской этике Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания (протокол №121 от 25.10.17). Исследование выполнено с учетом требований Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и Правил клинической практики в Российской Федерации, утверждённых Приказом Минздрава РФ №266 от 19.06.2003. Все участники знакомы и подписали информированное добровольное согласие.

Для статистического анализа использовалась программа «Автоматизированная система для научных исследований» [18]. Оценку соответствия признака закону нормального распределения проводили при помощи критериев Колмогорова-Смирнова, Пирсона-Мизеса. При нормальном типе распределения использовали параметрический критерий (t) Стьюдента (парный), в случаях асимметричных (негауссовых) распределений – парный критерий Уилкоксона. Описательная статистика количественных признаков представлена средним арифметическим и стандартной ошибкой среднего арифметического ($M \pm m$), а также медианой и квартилями ($Me(Q1; Q3)$). Анализ распро-

странённости признака в сравниваемых группах (частота альтернативного распределения) проводили по критерию χ^2 (К. Пирсона) для четырехпольной таблицы. Значение полученного критерия χ^2 сравнивали с граничными значениями 3,84 для 5%-ой вероятности и 6,63 для 1%-ой вероятности нуль-гипотезы. Для всех величин принимали во внимание уровень значимости (p), равный 0,05 и меньше.

Результаты исследования

Из 25 больных, прошедших рандомизацию и начавших получать лечение экстрамелкодисперсным БДП/ФФ, двое участников были исключены из анализа по причине потери контакта и один по причине некачественного сбора мокроты на последнем этапе тестирования.

Лечение БДП/ФФ в стабильной дозе показало достаточно высокую эффективность в купировании симптомов заболевания. Так, если на момент первичного тестирования 59% больных субъективно оценивали своё состояние как неконтролируемое (АСТ < 19 баллов), то по истечении 12-недельной терапии не достигли контроля над астмой 14% больных БА ($\chi^2=10,1$; $p < 0,01$). Последние, дополнительно к терапии БДП/ФФ, использовали в ежедневном режиме бронхолитик короткого действия. В среднем по группе АСТ к концу лечения увеличился на $5,4 \pm 1,2$ баллов и соответствовал хорошему контролю над заболеванием (>20 баллов) (табл. 1).

Таблица 1

Уровень контроля над болезнью и показатели вентиляционной функции лёгких у больных БА до и после лечения

Показатели	Исходно	После 12 недель терапии БДП/ФФ	p
АСТ, баллы	17,1±1,1	22,5±0,54	<0,001
ЖЕЛ, л	4,7±0,22	4,75±0,22	>0,05
ОФВ ₁ , л	3,32±0,18	3,54±0,17	>0,05
МОС ₅₀ , л/с	3,19±0,26	3,68±0,27	<0,05
МОС ₂₅₋₇₅ , л/с	2,62±0,23	3,07±0,23	<0,05
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, %	71,1±1,7	74,5±1,1	<0,05
ОФВ ₁ , % долж.	94,0±3,7	101,6±3,3	<0,01
МОС ₅₀ , % долж.	67,2±4,9	77,7±4,8	<0,05
МОС ₂₅₋₇₅ , % долж.	64,3±4,7	75,0±4,5	<0,05
Δ ОФВ ₁ БЛ, %	14,5 (4,0; 20,0)	5,0 (3,0; 14,0)	<0,01
Δ МОС ₅₀ БЛ, %	40,0 (18,0; 65,0)	12,5 (8,0; 24,0)	<0,01
Δ ОФВ ₁ ИГХВ, %	-12,8±2,0	-12,0±2,4	>0,05

Примечание: БЛ – изменение показателя в ответ на введение бронхолитика; ИГХВ – изменение показателя в ответ на пробу ИГХВ.

Улучшение клинической картины заболевания сопровождалось положительной динамикой со стороны вентиляционной функции лёгких, связанной с восстановлением бронхиальной проходимости и снижением ответа на введение β_2 -агониста, в большей степени со стороны мелких дыхательных путей (табл. 1). Прирост абсолютных значений MOC_{50} , MOC_{25-75} в конце 12-недельного наблюдения составил $0,47 \pm 0,21$ и $0,42 \pm 0,17$ л, соответственно. Была найдена тесная связь между исходным значением MOC_{50} и степенью его изменений ($\Delta MOC_{50 \text{ бл}}$) в ответ на ингаляцию бронхолитика ($r = -0,61$; $p < 0,001$). Известно, что малые дыхательные пути диаметром ≤ 2 мм начинаются приблизительно с 8-й генерации, включают проводящие и ацинарные дыхательные пути (мембранозные, терминальные и респираторные бронхиолы 8-24 порядка). Они являются основным местом формирования обструкции воздушного потока и служат терапевтической мишенью экстрамелкодисперсного БДП/ФФ [4, 8]. Полученные нами результаты подтверждают более высокую эффективность данного препарата при воздействии на дыхательные пути больных БА, в сравнении с противовоспалительной ингаляционной терапией, ограниченной невозможностью проникновения вдыхаемых аэрозольных частиц стандартных размеров (> 2 мкм) в

периферические отделы легких [12, 19].

В процессе терапии менялась картина клеточного бронхиального воспаления, это касалось не только исходного состава клеток, но и его изменений после проведения ИГХВ. На момент первичного обследования больных, в ИМ присутствовало достаточно высокое количество эозинофилов и нейтрофилов, число последних достоверно увеличивалось после острой холодовой бронхопровокации (табл. 2). 12-недельная терапия БДП/ФФ оказывала положительный эффект на клеточное воспаление, приводя к снижению эозинофилов в мокроте на 86%. Одновременно с этим наблюдался рост числа нейтрофилов на 40% и снижение числа макрофагов на 45% (табл. 2). Уменьшение числа эозинофилов наблюдалось и после холодовой бронхопровокации (табл. 2), тогда как динамика со стороны нейтрофилов отсутствовала. Обращает на себя внимание разнонаправленное поведение макрофагов после пробы ИГХВ в начале и в конце клинического исследования. Если при предварительном отборе больных выявлено достоверно значимое (на 23%) снижение количества макрофагов после ингаляции холодного воздуха, то после 12-недельной терапии БДП/ФФ их число после ИГХВ достоверно повышалось на 18,5% (табл. 2).

Таблица 2

Цитоз (кл/1 мкл) и клеточный состав (%) мокроты в динамике

Показатели	Исходно			После 12 недель терапии БДП/ФФ		
	Базовый	После пробы ИГХВ	p	Базовый	После пробы ИГХВ	p
Цитоз	$2,4 \pm 0,29$	$3,7 \pm 1,14$	$< 0,01$	$2,2 \pm 0,25$	$2,8 \pm 0,30$	$< 0,01$
Нейтрофилы	$45,4 \pm 3,1$	$50,5 \pm 2,9$	$p_1 < 0,05$	$59,9 \pm 1,3^{**}$	$57,1 \pm 2,0$	$> 0,05$
Макрофаги	$34,9 \pm 3,9$	$27,0 \pm 2,0$	$< 0,05$	$20,7 \pm 1,4^{**}$	$24,5 \pm 1,4$	$< 0,01$
Эозинофилы	$9,5 (3,0; 19,5)$	$9,0 (2,8; 15,4)$	$> 0,05$	$2,2 (1,3; 4,7)^*$	$4,7 (2,8; 7,8)^*$	$< 0,01$
Лимфоциты	$4,5 \pm 0,6$	$4,1 \pm 0,5$	$> 0,05$	$4,3 \pm 0,5$	$3,9 \pm 0,5$	$> 0,05$
Бронхиальный эпителий	$4,0 \pm 1,3$	$3,9 \pm 0,9$	$> 0,05$	$10,2 \pm 1,2^{**}$	$7,8 \pm 1,3^*$	$< 0,05$
Бокаловидные клетки эпителия	$0,34 \pm 0,08$	$0,44 \pm 0,06$	$> 0,05$	$0,40 \pm 0,07$	$0,53 \pm 0,17$	$> 0,05$

Примечание: p – значимость различий показателей исходных и после пробы ИГХВ; p_1 – уровень значимости различий показателя по критерию Уилкоксона для связанных выборок; здесь и далее звёздочка – достоверность различий показателей исходных и после 12 недель терапии БДП/ФФ (* = 0,05; ** = 0,01)

При индивидуальном анализе динамики гранулоцитов в мокроте после проведения холодовой бронхопровокационной пробы установлено, что при первом визите в клинику более чем у половины больных воздействие холодного воздуха приводило к активному росту числа эозинофилов и нейтрофилов в бронхиальном секрете (табл. 3). Следует подчеркнуть, что такая клеточная реакция после ИГХВ не зависела от субъективной оценки больным своего состояния, выражен-

ной в баллах АСТ (больше или меньше 19 баллов), в отличие от выраженности бронхоконстрикторной реакции ($\Delta O_{FV_1 \text{ ИГХВ}}$) на воздействие холодного воздуха, достоверно коррелировавшей с АСТ ($r = 0,50$; $p = 0,031$).

В процессе лечения БДП/ФФ значимо улучшался контроль на заболеванием, что сопровождалось изменением реакции гранулоцитов в воспалительном инфильтрате бронхов после острой холодовой бронхопровокации. Зарегистрировано уменьшение

числа больных, у которых после ИГХВ регистрировалось увеличение содержания нейтрофилов в мокроте (табл. 3). У 68% пациентов имелось снижение процентного содержания нейтрофилов либо динамика отсут-

ствовала, тогда как поведение эозинофилов после ИГХВ по окончании 12-недельной терапии менялось в меньшей степени (табл. 3).

Таблица 3

Характер изменений в содержании гранулоцитов мокроты в ответ на холодовую бронхопровокацию

Число случаев (% от общего числа в группе)	Исходно		После 12 недель терапии БДП/ФФ	
	Эозинофилы	Нейтрофилы	Эозинофилы	Нейтрофилы
Увеличение числа клеток	11 (50%)	16 (73%)	14 (64%)	7 (32%)*
Уменьшение числа клеток	5 (23%)	5 (23%)	2 (9%)	10 (45%)
Нет динамики	6 (27%)	1 (4%)	6 (27%)	5 (23%)

Обсуждение результатов исследования

В нашем предыдущем исследовании в качестве структурной основы для улучшения функции внешнего дыхания и уровня контроля над болезнью под влиянием длительного лечения экстрамелкодисперсным БДП/ФФ у больных БА с сочетанной реакцией дыхательных путей на холодовой и осмотический триггеры рассматривалась депрессия эозинофильного сегмента гранулоцитарного воспаления [12]. Нейтрофильное звено оставалось неуправляемым, что приводило к клеточной диспропорции внутри популяции гранулоцитов, количественному сдвигу спектра бронхиального воспаления в сторону нейтрофилов. Как было установлено в процессе наблюдения за больными с ХГДП, для базисной противовоспалительной терапии которых применялись традиционные, широко распространенные в повседневной клинической практике комбинации ИГКС/ДДБА, трансформация клеточного состава мокроты происходила за счет изменения содержания эозинофилов при стабильных количественных показателях пула нейтрофилов. Было найдено негативное влияние индукции нейтрофильного компонента воспаления на купирование реакции дыхательных путей, вызываемой воздействием экзогенных триггеров, а также на клинические проявления и достижение контроля заболевания [20].

Согласно концепции развития БА, активированные эозинофилы представляют собой ведущие эффекторы бронхоконстрикции и обструкции дыхательных путей вследствие синтеза в эозинофильных гранулах цистеиновых лейкотриенов – компонентов медиатора немедленной аллергии – LTC₄, LTD₄ и LTE₄ [21]. Продуцируемый эозинофилами ЕСР не только повреждает эпителий бронхов, но и регулирует пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, стимулирует синтез и секрецию тучными клетками IL-5, фактора активации тромбоцитов (PAF), LTB₄, гистамина и простагландина D₂ (PGD₂), служащего хемоаттрактантом для Th2 лимфоцитов и эозинофилов [9].

По-видимому, интенсификация деструкции бронхиального эпителия, на которую указывало снижение количества эпителиальных клеток, обнаруженное в

мокроте больных в ответ на пробу ИГХВ на начальном и заключительном этапах лечения экстрамелкодисперсным БДП/ФФ, в значительной мере была обусловлена активацией эозинофилов в условиях холодового бронхоспазма (табл. 2). Следует отметить, что показатели содержания эпителиоцитов в мокроте больных после 12-недельной терапии до и после ИГХВ были достоверно более высокими, чем аналогичные показатели перед началом лечения (табл. 2), что можно расценивать в качестве проявления корригирующего воздействия лекарственного препарата, уменьшающего количество и, следовательно, воспалительную активность эозинофилов, разрушающих эпителий.

К индукторам эпителиальной деструкции как индикатора ремоделирования бронхов у больных БА с ХГДП относят и дегранулирующие нейтрофилы, подвергающиеся деструкции при респираторном взрыве [22]. О связи повреждения бронхиального эпителия с деструктивными изменениями нейтрофилов у пациентов с ХГДП свидетельствует найденная нами ранее тесная корреляционная связь между индексами деструкции нейтрофилов и эпителия ($r=0,61$; $p<0,01$) [22]. Экспортируемая при респираторном взрыве нейтрофилов генерация высоко реакционноспособных соединений кислорода рассматривается в качестве причины свободно-радикального повреждения крист митохондрий и разрушения эндоплазматического ретикула эпителиоцитов с последующей гибелью клеток [23]. Предполагается, что в этом случае сигналы апоптоза передаются в эпителий не по прямому пути, от лигирования рецептора смерти до активации каспазного каскада и гибели клеток, а по пути, опосредованному дезэнергизацией эпителия [23]. Эпителиальная дисфункция, активно развивающаяся при астме, связывается с низким уровнем экспрессии покровными клетками факторов антиоксидантной защиты, в частности, супероксиддисмутазы, способствующим увеличению восприимчивости эпителия к агрессивному действию оксидантов [24].

Нейтрофилы, стимулированные IL-8, который, в свою очередь, индуцируется цитокинами IL-17A и IL-17F, служащими основной движущей силой для рекру-

тирования и активации нейтрофилов [25], способны интенсифицировать миграцию эозинофилов через базальную мембрану дыхательных путей [26]. Таким образом, взаимодействие нейтрофилов с праймирующим дыхательный взрыв IL-8, ассоциирующимся с патогенетическими элементами БА и сочетанием бронхиального нейтрофильного и системного воспаления [27, 28], вызывает эозинофилию и потенцирует возможность обострения астмы [26].

По мнению ряда авторов, эозинофильный воспалительный фенотип сопровождается хорошим ответом больных БА на лечение ИГКС и антилейкотриеновыми препаратами (блокаторами IL-5) [29]. Поэтому можно утверждать, что количественные сдвиги в гранулоцитарном составе мокроты, обнаруженные нами при лечении экстрамелкодисперсным БДП/ФФ и проявившиеся в снижении числа эозинофилов, свидетельствовали об уязвимости по отношению к противовоспалительному действию препарата в первую очередь эозинофильного компонента воспаления.

При этом нельзя игнорировать другое поведение гранулоцитов в ответ на холодовой стимул по окончании 12-недельной терапии. Можно говорить о том, что острая холодовая бронхопровокация служила своеобразным дополнительным маркером, определяющим не только характер ответа гранулоцитов воспалительного паттерна бронхов при холод-индуцированном стрессе, но и оценивающим эффективность проводимой терапии. После лечения холодовое воздействие увеличивало эозинофилию мокроты, между тем как уровень нейтрофилов в среднем по группе имел тенденцию к снижению (табл. 2). Более наглядно это представлено в таблице 3, в которой показано уменьшение числа случаев, связанных с ростом количества нейтрофилов после ИГХВ.

Исходя из вышеизложенного, следует говорить о большей сопряженности пула бронхиальных нейтрофилов, чем пула эозинофилов, с хорошим уровнем контроля болезни, достигнутым больными БА с ХГДП после 12-недельной комбинированной терапии экстрамелкодисперсным БДП/ФФ. У большинства больных с хорошо контролируемым течением астмы эозинофильное воспаление продолжало персистировать, активность же нейтрофильного воспаления после воздействия холодного воздуха уменьшалась. Подав-

ление БДП/ФФ активности нейтрофилов воспалительного паттерна бронхов, скорее всего, следует трактовать в пользу заинтересованности нейтрофильного сегмента воспаления в развитии и поддержании ХГДП.

Ограничения проводимого клинического исследования связаны с небольшой группой обследованных больных в связи с необходимостью включения пациентов, имевших в анамнезе документально подтвержденную ХГДП, а также требованием к уровню ОФВ₁, соответствующему критерию выполнения бронхопровокационных проб. Клиническое исследование также ограничивалось коротким сроком в 12 недель противовоспалительной терапии, который оказался все же достаточным для улучшения контроля астмы, проходимости дыхательных путей, уменьшения степени бронхиального воспаления, затрагивающего проксимальные и дистальные бронхи.

Заключение

Улучшение контроля заболевания у больных БА с ХГДП после 12-недельной терапии экстрамелкодисперсным БДП/ФФ связано с регуляцией эозинофильного воспаления, снижением количества эозинофилов в дыхательных путях и подавлением активности нейтрофильного пула бронхиальных гранулоцитов в ответ на холодовую бронхопровокацию.

Благодарность

Авторы выражают благодарность кандидату медицинских наук Пироговой Наталье Алексеевне за помощь в анализе цитологического материала

Acknowledgment

The authors are grateful to Natalia A. Pirogova (PhD) for the help in the analysis of cytological material

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось при частичной поддержке ООО «Къези фармасьютикалс»

Funding Sources

The study was partially supported by Chiesi Pharmaceuticals

ЛИТЕРАТУРА

1. Tulic M.K., Christodoulopoulos P., Hamid Q. Small airway inflammation in asthma // *Respir. Res.* 2001. Vol.2, №6. P.333–339. doi: 10.1186/tr83
2. Corren J. Small airways disease in asthma // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2008. Vol.8, №6. P.533–539. doi: 10.1007/s11882-008-0097-4
3. Contoli M., Bousquet J., Fabbri L.M., Magnussen H., Rabe K.F., Siafakas N.M., Hamid Q., Kraft M. The small airways and distal lung compartment in asthma and COPD: a time for reappraisal // *Allergy.* 2010. Vol.65, №2. P.141–151. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02242.x
4. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Белевский А.С., Геппе Н.А., Илькович М.М., Княжеская Н.П., Ненашева Н.М., Овчаренко С.И., Степанян И.Э., Фассахов Р.С., Шмелев Е.И. Согласованные рекомендации по обоснованию выбора терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких с учетом фенотипа

- заболевания и роли малых дыхательных путей // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2013. №2. С.15–26.
5. Usmani O.S., Singh D., Spinola M., Bizzi A., Barnes P.J. The prevalence of small airways disease in adult asthma: a systematic literature review // *Respir. Med.* 2016. Vol.116. P.19–27. doi: 10.1016/j.rmed.2016.05.006
6. Nicolini G., Scichilone N., Bizzi A., Papi A., Fabbri L.M. Beclomethasone/formoterol fixed combination for the management of asthma: patient considerations // *Ther. Clin. Risk Manag.* 2008. Vol.4, №5. P.855–864. doi: 10.2147/tcrm.s3126
7. Княжеская Н.П. Роль комбинированных ингаляционных препаратов в лечении бронхиальной астмы: особенности Фостера // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2010. №2. С.22–25.
8. Будневский А.В., Бурлачук В.Т., Олышева И.А., Токмачев Е.В. Возможности контроля над бронхиальной астмой: роль малых дыхательных путей // Пульмонология. 2011. №2. С.101–108. doi: 10.18093/0869-0189-2011-0-2-101-108
9. Bystrom J., Kawa A., Bishop-Bailey D. Analysing the eosinophil cationic protein - a clue to the function of the eosinophil granulocyte // *Respir. Res.* 2011. Vol.12, №1. P.1–20. doi: 10.1016/j.jaci.2007.09.019
10. Duvall M.G., Krishnamoorthy N., Levy B.D. Non-type 2 inflammation in severe asthma is propelled by neutrophil cytoplasts and maintained by defective resolution // *Allergol. Int.* 2019. Vol.68, №2. P.143–149. doi: 10.1016/j.alit.2018.11.006
11. Esteban-Gorgojo I., Antolín-Amérigo D., Domínguez-Ortega J., Quirce S. Non-eosinophilic asthma: current perspectives // *J. Asthma Allergy.* 2018. Vol.11. P.267–281. doi: 10.2147/jaa.s153097
12. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Ушакова Е.В., Перельман Н.Л., Афанасьева Е.Ю., Кочегарова Е.Ю., Ошур Л.Ю. Сравнительная оценка противовоспалительной эффективности терапии бронхиальной астмы комбинированными ингаляционными препаратами у больных с холодовой и осмотической гиперреактивностью дыхательных путей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып.72. С.16–25. doi: 10.12737/article_5d09d3dd6c0289.88317933
13. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Updated 2020). URL: <http://www.ginasthma.com>
14. Перельман Ю.М., Приходько А.Г. Методика комбинированной диагностики нарушений кондиционирующей функции и холодовой гиперреактивности дыхательных путей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2002. Вып.12. С.22–28.
15. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Crapo R., Enright P., van der Grinten C.P., Gustafsson P., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Navajas D., Pedersen O.F., Pellegrino R. Standardisation of spirometry // *Eur. Respir. J.* 2005. Vol.26, №2. P.319–338. doi: 10.1183/09031936.05.00034805
16. Bakakos P., Schleich F., Alchanatis M., Louis R. Induced sputum in asthma: From bench to bedside // *Curr. Med. Chem.* 2011. Vol.18, №10. P.1415–1422. doi: 10.2174/092986711795328337
17. Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагностике в 2-х т. / под ред. А.И.Карпищенко. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 472 с.
18. Ульянычев Н.В. Системность научных исследований в медицине. Saarbrücken: LAP LAMBERT, 2014. 140 с.
19. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Н.Л., Афанасьева Е.Ю., Кочегарова Е.Ю., Ошур Л.Ю., Перельман Ю.М. Возможности достижения контроля бронхиальной астмы при базисной терапии экстрамелкодисперсным беклометазоном/формотеролом: открытое наблюдательное проспективное исследование // Фарматека. 2020. Т.27, №10. С.80–87. doi: 10.18565/pharmateca.2020.10.80-87
20. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Зиновьев С.В. Влияние нейтрофильного компонента бронхиального воспаления на уровень контроля болезни и функцию внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016. Вып.61. С.16–24. doi: 10.12737/21434
21. Barnes N.C. Effects of antileukotrienes in the treatment of asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000. Vol.161, №2 (Pt 2). P.73–76. doi: 10.1164/ajrccm.161.supplement_1.lta-15
22. Пирогов А.Б., Гассан Д.А., Зиновьев С.В., Приходько А.Г., Колосов В.П., Перельман Ю.М. Деструкция эпителия бронхов у больных тяжелой бронхиальной астмой при различных паттернах воспаления и холодовой гиперреактивности дыхательных путей // Терапевтический архив. 2019. Т.91, №3. С.31–35. doi: 10.26442/00403660.2019.03.000091
23. Kuwano K. Epithelial cell apoptosis and lung remodeling // *Cell. Mol. Immunol.* 2007. Vol.4, №6. P.419–429.
24. Конищева А.Ю., Гервасиева В.Б., Лаврентьева Е.Е. Особенности структуры и функции респираторного эпителия при бронхиальной астме // Пульмонология. 2012. Т.22, №5. С.85–91. doi: 10.18093/0869-0189-2012-0-5-85-91
25. Wisam A.R., Pre'fontaine D., Chouiali F., Martin J. G., Olivenstein R., Lemie're C., Hamid Q. TH17-associated cytokines (IL-17A and IL-17F) in severe asthma // *Allergy Clin. Immunol.* 2009. Vol.123, №5. P.1185–1187. doi: 10.1016/j.jaci.2009.02.024

26. Kikuchi I., Kikuchi S., Kobayashi T., Hagiwara K., Sakamoto Y., Kanazawa M., Nagata M. Eosinophil trans-base-membrane migration induced by interleukin-8 and neutrophils // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2006. Vol.34, №6. P.760–765. doi: 10.1165/rcmb.2005-0303OC
27. Puthothu B., Krueger M., Heinze J., Forster J., Heinzmann A. Impact of IL8 and IL8-receptor alpha polymorphisms on the genetics of bronchial asthma and severe RSV infections // *Clin. Mol. Allergy.* 2006. Vol.4. Article number 2. doi: 10.1186/1476-7961-4-2
28. Wood L.G., Baines K.I., Fu J. Scott H.A., Gibson P.G. The neutrophilic inflammatory phenotype is associated with systemic inflammation in asthma // *Chest.* 2012. Vol.142, №1. P.86–93. doi: 10.1378/chest.11-1838
29. Parameswaran N. What is an “eosinophilic phenotype” of asthma? // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013. Vol.132, №1. P.81–83. doi: 10.1016/j.jaci.2013.05.007

REFERENCES

1. Tulic M.K., Christodoulopoulos P., Hamid Q. Small airway inflammation in asthma. *Respir. Res.* 2001; 2(6):333-339. doi: 10.1186/rr83
2. Corren J. Small airways disease in asthma. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2008; 8(6):533–539. doi: 10.1007/s11882-008-0097-4
3. Contoli M., Bousquet J., Fabbri L.M., Magnussen H., Rabe K.F., Siafakas N.M., Hamid Q., Kraft M. The small airways and distal lung compartment in asthma and COPD: a time for reappraisal. *Allergy* 2010; 65(2):141–151. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02242.x
4. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Arhipov V.V., Belevskiy A.S., Geppe N.A., Il'kovich M.M., Knyazheskaya N.P., Nenasheva N.M., Ovcharenko S.I., Stepanyan I.E., Fassakhov R.S., Shmelev E.I. Agreed recommendations on the rationale for the choice of treatment of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease, taking into account the phenotype of the disease and the role of small respiratory tract. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya* 2013; (2):15–26 (in Russian).
5. Usmani O.S., Singh D., Spinola M., Bizzi A., Barnes P.J. The prevalence of small airways disease in adult asthma: a systematic literature review. *Respir. Med.* 2016; 116:19–27 doi: 10.1016/j.rmed.2016.05.006
6. Nicolini G., Scichilone N., Bizzi A., Papi A., Fabbri L.M. Beclomethasone/formoterol fixed combination for the management of asthma: patient considerations. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2008; 4(5):855–864. doi: 10.2147/tcrm.s3126
7. Knyazheskaya N.P. The role of combined inhalation drugs in the treatment of bronchial asthma: foster features. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya* 2010; (2):22–25 (in Russian).
8. Budnevsky A.V., Burlachuk V.T., Olysheva I.A., Tokmachev E.V. Opportunity to control asthma: a role of small airways. *Pulmonologiya* 2011; (2):101–108 (in Russian). doi: 10.18093/0869-0189-2011-0-2-101-108
9. Bystrom J., Kawa A., Bishop-Bailey D. Analysing the eosinophil cationic protein - a clue to the function of the eosinophil granulocyte. *Respir. Res.* 2011; 12(1):1–20. doi: 10.1016/j.jaci.2007.09.019
10. Duvall M.G., Krishnamoorthy N., Levy B.D. Non-type 2 inflammation in severe asthma is propelled by neutrophil cytoplasm and maintained by defective resolution. *Allergol. Int.* 2019; 68(2):143–149. doi: 10.1016/j.alit.2018.11.006
11. Esteban-Gorgojo I., Antolín-Amérigo D., Domínguez-Ortega J., Quirce S. Non-eosinophilic asthma: current perspectives. *J. Asthma Allergy* 2018; 11:267–281. doi: 10.2147/jaa.s153097
12. Pirogov A.B., Prikhodko, A.G., Perelman J.M., Ushakova E.V., Perelman N.L., Afanas'eva E.Yu., Kochegarova E.Yu., Oshur L.Yu. Comparative evaluation of the effectiveness of anti-inflammatory therapy of bronchial asthma with combined inhaled medications in patients with cold and osmotic airway hyperresponsiveness. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ=Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; (72):16–25 (in Russian). doi: 10.12737/article_5d09d3dd6c0289.88317933
13. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Updated 2020). Available at: <http://www.ginasthma.com>.
14. Perelman J.M., Prikhodko A.G. Combined diagnostics technique of assessing conditioning function and cold hyperreactivity of respiratory tract. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ=Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2002; (12):22–28 (in Russian).
15. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Crapo R., Enright P., van der Grinten C.P., Gustafsson P., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Navajas D., Pedersen O.F., Pellegrino R. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26(2):319–338. doi: 10.1183/09031936.05.00034805
16. Bakakos P., Schleich F., Alchanatis M., Louis R. Induced sputum in asthma: From bench to bedside. *Curr. Med. Chem.* 2011; 18(10):1415–1422. doi: 10.2174/092986711795328337
17. Karpishhenko A.I., editor. Medical laboratory technologies: a guide on clinical laboratory diagnostics. Moscow: GEOTAR-Media; 2012 (in Russian).
18. Ul'yanychev N.V. Systematic research in medicine. Saarbrücken: LAP LAMBERT; 2014 (in Russian).
19. Pirogov A.B., Prikhodko A.G., Perelman N.L., Afanasyeva E.Yu., Kochegarova E.Yu., Oshur L.Yu., Perelman J.M.

Possibilities of achieving of bronchial asthma control against the background of baseline therapy with beclometasone/formoterol extrafine fixed combination: an open observational prospective study. *Farmateka* 2020; 27(10):80–87 (in Russian). doi: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateka.2020.10.80-87>

20. Pirogov A.B., Prikhodko A.G., Perelman J.M., Zinov'ev S.V. Influence of neutrophilic component of bronchial inflammation on the level of disease control and lung function in patients with asthma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ*=*Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2016; (61):16–24 (in Russian). doi: [10.12737/21434](https://doi.org/10.12737/21434)

21. Barnes N.C. Effects of antileukotrienes in the treatment of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161(2 Pt 2). S73–76. doi: [10.1164/ajrccm.161.supplement_1.lta-15](https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.supplement_1.lta-15)

22. Pirogov A.B., Gassan D.A., Zinov'ev S.S., Prikhodko A.G., Kolosov V.P., Perelman J.M. Destruction of the bronchial epithelium in patients with severe asthma according to different patterns of inflammation and cold airway hyperresponsiveness. *Terapevticheskiy arkhiv=Therapeutic archive* 2019; 91(3):31–35 (in Russian). doi: [10.26442/00403660.2019.03.000091](https://doi.org/10.26442/00403660.2019.03.000091)

23. Kuwano K. Epithelial cell apoptosis and lung remodeling. *Cell. Mol. Immunol.* 2007; 4(6):419–429.

24. Konishcheva A.Y., Gervazieva V.B., Lavrentyeva E.E. Changes in structure and function of respiratory epithelium in bronchial asthma. *Pulmonologiya* 2012; (5):85–91 (in Russian). doi: [10.18093/0869-0189-2012-0-5-85-91](https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-5-85-91)

25. Wisam A.R., Pre'fontaine D., Chouiali F., Martin J. G., Olivenstein R., Lemie're C., Hamid Q. TH17-associated cytokines (IL-17A and IL-17F) in severe asthma. *Allergy Clin. Immunol.* 2009; 123(5):1185–1187. doi: [10.1016/j.jaci.2009.02.024](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.02.024)

26. Kikuchi I., Kikuchi S., Kobayashi T., Hagiwara K., Sakamoto Y., Kanazawa M., Nagata M. Eosinophil trans-basement membrane migration induced by interleukin-8 and neutrophils. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2006; 34(6):760–765. doi: [10.1165/rcmb.2005-0303OC](https://doi.org/10.1165/rcmb.2005-0303OC)

27. Puthothu B., Krueger M., Heinze J., Forster J., Heinzmann A. Impact of IL8 and IL8-receptor alpha polymorphisms on the genetics of bronchial asthma and severe RSV infections. *Clin. Mol. Allergy.* 2006; 4:2. doi: [10.1186/1476-7961-4-2](https://doi.org/10.1186/1476-7961-4-2)

28. Wood L.G., Baines K.I., Fu J. Scott H.A., Gibson P.G. The neutrophilic inflammatory phenotype is associated with systemic inflammation in asthma. *Chest* 2012; 142(1):86–93. doi: [10.1378/chest.11-1838](https://doi.org/10.1378/chest.11-1838)

29. Parameswaran N. What is an “eosinophilic phenotype” of asthma? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 132(1):81–83. doi: [10.1016/j.jaci.2013.05.007](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.05.007)

Информация об авторах:

Алексей Борисович Пирогов, канд. мед. наук, доцент, старший научный сотрудник, лаборатория профилактики неспецифических заболеваний легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Анна Григорьевна Приходько, д-р мед. наук, главный научный сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: prih-anya@ya.ru

Юлий Михайлович Перельман, член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, профессор, зам. директора по научной работе, зав. лабораторией функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: jperelman@mail.ru

Author information:

Aleksey B. Pirogov, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Senior Staff Scientist, Laboratory of Prophylaxis of Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Anna G. Prikhodko, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Main Staff Scientist, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: prih-anya@ya.ru

Juliy M. Perelman, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Corresponding member of RAS, Professor, Deputy Director on Scientific Work, Head of Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: jperelman@mail.ru

Поступила 11.01.2021
Принята к печати 23.01.2021

Received January 11, 2021
Accepted January 23, 2021

УДК 616.22-002.1-084:612.392.7(635.655:635.62)

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-52-64

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СОЕВО-ТЫКВЕННЫХ ПРОДУКТОВ ПРИ ВКЛЮЧЕНИИ В РАЦИОН ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ

А.Г.Приходько¹, Е.С.Стаценко², Е.А.Бородин³, Л.Ю.Ошур¹,
А.В.Колосов¹, А.Н.Одиреев¹, Ю.М.Перельман¹

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

²Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Федеральный научный центр «Всероссийский научно-исследовательский институт сои», 675027, г. Благовещенск, Игнатъевское шоссе, 19

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

РЕЗЮМЕ. Введение. При формировании у человека белково-энергетической недостаточности нарушаются функции дыхательной мускулатуры, ухудшается газообмен и иммунитет, что может способствовать снижению резистентности организма к острым респираторным инфекциям. Это диктует необходимость расширения ассортимента специализированных и функциональных пищевых продуктов с доказанной эффективностью применения. Перспективным источником таких диетических продуктов могут быть соя и тыква. **Цель.** Изучение эффективности применения соево-тыквенных продуктов в рационе питания здоровых людей для увеличения резистентности организма человека к острым респираторным инфекциям (ОРИ). **Материалы и методы.** Исследование являлось открытым одноцентровым, рандомизированным, в параллельных группах, в одной из которых (основная) 18 человек в дополнение к обычному рациону питания принимали в течение 10 недель соево-тыквенные продукты, во второй группе (контрольная) 17 человек находились на обычном рационе питания. По протоколу исследования, во время 1 и 2 визитов проводилась оценка жизненно важных функций, физикальное обследование, анкетирование со сбором анамнеза, забор крови для клинического и биохимического анализов, сбор конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ), выполнялось спирометрическое исследование с анализом кривой поток-объем форсированного выдоха. **Результаты.** По данным анкетного опроса, по окончании исследования 50% лиц основной группы отметили положительную динамику от регулярного применения соево-тыквенных продуктов, за период наблюдения всего один участник перенёс ОРИ. В контрольной группе за медицинской помощью обратились 7 человек (41%) ($\chi^2=4,43$; $p<0,05$), из них у 6 (35%) были зарегистрированы ОРИ. У обследованных лиц контрольной группы на момент повторного визита в клинику наблюдалось увеличение диеновых конъюгатов в КВВ на 33%. В сыворотке крови у лиц основной группы в конце наблюдения регистрировалось увеличение содержания витамина Е (с $34,1\pm 0,68$ до $36,4\pm 0,55$ мкг/мл, $p=0,0036$), снижение уровня общего холестерина (с $4,85\pm 0,23$ до $4,32\pm 0,14$ ммоль/л, $p=0,0013$) и β -липопротеидов (с $2,92\pm 0,24$ до $2,31\pm 0,18$ ммоль/л, $p=0,0003$). В начале исследования у лиц основной группы прослеживалась связь между возрастом и содержанием общего холестерина в сыворотке крови ($r=0,50$; $p=0,036$), β -липопротеидов ($r=0,47$; $p=0,048$), а также весом и уровнем α -липопротеидов ($r=-0,49$; $p=0,041$), содержанием в крови продуктов ПОЛ: E206 ($r=0,55$; $p=0,02$), диеновых конъюгатов ($r=0,48$; $p=0,043$). На этапе завершения исследования после регулярного применения соево-тыквенных продуктов данные корреляционные зависимости терялись. **Заключение.** Регулярное применение соево-тыквенных продуктов в течение 10 недель благоприятно влияет на углеводный обмен и липидный профиль, увеличивая содержание витамина Е в сыворотке крови, что наряду с

Контактная информация

Анна Григорьевна Приходько, д-р мед. наук, главный научный сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: prih-anya@ya.ru

Correspondence should be addressed to

Anna G. Prikhodko, MD, PhD, DSc (Med.), Main Staff Scientist, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: prih-anya@ya.ru

Для цитирования:

Приходько А.Г., Стаценко Е.С., Бородин Е.А., Ошур Л.Ю., Колосов А.В., Одиреев А.Н., Перельман Ю.М. Изучение эффективности применения соево-тыквенных продуктов при включении в рацион здоровых людей для профилактики острых респираторных инфекций // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып. 79. С.52–64. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-52-64

For citation:

Prikhodko A.G., Statsenko E.S., Borodin E.A., Oshur L.Yu., Kolosov A.V., Odireev A.N., Perelman J.M. The study of efficacy of soy-pumpkin products in the diet of healthy people for prevention of acute respiratory infections. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (79):52–64 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-52-64

другими биологически активными соединениями повышает антиоксидантную защиту, уменьшая восприимчивость организма здорового человека к ОРИ.

Ключевые слова: соево-тыквенные продукты, острые респираторные инфекции, оксидативный стресс, профилактика, углеводный обмен, липидный обмен, функция легких.

THE STUDY OF EFFICACY OF SOY-PUMPKIN PRODUCTS IN THE DIET OF HEALTHY PEOPLE FOR PREVENTION OF ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS

A.G.Prihodko¹, E.S.Statsenko², E.A.Borodin³, L.Yu.Oshur¹, A.V.Kolosov¹, A.N.Odireev¹, J.M. Perelman¹

¹Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

²All-Russian Scientific Research Institute of Soybean, 19 Ignat'evskoye shosse, Blagoveshchensk, 675027, Russian Federation

³Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. Hypoalimentionation with the formation of protein-energy malnutrition can reduce the body's resistance to acute respiratory infections (ARI). Soy and pumpkin can be a promising source of normalization of the diet. **Aim.** To study the effectiveness of the use of soybean-pumpkin products in the diet of healthy people to increase the resistance of the human body to ARI. **Materials and methods.** An open, randomized, parallel group study was conducted. Group 1 included 18 people who took a soy-pumpkin drink and dessert for 10 weeks in addition to their usual diet. Group 2 included 17 people on a regular diet. The concentration of vitamin E, cholesterol, α - and β -lipoproteins was determined in blood serum. Diene conjugates and unoxidized lipids were determined in the expired air condensate (EAC) by means of spectrophotometry. Lung function was assessed using spirometry. **Results.** According to the questionnaire survey, 50% of the participants in group 1 registered a positive dynamics from the regular use of soybean-pumpkin products. Only one participant underwent ARI. In the 2nd group, 7 people (41%) applied for medical help ($\chi^2=4.43$; $p<0.05$), of which 6 (35%) had ARIs. At the end of the observation, an increase in vitamin E (from 34.1 ± 0.68 to 36.4 ± 0.55 $\mu\text{g/mL}$, $p=0.0036$), a decrease in total cholesterol (from 4.85 ± 0.23 to 4.32 ± 0.14 mmol/L , $p=0.0013$) and β -lipoproteins (from 2.92 ± 0.24 to 2.31 ± 0.18 mmol/L , $p=0.0003$). At the beginning of the study, in individuals of group 1, there was a relationship between age and the concentration of total cholesterol ($r=0.50$; $p=0.036$) and β -lipoproteins ($r=0.47$; $p=0.048$), as well as the weight and level of α -lipoproteins ($r=-0.49$; $p=0.041$), the concentration of unoxidized lipids ($r=0.55$; $p=0.02$), diene conjugates ($r=0.48$; $p=0.043$) in EAC. After regular use of soybean-pumpkin products, this correlation dependence was lost. **Conclusion.** Regular use of soy-pumpkin products for 10 weeks has a beneficial effect on the lipid profile of the blood, increases antioxidant defence, and reduces the susceptibility of a healthy person to ARI.

Key words: soy-pumpkin products, acute respiratory infections, oxidative stress, prophylaxis, carbohydrate metabolism, lipid metabolism, lung function.

Острые респираторные инфекции (ОРИ) – одни из наиболее распространённых заболеваний в мире, наносящие существенный медико-социальный и экономический ущерб обществу. До 95% всех острых респираторных заболеваний имеют вирусную природу. При этом на долю острых респираторных вирусных инфекций приходится до половины всех острых заболеваний и до 95% острых респираторных заболеваний [1]. В популяции взрослого населения заболеваемость ОРИ составляет в среднем 2-3 раза на протяжении года [2]. Удельный вес конкретных заболеваний в общей структуре ОРИ зависит не только от возраста и пола пациентов, но и от эпидемической обстановки, сезона года. Более высокий уровень заболеваемости ОРИ отмечается в больших коллективах при отсутствии эффективных противоэпидемических мер.

Известно, что ОРИ сопровождаются окислительным стрессом, активацией процессов свободно-радикального окисления. Сдерживание распространения и устранение инфекции непосредственно связаны с функциями врождённого иммунитета. Одним из средств профилактики ОРИ является фактор правильного питания. Поддержание здорового питания и об-

раза жизни важны для борьбы с вирусными инфекциями, сохранения психического здоровья и благополучия, особенно в условиях эпидемии и пандемии [3]. Показано, что набор определённых питательных веществ может значимо влиять на иммунную систему через активацию клеток, модификацию продукции сигнальных молекул и экспрессию генов [4]. Кроме того, диетические ингредиенты употребляемого продукта являются детерминантами микробного состава кишечника, формирующего характер иммунного ответа в организме [4, 5], играя важную роль в запуске, взаимодействии, дифференцировке или функциональной экспрессии иммунных клеток. Дисбаланс в рационе питания жиров, белков, углеводов, дефицит витаминов и микроэлементов способен приводить не только к подавлению иммунитета, но и увеличивать восприимчивость человека к различным инфекциям [6, 7]. При формировании у человека белково-энергетической недостаточности нарушаются функции дыхательной мускулатуры, ухудшается легочный и тканевой газообмен, что диктует необходимость расширения ассортимента специализированных и функциональных пищевых продуктов с доказанной эффективностью

применения [8]. Перспективным источником таких диетических продуктов могут быть соя и тыква.

Соя – уникальная сельскохозяйственная культура, которая содержит большое количество белка, полиненасыщенных жирных кислот, фосфатиды, изофлавоноиды, витамины, антиоксиданты и другие ценные вещества, и может использоваться для производства пищевых продуктов для лечебно-профилактического и диетического питания [9–11]. Производство продуктов функционального питания в мире ежегодно повышается на 15–29%, например, в Японии объем этих продуктов в 10 раз превышает рынок лекарственных препаратов и биологически активных добавок к пище. Поэтому валовое производство сои в мире, как источника полноценного белка и эссенциальных жирных кислот в настоящее время сохраняет свою тенденцию к увеличению.

Пищевая и лечебная ценность плодов тыквы заключается в богатом содержании углеводов, пектина, органических кислот, каротина, аскорбиновой кислоты, железа, витаминов группы В, солей калия, фосфора, кальция, магния и других микроэлементов. Поэтому разработка диетических продуктов с использованием тыквы позволит скорректировать рацион питания и поможет организму в борьбе с простудными заболеваниями [11].

В результате научных исследований во Всероссийском НИИ сои разработана технология продуктов на основе сои и тыквы сортов дальневосточной селекции, при этом получены комбинированные соево-тыквенные напиток «Белковый дальневосточный» и десерт «Нежный» [12], богатые растительным белком, фосфатидами, витаминами, антиоксидантами и другими ценными веществами, с высокими показателями качества и товароведными характеристиками [9, 10]. Анализ химического состава данных продуктов позволил выяснить, что по наличию витаминов-антиоксидантов Е, С и β-каротина их можно отнести к функциональным [11, 13].

Цель исследования заключалась в изучении эффективности применения соево-тыквенных продуктов в рационе питания здоровых людей для увеличения резистентности организма человека к ОРИ.

Материалы и методы исследования

Соево-тыквенные продукты готовили следующим образом. Предварительно замоченную в течение 10–12 ч сою смешивали с измельченной свежей тыквой и питьевой водой, полученную массу нагревали, измельчали и выдерживали при температуре 100°C в течение 30 мин. Фильтрованием отделяли соево-тыквенную жидкую фракцию, получая соево-тыквенный напиток «Белковый дальневосточный». В жидкую фракцию температурой 75–80°C вносили аскорбиновую кислоту для коагуляции белковых веществ. Соево-тыквенный коагулят влажностью 75,0±1% смешивали с желирующим раствором, сиропом облепихи, смесь гомогенизи-

ровали, фасовали в потребительскую тару, охлаждали до температуры 4±2°C, получая десерт «Нежный». Разработанный напиток и десерт содержат белок 1,34±0,02 и 4,70±0,18 г, жир 1,05±0,02 и 2,57±0,15 г, фосфатиды 115,00±1,73 и 102±3,67 мг, витамин Е 6,70±0,13 и 16,00±5,74 мг, витамин С 3,40±0,05 и 10,63±0,55 мг и β-каротин 7,81±0,15 и 1,62±0,07 мг на 100 г продукта, соответственно [9, 13].

Клиническое исследование проводилось на базе Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания в весенний период (март–май) 2020 г. Предварительно все участники были ознакомлены с дизайном работы и подписали добровольное информированное согласие в соответствии с протоколом. Исследование являлось открытым одноцентровым, рандомизированным, в параллельных группах, одна из которых (основная) в дополнение к обычному рациону питания принимала разработанные соево-тыквенный напиток и десерт, вторая (контрольная) находилась на обычном рационе питания. Дизайн исследования включал поэтапно вводный период (Визит 1) с целью оценки общего состояния здоровья всех участников, находящихся на обычном режиме питания; последующий 10-недельный период, в течение которого лица основной группы принимали разработанные продукты; период завершения наблюдения в течение одной недели (Визит 2). Гипотеза исследования заключалась в предположении, что регулярное применение соево-тыквенных продуктов в рационе питания здоровых людей может повысить защитные силы организма и служить одной из мер профилактики ОРИ.

Предварительному скринингу подверглись 40 человек в возрасте старше 18 лет с целью дальнейшей рандомизации в группы. С учётом проведённого анкетирования в проводимое исследование были отобраны 35 «условно здоровых» лиц по критериям включения. Все исследуемые были работниками одной организации, относились к категории служащих и в период проведения клинического исследования работали в дистанционном режиме.

По критериям включения в исследовании приняли участие лица, достигшие 18 лет, обоёго пола, с отсутствием установленного диагноза острого или обострения хронического соматического заболевания, не болевшие ОРИ в течение 4 недель до рандомизации, с нормальной вентиляционной функцией лёгких.

Не включались в исследование лица, имевшие нарушение вентиляционной функции лёгких (по обструктивному типу с уменьшением показателей ОФВ₁ ниже 70% должной величины и/или по рестриктивному типу с уменьшением ЖЕЛ ниже 80%); лица, имевшие острые или обострения хронических соматических заболеваний, в том числе, бактериальную или вирусную пневмонию и другую лёгочную патологию; лица с клинически значимым, неконтролируемым состоянием, которое, по мнению исследователя, могло угрожать безопасности пациента при возникновении обост-

рения, или могло повлиять на интерпретацию результатов; беременные женщины, кормящие грудью и женщины, планирующие забеременеть; лица с аллергией на компоненты соево-тыквенных продуктов.

Досрочное выведение участника из исследования могло быть добровольным, либо по решению исследователя. Причинами служили зарегистрированное исследователем нежелательное явление, прекращение приёма продукта, потеря контакта для последующего наблюдения, нарушение протокола, отсутствие эффективности, отсутствие комплаентности, беременность или другие причины. Досрочное выведение из исследования с регистрацией параметров проводилось при условии появления у испытуемого нежелательного явления, которое, по мнению исследователя, представляло собой неприемлемый риск.

По протоколу клинического исследования, всем участникам во время 1 и 2 визитов проводились оценка жизненно важных функций, физикальное обследование, анкетирование со сбором анамнеза, забор крови для клинического и биохимического анализов, сбор конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ), спирометрическое исследование с анализом кривой поток-объем форсированного выдоха с целью оценки функции лёгких. На протяжении всего исследования предполагалось ведение дневника в бумажном виде для регистрации любых проблем медицинского характера.

Лицами, включёнными в основную группу, в дневнике фиксировались не менее 1 раза в неделю сведения о переносимости принимаемых соево-тыквенных продуктов, нежелательных явлениях, появившихся на фоне приёма продукта (аллергия, симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта и т.д.). В дневнике содержались вопросы об общем самочувствии испытуемого (улучшении сна, аппетита, нормализации стула и т.д.) с их оценкой (отсутствие изменений, удовлетворительное, хорошее, отличное). В обязательном порядке всеми респондентами в дневнике отмечалось количество перенесённых респираторных инфекций, тяжесть симптомов, получаемая терапия, незапланированный приём лекарственных препаратов, а также любые другие обращения к врачам за весь период наблюдения.

Спирометрическое исследование выполнялось на аппарате Easy on-PC (nddMedizintechnik AG, Швейцария) с определением показателей $ОФВ_1$, ФЖЕЛ, $ОФВ_1/ЖЕЛ$, ПОС, $МОС_{50}$, $МОС_{75}$, $СОС_{25-75}$. При анализе были использованы должные значения ECCS/EGKS для лиц европеоидной расы старше 18 лет.

Сбор КВВ выполнялся при помощи аппарата ECoScreen Turbo (VIASUS Healthcare GmbH, Германия) с последующим изучением процессов окисления липидов и антиоксидантной защиты. Содержание в КВВ продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) – конъюгированных диенов и триенов (кетодиенов) – исследовали по ультрафиолетовым спектрам поглоще-

ния липидных экстрактов, регистрацию которых проводили на спектрофотометре Unicо 2804 по двухлучевой схеме в диапазоне длин волн 200-500 нм против этанола. Оценивали содержание диеновых конъюгатов в единицах оптической плотности при 233 нм (E233), конъюгированных триенов (кетодиенов) – при 278 нм (E278), поглощение неокисленных липидов при 206 нм (E206), подсчитывали индекс окисленности липидов по первичным и вторичным продуктам ПОЛ – E232/206, E278/206, соответственно. Для работы спектрофотометра и хранения результатов измерения использовалось программное обеспечение UV-VIS Analyst.

В крови проводили оценку процессов свободно-радикального окисления липидов и антиоксидантной защиты, определение общего белка и липидного спектра крови (холестерин, триглицериды, α -липопротеиды, β -липопротеиды, коэффициент атерогенности). Для определения концентрации продуктов ПОЛ в сыворотке крови – гидроперекисей липидов – применяли метод, основанный на их способности окислять ионы Fe^{2+} до Fe^{3+} с последующей реакцией на ионы железа (III) с использованием тиоцианата аммония. Содержание витамина Е определяли в липидных экстрактах из крови по цветной реакции с дипиридиллом и $FeCl_3$.

Во время Визита 1 участники, соответствующие всем критериям включения, были рандомизированы в 2 группы (основную и контрольную) в соотношении 1:1 для следования одной из предлагаемых программ: участники основной группы (18 человек) в дополнение к обычному рациону питания начинали ежедневно принимать соево-тыквенные продукты: напиток «Белковый дальневосточный» в объёме 150 мл 2 раза в сутки (утром и вечером) 5 раз в неделю и десерт «Нежный» в количестве 100 г в сутки 2 раза в неделю; участники контрольной группы (17 человек) продолжали находиться на обычном рационе питания. Визит 2 проводился через 10 недель с целью повторного полного клинико-лабораторного и инструментального контроля. Участник считался завершившим исследование, если была проведена оценка клинического состояния, выполнены все инструментальные исследования, осуществлены все визиты.

Конечными точками наблюдения для обеих групп служили: частота появления ОРИ от начала проведения исследования, изменение $ОФВ_1$, уровней продуктов перекисной окисления липидов и антиоксидантов в КВВ и периферической крови, уровня общего белка и липидного спектра крови.

Клиническое исследование прошло экспертизу, проводилось с разрешения комитета по биомедицинской этике ДНЦ ФПД (протокол №134 от 20.02.2020 г.) с соблюдением международных этических принципов проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта (2000, 2013), «Правил клинической практики в Российской Федерации» утверждённых Приказом Минздрава РФ (№266;

19.06.2003 г).

Статистический анализ полученного материала проводили с использованием программы «Автоматизированная система диспансеризации» [14] на основе стандартных методов вариационной статистики. При нормальном типе распределения использовали непарный и парный критерий t (Стьюдента), при распределении данных, отличных от нормального, применяли критерии Колмогорова-Смирнова и Манна-Уитни, парный критерий Уилкоксона. Описательная статистика количественных признаков представлена средним арифметическим и стандартной ошибкой среднего арифметического ($M \pm m$), а также медианой и квартилями ($Me(Q1; Q3)$). Анализ распространённости признака в сравниваемых группах (частота альтернативного распределения) проводили по критерию χ^2 (К. Пирсона) для четырёхпольной таблицы. С целью определения степени связи между двумя случайными величинами проводили классический корреляционный анализ. Для всех величин принимали во внимание уровни значимости (p) менее 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Основная и контрольная группы были сопоставимы по возрасту и росту (табл. 1). Лица основной группы имели значимо больший вес относительно группы контроля. Для каждой группы рассчитывался индекс массы тела (ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$) по Кетле. Избыточная масса тела (ИМТ более $25 \text{ кг}/\text{м}^2$) присутствовала у 8 (44%) человек основной группы и 2 (12%) – группы контроля ($\chi^2=3,11$; $p>0,05$). Среднесуточная калорийность рациона питания составляла в основной группе $1391 \pm 111,4$ ккал, в контрольной – $1348 \pm 111,3$ ккал ($p>0,05$). В обеих группах преобладали лица женского пола (табл. 1).

Все участники полностью прошли и завершили планируемое клиническое исследование. Из 18 человек, принимавших соево-тыквенные продукты, 14 человек не отметили каких-либо нежелательных явлений при регулярном его использовании. У четырёх испытуемых в первые две недели приёма были зарегистрированы периодические жалобы со стороны пищеварительной системы, проявившиеся повышенным газообразованием, запорами. У одного респондента помимо вышеуказанных симптомов отмечалась боль в эпигастрии, однократное повышение температуры до субфебрильных значений. На момент последнего визита в клинику 50% участников отмечали положительную динамику после регулярного применения соево-тыквенных продуктов: у 44% (8) человек отмечалось улучшение общего самочувствия, у 50% (9) улучшение сна, у 50% (9) – состояния волос и кожи, у 22% (5) наблюдалось уменьшение газообразования в кишечнике, нормализация стула.

За период наблюдения с марта по май 2020 г. лица, систематически принимавшие соево-тыквенные продукты, не имели вирусных заболеваний, за исключе-

нием одного респондента, перенесшего ОРИ в лёгкой форме, с насморком, болью в горле, без повышения температуры тела. Ни один из участников основной группы за период наблюдения не обращался по любым поводам за врачебной помощью.

В сравнении с основной группой, в группе контроля за время наблюдения официально за медицинской помощью обратились 7 человек (41%) ($\chi^2=4,43$; $p<0,05$), из них у 6 человек (35%) были зарегистрированы различной формы ОРИ, сопровождавшиеся заложенностью носа, насморком, болью и першением в горле, у троих (18%) имелось повышение температуры тела выше субфебрильных цифр, различный по интенсивности и характеру кашель. У двоих вирусное заболевание в дальнейшем имело осложнение и протекало в форме острого трахеобронхита, катарального гайморита, двустороннего среднего отита, что требовало применения антибиотикотерапии и консультации отоларинголога. Попутно следует отметить, что в данной группе за период наблюдения 18% респондентов помимо терапевта обращались к двум и более специалистам за врачебной помощью, включая кардиолога, уролога, гастроэнтеролога и т.д.

Базовые показатели функции внешнего дыхания в обеих группах были в границах диапазона нормальных значений и не имели значимых межгрупповых различий при оценке параметров в процентах от должной величины (табл. 1). При парном сравнении рядов обращает на себя внимание, что на момент последнего визита наблюдалось увеличение абсолютного значения ЖЕЛ у лиц основной группы, превышавшее пределы воспроизводимости показателя (>150 мл).

При оценке содержания продуктов ПОЛ в липидных экстрактах путём измерения величин поглощения в ультрафиолетовой области спектра при длинах волн 220 нм, 232 нм и 278 нм было зарегистрировано исходно более низкое количество конъюгированных триенов и кетодиенов (E278) в КВВ у лиц основной группы по отношению к группе контроля (табл. 2). Значение этого показателя увеличивалось после регулярного употребления соево-тыквенных продуктов, что отражалось и на соотношении E278/206, но было достоверно ниже, чем у лиц группы контроля. Обращает на себя внимание тенденция к увеличению на 33% диеновых конъюгатов на момент второго визита в клинику, в большей степени в группе контроля, как в единицах оптической плотности, так и в нмоль/мл. Возможной причиной такого увеличения служили перенесенные ОРИ, а также отчасти сезон проведения исследования.

Известно, что мишенью для окислительного повреждения в первую очередь служит эпителий воздухоносных путей, который больше всего подвержен действию физико-химических факторов окружающей среды, таких как низкая температура и влажность атмосферного воздуха, качество воздушной среды, он также является воротами респираторных инфекций

[15, 16]. Длительное действие поллютантов, холода приводит к накоплению в крови продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, гидроперикисей липидов) и снижению активности каталазы, витамина Е. С одной стороны, ПОЛ формирует один из путей утилизации кислорода в клетке и служит защитной реакцией, сопровождающей обновление фосфолипидов клеточных мембран [17], с другой – вносит свой вклад в развитие острых воспалительных реакций. Воздействие на дыхательные пути микроорганиз-

мов повышает активность эозинофилов, нейтрофилов, лимфоцитов, макрофагов, продуцирующих значительное количество активных форм кислорода, запускающих процессы ПОЛ. Скорость происходящих реакций зависит от антиоксидантной системы клетки. Дефицит в питании таких антиоксидантов как бета-каротин, витамины С и Е может снижать устойчивость и повышать восприимчивость к воздействию оксидантов, способствуя хронизации воспалительного процесса [18, 19].

Таблица 1

Основные антропометрические данные и функция внешнего дыхания

Параметр	Основная группа (n=18)		Контрольная группа (n=17)	
	1 визит	2 визит	1 визит	2 визит
Возраст, лет	37,9±3,1		32,8±2,7	
Пол (м/ж), лиц	3/15		1/16 $\chi^2=0,22; p>0,05$	
Рост, см	167,2±2,0		165,7±1,7	
Вес, кг	71,8±3,6	71,7±3,4	61,5±2,5*	62,0±2,6*
ЖЕЛ, л	4,20±0,23	4,36±0,27 p=0,004	3,96±0,19	4,06±0,18 p=0,023
ОФВ ₁ , л	3,58±0,20	3,68±0,22 p=0,050	3,44±0,19	3,47±0,16
ИТ, %	84,5±0,8	83,8±0,98	86,0±1,3	85,2±1,2
ПОС, л/с	8,2±0,44	8,7±0,53	7,5±0,42	8,0±0,38 p=0,02
МОС ₅₀ , л/с	4,66±0,23	4,65±0,31	4,59±0,27	4,58±0,27
МОС ₂₅₋₇₅ , л/с	4,2±0,24	4,1±0,26	4,08±0,26	4,05±0,24
ФЖЕЛ, % долж	110,9±3,1	113,5±3,2	104,6±3,6	105,8±4,0
ОФВ ₁ , % долж	113,2±3,4	114,8±3,2	108,7±3,2	109,3±3,6
ИТ, % долж	103,2±1,1	102,4±1,2	103,8±1,2	102,7±1,2
ПОС, % долж	112,6±4,5	117,7±4,7	104,1±3,9	111,9±4,4 p=0,03
МОС ₅₀ , % долж	105,5±4,7	103,7±4,6	103,0±4,7	102,0±5,2
МОС ₂₅₋₇₅ , %	109,1±4,9	105,6±4,4	103,6±4,7	103,3±5,1

Примечание: p – значимость различий между 1 и 2 визитом (парный t-критерий Стьюдента). Здесь и далее * – значимость различий между 1 и 2 группой (* – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001).

Картина процессов свободно-радикального окисления липидов и антиоксидантной защиты в сыворотке крови отличалась от картины ПОЛ в КВВ большей стабильностью (табл. 3). В целом, нами не найдено статистически значимых межгрупповых различий диеновых конъюгатов и конъюгированных триенов и кетодиенов, а также их динамики в обеих группах к завершающему этапу исследования. В то же время обращает на себя внимание весомое увеличение сывороточного витамина Е, ответственного за антиоксидантную защиту, содержание которого ко второму визиту, после систе-

матического употребления соево-тыквенных продуктов, возросло на 7%. Ранее было показано, что добавка витамина Е в пищу улучшает некоторые аспекты иммунной функции у людей. Сообщалось о защитном эффекте витамина Е против вирусных или бактериальных инфекций у молодых животных в эксперименте. Так, было показано, что высокий уровень витамина Е напрямую связан с противовоспалительным цитокином ИЛ-10, регулирующим специфические иммунные реакции и ограничивающим развитие воспаления [19, 20].

Таблица 2

Содержание в конденсате выдыхаемого воздуха продуктов перекисного окисления липидов

Параметр	Основная группа (n=18)		Контрольная группа (n=17)	
	1 визит	2 визит	1 визит	2 визит
E206	1,09±0,11	1,06±0,13	1,08±0,09	1,14±0,10
E233	0,073±0,008	0,09±0,0098	0,075±0,006	0,10±0,012
E278	0,0045±0,0015	0,0072±0,0019	0,012±0,0015**	0,019±0,0042*
E232/206	0,07±0,01	0,10±0,01 p=0,012	0,08±0,01	0,10±0,02
E278/206	0,004±0,003	0,009±0,003	0,014±0,002*	0,025±0,007*
ДК, нмоль/мл	2,48±0,18	3,1±0,33	2,55±0,19	3,38±0,42

Таблица 3

Содержание продуктов перекисного окисления липидов и витамина Е в сыворотке крови в динамике

Параметр	Основная группа (n=18)		Контрольная группа (n=17)	
	1 визит	2 визит	1 визит	2 визит
E206	0,89±0,03	0,90±0,04	0,90±0,04	0,85±0,06
E233	0,028±0,002	0,027±0,001	0,034±0,0027	0,029±0,0032
E278	0,010±0,001	0,009±0,0007	0,01±0,0012	0,01±0,0015
E232/206	0,03±0,001	0,03±0,001	0,038±0,003	0,036±0,004
E278/206	0,01±0,001	0,01±0,001	0,017±0,005	0,013±0,002
ДК, нмоль/мл	8,1±0,54	7,7±0,34	9,7±0,78	8,3±0,92
ГПЛ нмоль/мл	32,8±0,75	33,1±0,75	33,5±0,69	33,9±0,54
Вит Е, мкг/мл	34,1±0,68	36,4±0,55 p=0,0036	33,5±0,60	33,8±0,77**

При биохимическом исследовании липидного профиля сыворотки крови были получены более высокие значения β -липопротеидов у лиц основной группы, что, прежде всего, было связано с большим весом респондентов, как указано выше, а также большим числом лиц старше 45 лет, чем в группе контроля (33 и 18%, соответственно). В основной группе, в отличие от группы контроля, наблюдалась тесная связь между возрастом и содержанием общего холестерина в сыворотке крови ($r=0,50$; $p=0,036$), β -липопротеидов ($r=0,47$; $p=0,048$), а также весом и уровнем α -липопротеидов ($r=-0,49$; $p=0,041$). В этой же группе установлена тесная корреляция между весом и содержанием в крови продуктов ПОЛ: E206 ($r=0,55$; $p=0,02$), диеновых конъюгатов, как в единицах оптической плотности E233 ($r=0,48$; $p=0,043$), так и в нмоль/мл ($r=0,48$; $p=0,043$). В свою очередь количественное содержание α -липопротеидов было связано с образованием диеновых конъюгатов ($r=-0,48$; $p=0,047$), кетодиенов и конъюгированных триенов ($r=-0,62$; $p=0,006$) в сыворотке крови, а также содержанием последних в КВВ: E278 ($r=-0,50$; $p=0,036$), E278/206 ($r=-0,51$; $p=0,030$). Обращает на себя внимание тот факт, что к концу наблюде-

ния описанные корреляционные взаимосвязи исчезали.

Регулярное применение соево-тыквенных продуктов в течение 10 недель благоприятным образом влияло на углеводный и холестериновый обмен (табл. 4). Прежде всего, наблюдалось статистически значимое снижение уровня глюкозы и общего холестерина в сыворотке крови. Если на момент 1 визита у 5 человек с избыточной массой тела (ИМТ более 25 кг/м²) был зарегистрирован высокий уровень общего холестерина свыше референсных значений (более 5,2 ммоль/л), и у двоих из них имелось превышение расчётных значений коэффициента атерогенности свыше 3,5 (4,0; 5,1), то на завершающем этапе исследования у лиц с повышенными значениями ИМТ уровень общего холестерина крови снижался и располагался в границах нормы, что отражалось на содержании β -липопротеидов, ответственных за риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений. Одним из положительных моментов было и то, что на фоне применения соево-тыквенных продуктов четверо участников с ИМТ, превышавшим 30 кг/м², за время наблюдения имели снижение веса от 2 до 7 кг, вес остальных в этой группе колебался в пределах 1 кг, в среднем по группе

было найдено незначительное снижение веса ($-0,11 \pm 0,50$ кг). У лиц контрольной группы при индивидуальной оценке данного показателя изменения были более заметными: 7 человек имели прибавку в весе 2 и более кг, в среднем по группе прибавление веса составило $0,50 \pm 0,40$ кг.

В настоящее время пищевые привычки претерпели большую трансформацию, повседневный рацион питания населения стран отличается высоким содержанием животного белка, легкоусвояемых сахаров, большим потреблением жиров, при снижении в рационе клетчатки и грубых пищевых волокон. Избыток питательных веществ и как следствие дисбаланс между потреблением и расходом энергии приводит к нарушению обменных процессов, замедлению метаболизма, нарушению холестерина обмена, что вызывает хронический вялотекущий системный воспалительный ответ, задействуя набор молекул и сигнальных путей, подобных тем, которые сопровождают

классическое воспаление [7]. По данным ряда авторов, наблюдаемые нарушения связаны с воспалением жировой ткани, которое может характеризоваться повышенным накоплением макрофагов и образованием так называемых «коронаподобных структур». В свою очередь, вялотекущее местное хроническое воспаление и дифференцированная активация иммунной системы значимым образом изменяют микробиом кишечника, приводя к дисбиозу, который увеличивает проницаемость кишечника, позволяя бактериям проникать в кровеносное русло [7, 21]. Клинические исследования, оценивающие влияние рациона питания на иммуномодуляцию, показали, что приём пищи с высоким содержанием жиров у здоровых субъектов увеличивает циркулирующие провоспалительные цитокины и уровень нейтрофилов [22]. Кроме того, у лиц, имеющих избыточный вес, наблюдается резкое снижение выработки антител к вакцинации против гриппа по сравнению с худыми людьми [23].

Таблица 4

Основные биохимические показатели и липидный профиль сыворотки крови в динамике

Параметр	Основная группа (n=18)		Контрольная группа (n=17)	
	1 визит	2 визит	1 визит	2 визит
СОЭ, мм/час	9,2±1,5	7,1±0,9	7,4±0,76	6,1±0,71
Глюкоза, ммоль/л	6,1±0,19	5,4±0,14 p=0,0047	5,1±0,13***	4,8±0,16**
Общий белок, г/л	63,0±0,8	69,6±1,2 p=0,0002	63,3±0,87	75,0±0,66** p<0,001
Общий холестерин, ммоль/л	4,85±0,23	4,32±0,14 p=0,0013	4,47±0,16	3,65±0,13** p<0,001
β-липопротеиды, ммоль/л	2,92±0,24	2,31±0,18 p=0,0003	2,33±0,13*	1,59±0,12** p<0,001
Триглицериды, ммоль/л	1,34±0,19	1,51±0,12	1,00±0,12	1,18±0,12
α-липопротеиды, ммоль/л	1,48±0,06	1,33±0,05 p=0,006	1,68±0,10	1,49±0,08
Коэффициент атерогенности	2,35±0,23	2,36±0,22	1,74±0,15*	1,52±0,15**

Следует сказать, что добавление в рацион питания соевых и тыквенных продуктов, по данным ряда исследований, оказывает положительное действие на организм человека [24, 25]. В составе данных продуктов имеется ряд биоактивных соединений, в частности, изофлавоноиды (агликоны генистеин и диадзеин), сапонины, амфипатические гликозидные соединения и т.д., которые обладают рядом общих функций, в том числе участвуют в подавлении воспаления, предотвращении метаболической дисфункции. Изофлавоноиды представляют собой флавоноидные соединения с умеренным эстрогенным, иммуномодулирующим действием, они известны своими противовоспалительными, антиокислительными свойствами на клеточном уровне, взаимодействуя с рецепторами, тропными к запуску ингибирования активации тирозинкиназы, ядерного фактора – κβ (NF-κβ). Им приписываются противовирусные свойства с максимальным

эффектом в желудочно-кишечном тракте, благодаря поддержанию стабильности барьерной функции кишечника [6, 7]. Тирозинкиназы действуют на широкий спектр клеточных функций, в том числе ответственны за ряд сигнальных молекул, включая такие, как факторы роста (эпителиальный фактор роста, IGF-1), цитокины, регулирующие пролиферацию и преобразование клеток [6]. В частности, в ряде последних исследований было показано положительное влияние соевых продуктов на снижение концентрации С-реактивного белка, TNFα, IL-6 [26–28]. Антиокислительная активность изофлавоноидов в основном связана ингибированием NF-κβ – белкового комплекса, который контролирует транскрипцию многих провоспалительных генов. Ингибирование NF-κβ снижает экспрессию индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS), продукцию оксида азота (NO), экспрессию циклооксигеназы-2 (COX-2) и продукцию PGE2 [29]. Как

было показано, в LPS-индуцированных макрофагах генистеин снижает продукцию NO дозозависимым образом без неблагоприятного воздействия на жизнеспособность клеток [30]. В этом же эксперименте установлено, что генистеин снижает накопление веществ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, увеличивает уровень глутатиона и активность антиоксидантных ферментов - супероксиддисмутазы и каталазы [30]. Есть дополнительные доказательства того, что изофлавоноиды могут приводить к снижению вирусной инфекционности. Так, в исследованиях *in vitro* показано, что агликоны генистеин и диадзеин подавляют инфекционность ротавируса человека в культивируемых макрофагах (клеточная линия MA-104) до 72% [31]. Похожими свойствами обладают и сапонины. Некоторые из этих эффектов являются общими с изофлавонами, включая иммуномодулирующие и антиоксидантные функции. Сапонины с тритерпеноидными ядрами имеют α - и β -сложноэфирные группы, которые образуют комплекс с остатками цистеина на NF κ B, делая этот фактор транскрипции нефункциональным, тем самым подавляют провоспалительную реакцию, уменьшая высвобождение активных форм кислорода. На реакции перитонеальных макрофагов, стимулированных LPS, *in vitro* было показано, что соевые сапонины могут ингибировать высвобождение PGE₂, NO, TNF α и хемотаксического белка-1 моноцитов (MCP-1) [32].

Заключение

Таким образом, регулярное применение соево-тыквенных продуктов в течение 10 недель благоприятно влияет на углеводный обмен и липидный профиль, уве-

личивая содержание витамина E в сыворотке крови, что наряду с другими биологически активными соединениями повышает антиоксидантную защиту, уменьшая восприимчивость организма здорового человека к ОРВИ.

Благодарности

Авторы благодарят и.о. заведующего лабораторией переработки сельскохозяйственной продукции ВНИИ сои Литвиненко О.В., ведущего специалиста-технолога Покотило О.В. и лаборанта-исследователя Корневу Н.Ю. за помощь в приготовлении соево-тыквенных продуктов и организации их употребления основной группой исследуемых лиц

Acknowledgments

The authors are grateful to O.V.Litvinenko, Acting Head of the Agricultural Products Processing Laboratory of the All-Russian Scientific Research Institute of Soybean, and O.V.Pokotilo, a Leading Technologist, and N.Yu.Korneva, a Research Laboratory Assistant for help in the preparation of soybean-pumpkin products and the organization of their use by the main group of studied persons

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Dolin R. Common Viral Respiratory Infections // Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th edition / D.Kasper, A.Fauci, S.Hauser, D.Longo, J.L.Jameson, J.Loscalzo (eds). New York: McGraw-Hill Education, 2014. Chapter 223.
2. Kurskaya O., Ryabichenko T., Leonova N., Shi W., Bi H., Sharshov K., Kazachkova E., Sobolev I., Prokopyeva E., Kartseva T., Alekseev A., Shestopalov A. Viral etiology of acute respiratory infections in hospitalized children in Novosibirsk City, Russia (2013-2017) // PLoS One. 2018. Vol.13, №9. e0200117. doi: 10.1371/journal.pone.0200117
3. Mayasari N.R., Ho D.K.N., Lundy D.J., Skalny A.V., Tinkov A.A., Teng I.-C., Wu M.-C., Faradina A., Mohammed A.Z.M., Park J.M., Ngu Y.J., Aliné S., Shofia N.M., Chang J.-S. Impacts of the COVID-19 Pandemic on Food Security and Diet-Related Lifestyle Behaviors: An Analytical Study of Google Trends-Based Query Volumes // Nutrients. 2020. Vol.12, №10. Article number 3103. doi: 10.3390/nu12103103
4. Бородин Е.А. Инновационные технологии в производстве пищевых продуктов из сои. Использование соевых продуктов в медицине // Материалы Всероссийской научной школы для молодежи «Перспективы развития инноваций в биологии» / под общей ред. Н.В.Воеводиной, Л.С.Бузолевой, Н.Н.Ханчук. Владивосток: ДВГУ, 2010. С.73–82.
5. Valdés-Ramos R., Martínez-Carrillo B.E., Aranda-González I.I., Guadarrama A.L., Pardo-Morales R.V., Tlatempa P., Jarillo-Luna R.A. Diet, exercise and gut mucosal immunity // Proc. Nutr. Soc. 2010. Vol.69, №4. P.644–650. doi: 10.1017/S0029665110002533
6. Smith B.N., Dilger R.N. Immunomodulatory potential of dietary soybean-derived isoflavones and saponins in pigs // J. Anim. Sci. 2018. Vol.96, №4. P.1288–1304. doi: 10.1093/jas/sky036
7. Wypych T.P., Marsland B.J., Ubags N.D. The impact of diet on immunity and respiratory diseases // Ann. Am. Thorac. Soc. 2017. Vol.14 (Suppl.5). P.339–347. doi: 10.1513/AnnalsATS.201703-255AW
8. Агаркова О.А., Войт Л.Н. Проблемы здоровья населения региона с низкой плотностью по данным Амурской области // Казанский медицинский журнал. 2014. Т.95, №2. С.254–257.

9. Стаценко Е. С., Литвиненко О. В., Корнева Н. Ю., Штарберг М.А., Бородин Е.А. Разработка технологии получения соево-тыквенных десертов функционального назначения // Техника и технология пищевых производств. 2020. Т.50, № 2. С.351–360. <https://doi.org/10.21603/2074-9414-2020-2-351-360>
10. Стаценко Е.С. Корнева Н.Ю. Изучение и сравнительный анализ биохимического состава сортов сои, пригодных для производства продуктов питания // Достижения науки и техники АПК. 2019. Т.33, №5. С.65–69. <https://doi.org/10.24411/0235-2451-2019-10516>
11. Ражабова Г.Х., Кароматов И.Д., Хошимова Н. Тыква как лечебное растение и перспективы его применения в клинике внутренних болезней // Электронный научный журнал «Биология и интегративная медицина» (Узбекистан). 2017. №3. С.144–155.
12. Способ получения десертов функционального назначения: пат. 2728374 RU / авторы и заявители Е.С.Стаценко, О.В.Литвиненко, Н.Ю.Корнева, О.В.Покотило; патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт сои»; заявл. 05.11.2019; опубл. 29.07.2020 г.
13. Стаценко Е.С., Штарберг М.А., Бородин Е.А. Функциональные продукты из соевых бобов и тыквы // Амурский медицинский журнал. 2019. №3. С.48–52.
14. Ульянычев Н.В. Системность научных исследований в медицине. Saarbrücken: LAP LAMBERT, 2014. 140 с.
15. Доровских В.А., Бородин Е.А., Целуйко С.С. Антиоксиданты в профилактике и коррекции холодового стресса. Благовещенск: АГМА, 2001. 183 с.
16. Луценко М.Т. Морфофункциональная характеристика бронхов при общем охлаждении организма // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2004. Вып.18. С.68–73.
17. Юргель Н.В. Исследование антиоксидантных свойств лекарственных препаратов: методическое пособие. М.: Русский врач, 2009. 28 с.
18. Fogarty A., Britton J. The role of diet in the aetiology of asthma // Clin. Exp. Allergy. 2000. Vol.30, №5. P.615–627. doi: 10.1046/j.1365-2222.2000.00766.x
19. Chandler J.D., Hu X., Ko E.-J., Park S., Lee Y.-T., Orr M., Fernandes J., Uppal K., Kang S.-M., Jones D.P., Go Y.-M. Metabolic pathways of lung inflammation revealed by high-resolution metabolomics (HRM) of H1N1 influenza virus infection in mice // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2016. Vol.311, №5. P.906–916. doi: 10.1152/ajpregu.00298.2016
20. Elenius V., Palomares O., Waris M., Turunen R., Puhakka T., Rückert B., Vuorinen T., Allander T., Vahlberg T., Akdis M., Camargo C.A., Akdis C.A., Jartti T. The relationship of serum vitamins A, D, E and IL-37 levels with allergic status, tonsillar virus detection and immune response // PLoS One. 2017. Vol.12, №2. e0172350. doi: 10.1371/journal.pone.0172350
21. Caesar R., Tremaroli V., Kovatcheva-Datchary P., Cani P.D., Bäckhed F. Crosstalk between gut microbiota and dietary lipids aggravates WAT inflammation through TLR signaling // Cell Metab. 2015. Vol.22, №4. P.658–668. doi: 10.1016/j.cmet.2015.07.026
22. Tilg H., Kaser A. Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction // J. Clin. Invest. 2011. Vol.121, №6. P.2126–2132. doi: 10.1172/JCI58109
23. Sheridan P.A., Paich H.A., Handy J., Karlsson E.A., Hudgens M.G., Sammon A.B., Holland L.A., Weir S., Noah T.L., Beck M.A. Obesity is associated with impaired immune response to influenza vaccination in humans // Int. J. Obes. 2012. Vol.36, №8. P.1072–1077. doi: 10.1038/ijo.2011.208
24. Ghahremanloo A., Hajipour R., M.Hemmati, Moossavi M., Mohaqiq Z. The beneficial effects of pumpkin extract on atherogenic lipid, insulin resistance and oxidative stress status in high-fat diet-induced obese rats // J. Complement. Integr. Med. 2017. Vol.15, №2. Article number 20170051. doi: 10.1515/jcim-2017-0051
25. Pabich M., Materska M. Biological effect of soy isoflavones in the prevention of civilization diseases. // Nutrients. 2019. Vol.11, №7. Article number 1660. doi: 10.3390/nu11071660
26. Asbaghi O., Yaghubi E., Nazarian B., Kelishadi M.R., Khadem H., Moodi V., Naeini F., Ghaedi E. The effects of soy supplementation on inflammatory biomarkers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Cytokine. 2020. Vol.136. Article number 155282. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155282
27. Gholami A., Baradaran H.R., Hariri M. Can soy isoflavones plus soy protein change serum levels of interleukin-6? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Phytother. Res. 2020. doi: 10.1002/ptr.6881
28. Khodarahmi M., Foroumandi E., Jafarabadi M.A. Effects of soy intake on circulating levels of TNF- α and interleukin-6: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Eur. J. Nutr. 2021. Vol.60, №2. P.581–601 doi: 10.1007/s00394-020-02458-z
29. Dia V.P., Berhow M.A., De Mejia E.G. Bowman-birk inhibitor and genistein among soy compounds that synergistically inhibit nitric oxide and prostaglandin E2 pathways in lipopolysaccharide-induced macrophages // J. Agric. Food Chem. 2008. Vol.56, №24. P.11707–11717. doi: 10.1021/jf802475z

30. Choi C., Cho H., Park J., Cho C., Song Y. Suppressive effects of genistein on oxidative stress and NF κ B activation in RAW 264.7 macrophages // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2003. Vol.67, №9. P.1916–1922. doi: 10.1271/bbb.67.1916
31. Andres A., Donovan S.M., Kuhlenschmidt T.B., Kuhlenschmidt M.S. Isoflavones at concentrations present in soy infant formula inhibit rotavirus infection in vitro // *J. Nutr.* 2007. Vol.137, №9. P.2068–2073. doi: 10.1093/jn/137.9.2068
32. Kang J.H., Sung M.K., Kawada T., Yoo H., Kim Y.K., Kim J.S., Yu R. Soybean saponins suppress the release of proinflammatory mediators by LPS-stimulated peritoneal macrophages // *Cancer Lett.* 2005. Vol.230, №2. P.219–227. doi: 10.1016/j.canlet.2004.12.041

REFERENCES

1. Dolin R. Common viral respiratory infections. In: Kasper D., Fauci A., Hauser S., Longo D., Jameson J.L., Loscalzo J., editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19th edition. New York: McGraw-Hill Education; 2014: Chapter 223.
2. Kurskaya O., Ryabichenko T., Leonova N., Shi W., Bi H., Sharshov K., Kazachkova E., Sobolev I., Prokopyeva E., Kartseva T., Alekseev A., Shestopalov A. Viral etiology of acute respiratory infections in hospitalized children in Novosibirsk City, Russia (2013–2017). *PLoS One* 2018; 13(9):e0200117. doi: 10.1371/journal.pone.0200117
3. Mayasari N.R., Ho D.K.N., Lundy D.J., Skalny A.V., Tinkov A.A., Teng I-C., Wu M.-C., Faradina A., Mo-hammed A.Z.M., Park J.M., Ngu Y.J., Alin \acute{e} S., Shofia N.M., Chang J.-S. Impacts of the COVID-19 pandemic on food security and diet-related lifestyle behaviors: An analytical study of Google trends-based query volumes. *Nutrients* 2020; 12(10):3103. doi: 10.3390/nu12103103
4. Borodin E.A. Innovative technologies in the production of food products from soybeans. The use of soy products in medicine. In: *Proceedings of the All-Russian Scientific School for Youth "Prospects for the development of innovation in biology"*. Vladivostok: DVGU; 2010:73–82 (in Russian).
5. Valdés-Ramos R., Martnez-Carrillo B.E., Aranda-González I.I., Guadarrama A.L., Pardo-Morales R.V., Tlatempa P., Jarillo-Luna R.A. Diet, exercise and gut mucosal immunity. *Proc. Nutr. Soc.* 2010; 69(4):644–650. doi: 10.1017/S0029665110002533
6. Smith B.N., Dilger R.N. Immunomodulatory potential of dietary soybean-derived isoflavones and saponins in pigs. *J. Anim. Sci.* 2018; 96(4):1288–1304. doi: 10.1093/jas/sky036
7. Wypych T.P., Marsland B.J., Ubags N.D. The impact of diet on immunity and respiratory diseases. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017; 14 (Suppl.5):S339–S347. doi: 10.1513/AnnalsATS.201703-255AW
8. Agarkova O.A., Voyt L.N. Health problems of the region with low population density according to data of the Amur oblast. *Kazan medical journal* 2014; 95(2):254–257 (in Russian).
9. Statsenko E.S., Litvinenko O.V., Korneva N.Yu., Shtarberg M.A., Borodin E.A. New Technology for Functional Dessert Production Based on Soy and Pumpkin. *Food Processing: Techniques and Technology* 2020; 50(2):351–360 (in Russian). <https://doi.org/10.21603/2074-9414-2020-2-351-360>
10. Statsenko E.S., Korneva N.Yu. Study and comparative analysis of the biochemical composition of soybean varieties suitable for the food production. *Achievements of Science and Technology of AICis* 2019; 33(5):65–69 (in Russian). <https://doi.org/10.24411/0235-2451-2019-10516>
11. Razhabova G.H., Karomatov I.D., Hoshimova N. Pumpkin as the medical plant and the prospects of its application in clinic of internal diseases. *Biologiya i integrativnaya meditsina (Uzbekistan)* 2017; (3):144–155 (in Russian).
12. Statsenko E.S., Litvinenko O.V., Korneva N.Yu., Pokotilo O.V. Patent 2728374 RU. Method for obtaining desserts for functional purposes; published 29.07.2020 (in Russian).
13. Statsenko E.S., Shtarberg M.A., Borodin E.A. Functional soy bean and pumpkin products. *Amurskiy meditsinskiy zhurnal* 2019; (3):48–52 (in Russian). doi: 10.22448/AMJ.2019.3.49-52
14. Ul'yanychev N.V. *Systematic research in medicine*. Saarbrücken: LAP LAMBERT; 2014 (in Russian).
15. Dorovskikh V.A., Borodin E.A., Tseluyko S.S. *Antioxidants in the prevention and correction of cold stress*. Blagoveshchensk: AGMA; 2001 (in Russian).
16. Lutsenko M.T. Morphofunctional characteristics of bronchial tree subjected to cold. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ=Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2004; (18):68–73 (in Russian).
17. Yurgel N.V. *Investigation of antioxidant properties of drugs: a methodological guide*. Moscow: Russkij vrach; 2009 (in Russian).
18. Fogarty A., Britton J. The role of diet in the aetiology of asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2000; 30(5):615–627. doi: 10.1046/j.1365-2222.2000.00766.x
19. Chandler J.D., Hu X., Ko E.-J., Park S., Lee Y.-T., Orr M., Fernandes J., Uppal K., Kang S.-M., Jones D.P., Go Y.-M. Metabolic pathways of lung inflammation revealed by high-resolution metabolomics (HRM) of H1N1 influenza virus infection in mice. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2016; 311(5):R906–R916. doi: 10.1152/ajpregu.00298.2016
20. Elenius V., Palomares O., Waris M., Turunen R., Puhakka T., Rückert B., Vuorinen T., Allander T., Vahlberg T., Akdis M., Camargo C.A., Akdis C.A., Jartti T. The relationship of serum vitamins A, D, E and LL-37 levels with allergic

status, tonsillar virus detection and immune response. *PLoS One* 2017; 12(2):e0172350. doi: 10.1371/journal.pone.0172350

21. Caesar R., Tremaroli V., Kovatcheva-Datchary P., Cani P.D., Bäckhed F. Crosstalk between gut microbiota and dietary lipids aggravates WAT inflammation through TLR signaling. *Cell Metab.* 2015; 22(4):658–668. doi: 10.1016/j.cmet.2015.07.026

22. Tilg H., Kaser A. Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction. *J. Clin. Invest.* 2011; 121(6): 2126–2132. doi: 10.1172/JCI58109

23. Sheridan P.A., Paich H.A., Handy J., Karlsson E.A., Hudgens M.G., Sammon A.B., Holland L.A., Weir S., Noah T.L., Beck M.A. Obesity is associated with impaired immune response to influenza vaccination in humans. *Int. J. Obes.* 2012; 36(8):1072–1077. doi: 10.1038/ijo.2011.208

24. Ghahremanloo A., Hajipour R., Hemmati M., Moossavi M., Mohaqiq Z. The beneficial effects of pumpkin extract on atherogenic lipid, insulin resistance and oxidative stress status in high-fat diet-induced obese rats. *J. Complement. Integr. Med.* 2017; 15(2):20170051. doi: 10.1515/jcim-2017-0051

25. Pabich M., Materska M. Biological effect of soy isoflavones in the prevention of civilization diseases. *Nutrients* 2019; 11(7):1660. doi: 10.3390/nu11071660

26. Asbaghi O., Yaghubi E., Nazarian B., Kelishadi M.R., Khadem H., Moodi V., Naeini F., Ghaedi E. The effects of soy supplementation on inflammatory biomarkers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cytokine* 2020; 136:155282. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155282

27. Gholami A., Baradaran H.R., Hariri M. Can soy isoflavones plus soy protein change serum levels of interleukin-6? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytother. Res.* 2020. doi: 10.1002/ptr.6881

28. Khodarahmi M., Foroumandi E., Jafarabadi M.A. Effects of soy intake on circulating levels of TNF- α and interleukin-6: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. J. Nutr.* 2021; 60(2):581–601. doi: 10.1007/s00394-020-02458-z

29. Dia V.P., Berhow M.A., De Mejia E.G. Bowman-birk inhibitor and genistein among soy compounds that synergistically inhibit nitric oxide and prostaglandin E2 pathways in lipopolysaccharide-induced macrophages. *J. Agric. Food Chem.* 2008; 56(24):11707–11717. doi:10.1021/jf802475z

30. Choi C., Cho H., Park J., Cho C., Song Y. Suppressive effects of genistein on oxidative stress and NF κ B activation in RAW 264.7 macrophages. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2003; 67(9):1916–1922. doi: 10.1271/bbb.67.1916

31. Andres A., Donovan S.M., Kuhlenschmidt T.B., Kuhlenschmidt M.S. Isoflavones at concentrations present in soy infant formula inhibit rotavirus infection in vitro. *J. Nutr.* 2007; 137(9):2068–2073. doi: 10.1093/jn/137.9.2068

32. Kang J.H., Sung M.K., Kawada T., Yoo H., Kim Y.K., Kim J.S., Yu R. Soybean saponins suppress the release of proinflammatory mediators by LPS-stimulated peritoneal macrophages. *Cancer Lett.* 2005; 230(2):219–227. doi: 10.1016/j.canlet.2004.12.041

Информация об авторах:

Анна Григорьевна Приходько, д-р мед. наук, главный научный сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: prih-anya@ya.ru

Екатерина Сергеевна Стаценко, канд. техн. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория технологии переработки сельскохозяйственной продукции, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Федеральный научный центр «Всероссийский научно-исследовательский институт сои»; e-mail: info@vniisoi.ru

Евгений Александрович Бородин, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой биохимии, Амурская государственная медицинская академия; e-mail: borodin54@mail.ru

Лариса Юрьевна Ошур, канд. мед. наук, заведующая консультативно-диагностическим отделением, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Author information:

Anna G. Prikhodko, MD, PhD, DSc (Med.), Main Staff Scientist, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: prih-anya@ya.ru

Ekaterina S. Statsenko, PhD (Engineering), Leading Staff Scientist, Laboratory of Agricultural Products Processing Technology, All-Russian Scientific Research Institute of Soybean; e-mail: info@vniisoi.ru

Evgeniy A. Borodin, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Biochemistry, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation; e-mail: borodin54@mail.ru

Larisa Yu. Oshur, MD, PhD (Med.), Head of Advisory and Diagnostic Department, Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Артем Викторович Колосов, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория профилактики неспецифических заболеваний легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Artem V. Kolosov, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Prophylaxis of Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Андрей Николаевич Оди́реев, д-р мед. наук, зав. лабораторией профилактики неспецифических заболеваний легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: bulletin.fpd@mail.ru

Andrey N. Odireev, MD, PhD, DSc (Med.), Head of Laboratory of Prophylaxis of Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: bulletin.fpd@mail.ru

Юлий Михайлович Перельман, член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, профессор, зам. директора по научной работе, зав. лабораторией функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: jperelman@mail.ru

Juliy M. Perelman, MD, PhD, DSc (Med.), Corresponding member of RAS, Professor, Deputy Director on Scientific Work, Head of Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: jperelman@mail.ru

*Поступила 01.02.2021
Принята к печати 11.02.2021*

*Received February 01, 2021
Accepted February 11, 2021*

УДК 618.36-008.1:578.825.12]577.113.3/4

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-65-71

ВЛИЯНИЕ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА АКТИВНОСТЬ НУКЛЕОЗИД-ДИФОСФАТАЗЫ В ПЛАЦЕНТЕ

И.В.Довжикова, И.А.Андриевская, И.А.Ишутина, Н.Н.Дорофиевко, И.Н.Гориков

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

РЕЗЮМЕ. Введение. Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) вносит существенный вклад в развитие патологий беременности, включая нарушение функционирования плаценты. Однако механизм такого воздействия ЦМВ точно не установлен. Для координации биохимических реакций в плаценте необходима оптимальная концентрация веществ, в том числе и нуклеотидов. Нуклеозид-дифосфатаза представляет собой фермент, который катализирует гидролиз нуклеотидных дифосфатов до нуклеотида и фосфата. **Цель.** Определение активности нуклеозид-дифосфатазы в плаценте при физиологической и осложненной реактивацией ЦМВИ в III триместре беременности. **Материалы и методы.** Проведено исследование 62 плацент, полученных при родах в срок 38-40 недель. Плаценты были распределены на группы: первую составили последы от женщин с реактивацией ЦМВИ в III триместре беременности и вторую – плаценты женщин без инфекционной патологии в анамнезе. Диагностику ЦМВИ осуществляли путем определения антител класса М и G методом ИФА, а также ДНК ЦМВ, выявляемой методом ПЦР. Гистохимический анализ нуклеозид-дифосфатазы проводили по методу А.В. Novikoff и D.S. Goldfischer в модификации Z. Lojda и соавторов. **Результаты.** Во второй группе плацент нуклеозид-дифосфатаза имела выраженную активность в синцитиотрофобласте и соединительнотканной строме ворсин. При реактивации ЦМВИ в III триместре беременности было обнаружено уменьшение интенсивности гистохимической реакции на нуклеозид-дифосфатазу: цитофотометрический показатель в первой группе достоверно ($p < 0,001$) снизился до $13,06 \pm 0,089$ усл. ед. (во второй группе он составлял $14,11 \pm 0,119$ усл. ед.). **Заключение.** Обнаруженное при реактивации ЦМВИ в III триместре беременности снижение активности нуклеозид-дифосфатазы могло свидетельствовать об уменьшении нуклеотидного обмена в плаценте. По нашему мнению исследование ферментов, участвующих в обмене нуклеотидов поможет раскрыть механизмы, посредством которых ЦМВ вызывает нарушения функционирования плаценты, ведущее к развитию осложнений беременности.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, беременность, плацента, нуклеотиды, нуклеозид-дифосфатаза.

INFLUENCE OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION ON NUCLEOSIDE DIPHOSPHATASE ACTIVITY IN PLACENTA

I.V.Dovzhikova, I.A.Andrievskaya, N.A.Ishutina, N.N.Dorofienko, I.N.Gorikov

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. Cytomegalovirus infection (CMVI) makes a significant contribution to the development of pregnancy pathologies, including dysfunction of the placenta. However, the mechanism of such an effect of CMV has not been precisely established. For the coordination of biochemical reactions in the placenta, an optimal concentration of substances, including nucleotides, is required. Nucleoside diphosphatase is an enzyme that catalyzes the hydrolysis of nucleotide diphosphates to nucleotide and phosphate. **Aim.** Determination of the activity of nucleoside diphosphatase in the

Контактная информация

Инна Викторовна Довжикова, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: dov_kova100@rambler.ru

Correspondence should be addressed to

Inna V. Dovzhikova, PhD, DSc (Biol.), Leading Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: dov_kova100@rambler.ru

Для цитирования:

Довжикова И.В., Андриевская И.А., Ишутина И.А., Дорофиевко Н.Н., Гориков И.Н. Влияние цитомегаловирусной инфекции на активность нуклеозид-дифосфатазы в плаценте // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.79. С.65–71. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-65-71

For citation:

Dovzhikova I.V., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Dorofienko N.N., Gorikov I.N. Influence of cytomegalovirus infection on nucleoside diphosphatase activity in placenta. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (79):65–71 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-65-71

placenta in physiological and complicated CMVI reactivation in the third trimester of pregnancy. **Materials and methods.** A study of 62 placentas obtained during childbirth at 38–40 weeks was carried out. The first group consisted of the placentas from women with CMVI reactivation in the third trimester of pregnancy and the second – the placenta of women without a history of infectious pathology. Diagnosis of CMVI was carried out by determining antibodies of class M and G by ELISA, as well as CMV DNA was detected by PCR. Histochemical analysis of nucleoside diphosphatase was performed according to the method of A.B.Novikoff and D.S.Goldfischer modified by Z.Lojska et al. **Results.** In the second group, the placenta nucleoside-diphosphatase had a pronounced activity in the syncytiotrophoblast and the connective tissue stroma of the villi. When CMVI was reactivated in the third trimester of pregnancy, a decrease in the intensity of the histochemical reaction to nucleoside-diphosphatase was found: the cytophotometric index in the first group significantly ($p < 0.001$) decreased to 13.06 ± 0.089 rel. units (in the second group it was 14.11 ± 0.119 relative units). **Conclusion.** The decrease in the activity of nucleoside diphosphatase found during the reactivation of CMVI in the third trimester of pregnancy might indicate a decrease in nucleotide metabolism in the placenta. In our opinion, the study of enzymes involved in the exchange of nucleotides will help to reveal the mechanisms by which CMV causes disturbances in the functioning of the placenta, leading to the development of complications of pregnancy.

Key words: cytomegalovirus infection, pregnancy, placenta, nucleotides, nucleoside diphosphatase.

Вирусные инфекции играют важнейшую роль в развитии патологии беременности, заболеваний плода и новорожденного. Особое место занимает одна из самых распространенных вирусных инфекций — цитомегаловирусная (ЦМВИ). Литературные данные показывают вариацию распространения ЦМВ среди женщин репродуктивного возраста от 45 до 100% [1, 2]. Расхождение показателей является следствием неоднородности выявления ЦМВ среди различных групп населения. Распространенность ЦМВ в Российской Федерации составляет около 90% [3, 4]. ЦМВ – двухцепочечный ДНК-вирус семейства *Herpesviridae*, который, подобно другим членам семейства, может проходить через длительные латентные периоды, за которыми следует реактивация эндогенного штамма [5]. Размножение вирусов происходит на фоне ослабления факторов иммунной защиты во время беременности, которой сопутствует «физиологическая иммунодепрессия», создающая иммунологическую толерантность к аллоантигенам плода [6]. Активируясь, ЦМВИ вносит существенный вклад в развитие патологий беременности и неблагоприятных исходов родов, включая задержку внутриутробного развития, преждевременные роды и плацентарную недостаточность [7].

Многочисленные исследования показали, что одним из осложнений при ЦМВИ является нарушение развития и функционирования плаценты, что является как на морфологическом, так и на биохимическом уровнях [6, 8–15]. Однако механизмы, с помощью которых ЦМВ может вызвать данные неблагоприятные явления, до конца не изучены.

Протекание биохимических реакций в плаценте, как и в любом другом органе, скоординировано так, чтобы обеспечить его функционирование наиболее оптимальным образом. Для этого необходима работа вторичных посредников, способствующих осуществлению многообразных функций различных гормонов и других биологически активных соединений. В роли вторичных посредников выступают циклические нуклеотиды, внутриклеточная концентрация которых определяется в том числе и ферментами, уча-

ствующими в нуклеотидном обмене [16].

Нуклеозид-дифосфатаза [17–19] представляет собой фермент, который катализирует гидролиз нуклеотидных дифосфатов до нуклеотида и фосфата. Этот фермент участвует в метаболизме пуринов и пиримидинов, в биосинтезе пиримидин-дезоксирибонуклеотидов из цитидинтрифосфата (ЦТФ), уридинтрифосфата (УТФ) и дефосфорилировании ЦТФ I. Нуклеозид-дифосфатазы необходимы для эффективного гликозилирования различных соединений [20], защиты клетки и предотвращения апоптоза [21]. Нуклеозид-дифосфаты также превращаются в монофосфаты, чтобы ослабить ингибирование переносящих ферментов и обеспечить субстраты для антипортных транспортных систем [22].

Целью работы было определение активности фермента нуклеозид-дифосфатазы в плаценте при физиологической и осложненной реактивацией ЦМВИ в III триместре беременности.

Материалы и методы исследования

Проведено исследование 62 плацент, полученных при родах в срок 38–40 недель. Плаценты были распределены на группы: первую (32 случая) составили последы от женщин с реактивацией ЦМВИ в III триместре беременности и вторую (30 случаев) – плаценты женщин без инфекционной патологии в анамнезе. Критериями включения материала в первую группу был установленный диагноз ЦМВИ в стадии обострения на основании клинико-анамнестических и лабораторных данных: обнаружения ДНК ЦМВ в сыворотке крови, моче, в соскобах с буккального эпителия методом ПЦР; наличия анти-ЦМВ IgM, анти-ЦМВ IgG в сыворотке крови методом ИФА. Последний осуществляли на аппарате спектрофотометр Stat Fax 2100 (США) с использованием стандартных тест-системы ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). ПЦР выполняли на аппарате ДТ-96 с использованием наборов ООО «НПО ДНК-технология» (Россия). Критериями исключения из обследования было обострение любых заболеваний, кроме ЦМВИ, и первичная ЦМВИ.

Выявление нуклеозид-дифосфатазы проводили на криостатных срезах плацент по методу A.B.Novikoff и D.S.Goldfischer в модификации Z.Lojsda и соавт. [23]. Полученные гистологические препараты изучали при помощи программы Scion Image (США) на микроскопе, связанным с компьютером по изложенному в наших предыдущих работах методу [24]. Статистический анализ данных проводился при помощи пакета прикладных программ Statistica 10.0. Для оценки характера распределения в совокупности по выборочным данным использовали тесты Лиллиефорса и Колмогорова–Смирнова. Сравнения двух групп из совокупностей с нормальным распределением проводили с помощью t-критерия Стьюдента.

Работа была одобрена комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД в соответствии с принципами конвенции о биомедицине и правах человека, а также общепризнанными нормами международного права. От всех исследуемых было получено информирован-

ное согласие.

Результаты исследования и их обсуждение

Проводя гистохимическое исследование мы обнаружили, что в группе плацент от женщин, чья беременность протекала без осложнений, фермент нуклеотидного обмена нуклеозид-дифосфатаза имел выраженную активность в синцитиотрофобласте и соединительнотканной строме ворсин (рис. 1). Зафиксировано изменение гистохимической картины в плацентах первой группы. Интенсивность гистохимической реакции на нуклеозид-дифосфатазу в них уменьшалась (рис. 2). Цитофотометрический показатель в первой группе достоверно ($p < 0,001$) снизился до $13,06 \pm 0,089$ усл. ед. (во второй группе он составлял $14,11 \pm 0,119$ усл. ед.). Таким образом, было обнаружено уменьшение активности нуклеозид-дифосфатазы при обострении ЦМВИ в III триместре беременности.



Рис. 1. Плацента. Вторая группа. Гистохимическая реакция на нуклеозид-дифосфатазу (средние значения в группе $14,11 \pm 0,119$ усл. ед.). Увеличение: 10×90 .

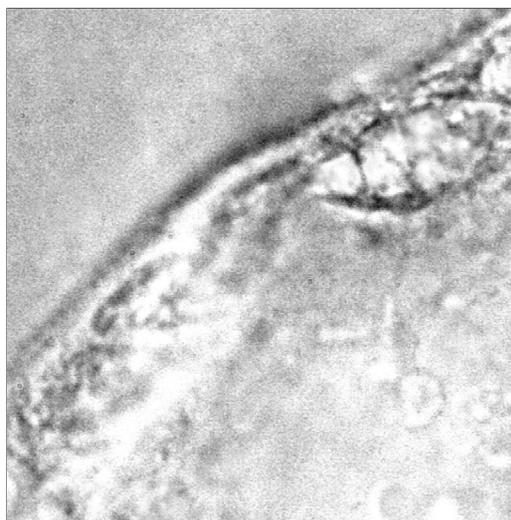


Рис. 2. Плацента. Первая группа. Снижение активности гистохимической реакции на нуклеозид-дифосфатазу (средние значения в группе $13,06 \pm 0,089$ усл. ед.). Увеличение: 10×90 .

Выявленный факт свидетельствовал об уменьшении нуклеотидного обмена. Мононуклеотиды и их производные могут иметь самостоятельное значение в обмене веществ, принимая участие в энергетическом (АТФ, АДФ, АМФ), липидном (ЦТФ) и углеводном метаболизме (УТФ). Роль вторичных посредников в гормональной регуляции выполняют циклические нуклеотиды: цАМФ, цГМФ. Производные ряда нуклеотидов могут играть роль коферментов и простетических групп ферментов, таких как НАД⁺, НАДФ⁺, ФАД, ФМН и их восстановленных форм. Снижение содержания мононуклеотидов негативно скажется на течении процессов, для осуществления которых необходимо участие вышеперечисленных веществ. Например, снижение количества цАМФ способно отразиться на целом ряде ферментативных и метабо-

лических реакций плацентарного барьера, так как считается, что для сохранения и нормального протекания беременности высокий уровень цАМФ является необходимым [25]. По нашему мнению, изменение уровня циклических нуклеотидов, кроме всего прочего, могло повлиять и на синтез стероидных гормонов [26].

Уменьшение активности гидролиза нуклеотидных дифосфатов может привести не только к снижению мононуклеотидов, но и к переизбытку динуклеотидов, что также является фактором, имеющим негативные последствия. Динуклеотиды запускают активацию нуклеозиддифосфатчувствительных рецепторов, таких, как P2. Рецепторы P2 являются частью пуринергической передачи сигнала, необходимой для регуляции клеточных функций [27]. Так, например, уже в течение

многих лет известно, что аденозиндифосфат является мощным фактором агрегации тромбоцитов. Его возросшее количество может усилить тромбообразование в плаценте, которое отмечается многими исследователями при ЦМВИ [9, 28, 29].

Таким образом, при реактивации ЦМВИ в III триместре беременности нами было отмечено снижение активности нуклеозид-дифосфатазы, что свидетельствовало об уменьшении нуклеотидного обмена в плаценте.

Поскольку состояние обмена нуклеотидов в плаценте практически не изучалось, то исследование ферментов, участвующих в нем, поможет раскрыть

механизмы, посредством которых ЦМВ вызывает нарушения функционирования органа, ведущее к развитию осложнений беременности.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Cannon M.J., Schmid D.S., Hyde T.B. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection // *Rev. Med. Virol.* 2010. Vol.20, №4. P.202–213. doi: 10.1002/rmv.655
2. Zuhair M., Smit G.S.A., Wallis G., Jabbar F., Smith C., Devleeschauwer B., Griffiths P. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis // *Rev. Med. Virol.* 2019 Vol.29, №3. e2034. doi: 10.1002/rmv.2034
3. Беляева Н.Р. Цитомегаловирусная инфекция и репродуктивное здоровье женщин // *Журнал акушерства и женских болезней.* 2016. Т.65, №4. С.24–33. <https://doi.org/10.17816/JOWD65424-33>
4. Короткова Н.А., Прилепская В.Н. Цитомегаловирусная инфекция и беременность (прегравидарная подготовка и терапия) // *Эффективная фармакотерапия.* 2016. №22. С.28–40.
5. Patro A.R.K. Subversion of immune response by human cytomegalovirus // *Front. Immunol.* 2019. Vol.10. Article number 1155. doi: 10.3389/fimmu.2019.01155
6. Lindholm K., O'Keefe M. Placental cytomegalovirus infection // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2019. Vol.143, №5. P.639–642. doi: 10.5858/arpa.2017-0421-RS
7. Leruez-Ville M., Foulon I., Pass R., Ville Y. Cytomegalovirus infection during pregnancy: state of the science // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020. Vol.223, №3. P.330–349. doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.018
8. Бабенко О.П. Морфофункциональная характеристика плаценты при активации цитомегаловирусной инфекции на ранних этапах гестации // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2013. Вып.47. С.72–76.
9. Шиканова С.Ю. Морфофункциональные изменения плаценты при цитомегаловирусной инфекции // *Медицинский журнал Западного Казахстана.* 2015. №2(46). С.158–160.
10. Hamilton S.T., Scott G., Naing Z., Iwasenko J., Hall B., Graf N., Arbuckle S., Craig M.E., Rawlinson W.D. Human cytomegalovirus induces cytokine changes in the placenta with implications for adverse pregnancy outcomes // *PLoS One.* 2012. Vol.7, №12. e52899. doi: 10.1371/journal.pone.0052899
11. Ieshchenko O.I., Poiarkova O.A., Pysariev A.O., Tolkach S.M., Velychko T.M. Morfolohichni osoblyvosti platsenty u zhinok-nosiiv tsytomehalovirusnoi ta herpetychnoi infektsii // *Lik. Sprava.* 2002. №5-6. P.65–69.
12. Njue A., Coyne C., Margulis A.V., Wang D., Marks M.A., Russell K., Das R., Sinha A. The Role of congenital cytomegalovirus infection in adverse birth outcomes: a review of the potential mechanisms // *Viruses.* 2020. Vol.13, №1. Article number 20. doi: 10.3390/v13010020
13. Chaudhuri S., Lowen B., Chan G., Davey A., Riddell M., Guilbert L.J. Human cytomegalovirus interacts with toll-like receptor 2 and CD14 on syncytiotrophoblasts to stimulate expression of TNF α mRNA and apoptosis // *Placenta.* 2009. Vol.30, №11. P.994–1001. doi: 10.1016/j.placenta.2009.09.001
14. Pereira L., Tabata T., Petitt M., Fang-Hoover J. Congenital cytomegalovirus infection undermines early development and functions of the human placenta // *Placenta.* 2017. Vol.59, Suppl. 1. P.S8–S16. doi: 10.1016/j.placenta.2017.04.020
15. Schleiss M.R. The role of the placenta in the pathogenesis of congenital cytomegalovirus infection: is the benefit of cytomegalovirus immune globulin for the newborn mediated through improved placental health and function? // *Clin. Infect. Dis.* 2006. Vol.43, Is.8, P.1001–1003. doi: 10.1086/507642
16. Yegutkin G.G. Enzymes involved in metabolism of extracellular nucleotides and nucleosides: functional implications and measurement of activities // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 2014. Vol.49, №6. P.473–497. doi: 10.3109/10409238.2014.953627
17. Яблонська С.В., Рибальченко В.К. Екто-нуклеотидази родини ектонуклеозидтрифосфатдифосфогідролаз: структура, локалізація та функціональні значення // *Укр. біохім. журн.* 2010. Т.82, №3. С.5–17.
18. Failer B.U., Braun N., Zimmermann H. Cloning, expression, and functional characterization of a Ca(2+)-dependent endoplasmic reticulum nucleoside diphosphatase // *J. Biol. Chem.* 2002. Vol.277, №40. P.36978–36986. doi:

10.1074/jbc.M201656200

19. Yamazaki M., Hayaishi O. The activation of nucleoside diphosphatase by nucleoside triphosphates and its possible metabolic significance // *J. Biol. Chem.* 1965. Vol.240. P.2761–2762.

20. Schachter H. Glycobiology of *Caenorhabditis elegans* // *Comprehensive Glycoscience. From Chemistry to Systems Biology* / H.Kamerling (ed.). Elsevier Science, 2007. Vol.4. P.81–100. doi.org/10.1016/B978-044451967-2/00083-0

21. Lee S.H.R., Yang J.J. Pharmacogenomics in acute lymphoblastic leukemia // *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2017. Vol.30, Is.3. P.229–236. doi: 10.1016/j.beha.2017.07.007

22. D'Alessio C., Trombetta E.S., Parodi A.J. Nucleoside diphosphatase and glycosyltransferase activities can localize to different subcellular compartments in *Schizosaccharomyces pombe* // *J. Biol. Chem.* 2003. Vol.278, №25. P.22379–22387. doi: 10.1074/jbc.M300892200

23. Лойда З., Госсрай Р., Шиблер Т. Гистохимия ферментов. Лабораторные методы: пер. с англ. М.: Мир, 1982. 272 с.

24. Довжикова И.В. Нарушение гормонообразовательных процессов в плаценте при беременности, осложненной обострением герпес-вирусной инфекции // *Якутский медицинский журнал.* 2009. №1(25). С.41–44.

25. Панков Ю.А., Чехранова М.К., Карпова С.К., Яцышина С.Б., Морозова М.С., Сазина Е.Т., Зайцева Т.С. Молекулярные и генетические исследования роли гормонов, рецепторов и ферментов в регуляции физиологических функций человека // *Вестник РАМН.* 2005. №9. С.6–13.

26. Довжикова И.В., Луценко М.Т. Изменение интенсивности работы вторичных мессенджеров и процессов гормонообразования в плаценте при беременности, осложненной герпес-вирусной инфекцией // *Дальневосточный журнал инфекционной патологии.* 2009. №14. С.74–76.

27. Burnstock G. Purinergic signalling: Its unpopular beginning, its acceptance and its exciting future // *Bioessays.* 2012. Vol.34, №3. P.218–225. doi: 10.1002/bies.201100130

28. Кочкина С.С., Ситникова Е.П. Особенности цитомегаловирусной инфекции: обзор литературы // *Доктор.Ру.* 2016. №6(123). С.62–67.

29. Гималдинова Н.Е., Игнатъева Е.Н., Воробьева О.В., Любовева Л.А. Врожденная аномалия центральной нервной системы, ассоциированная с внутриутробным коинфицированием цитомегаловирусом и токсоплазмой: клинический случай // *Вопросы современной педиатрии.* 2020. Т.19, №3. С.207–213. doi:10.15690/vsp.v19i3.2116

REFERENCES

1. Cannon M.J., Schmid D.S., Hyde T.B. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev. Med. Virol.* 2010; 20(4):202–213. doi: 10.1002/rmv.655

2. Zuhair M., Smit G.S.A., Wallis G., Jabbar F., Smith C., Devleeschauwer B., Griffiths P. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis. *Rev. Med. Virol.* 2019; 29(3):e2034. doi: 10.1002/rmv.2034

3. Belyaeva N.R. Cytomegalovirus infection and reproductive health of women. *Journal of obstetrics and women's diseases* 2016; 65(4):24–33 (in Russian). <https://doi.org/10.17816/JOWD65424-33>

4. Korotkova N.A., Prilepskaya V.N. Cytomegalovirus infection and pregnancy (pregravid training and therapy). *Efektivnaya farmakoterapiya* 2016; 22:28–40 (in Russian).

5. Patro A.R.K. Subversion of immune response by human cytomegalovirus. *Front. Immunol.* 2019; 10:1155. doi: 10.3389/fimmu.2019.01155

6. Lindholm K., O'Keefe M. Placental cytomegalovirus infection. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2019; 143(5):639–642. doi: 10.5858/arpa.2017-0421-RS

7. Leruez-Ville M., Foulon I., Pass R., Ville Y. Cytomegalovirus infection during pregnancy: state of the science. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020; 223(3):330–349. doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.018

8. Babenko O.P. Morphofunctional characteristics of placenta at cytomegalovirus infection activation during early stages of gestation. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2013; (47):72–76 (in Russian).

9. Shikanova S.Yu. Morphofunctional changes of the placenta at cytomegalovirus infection. *Meditinskiy zhurnal Zapadnogo Kazakhstana (West Kazakhstan Medical Journal)* 2015; (2):158–160 (in Russian).

10. Hamilton S.T., Scott G., Naing Z., Iwasenko J., Hall B., Graf N., Arbuckle S., Craig M.E., Rawlinson W.D. Human cytomegalovirus induces cytokine changes in the placenta with implications for adverse pregnancy outcomes. *PLoS One* 2012; 7(12):e52899. doi: 10.1371/journal.pone.0052899

11. Ieshchenko O.I., Poiarkova O.A., Pysariev A.O., Tolkach S.M., Velychko T.M. Morphological aspects of the placenta in women - carriers of cytomegalovirus and herpes infections. *Lik. Sprava* 2002; (5-6):65–69 (in Ukrainian).

12. Njue A., Coyne C., Margulis A.V., Wang D., Marks M.A., Russell K., Das R., Sinha A. The role of congenital cytomegalovirus infection in adverse birth outcomes: a review of the potential mechanisms. *Viruses* 2020; 13(1):20. doi: 10.3390/v13010020

13. Chaudhuri S., Lowen B., Chan G., Davey A., Riddell M., Guilbert L.J. Human cytomegalovirus interacts with toll-like receptor 2 and CD14 on syncytiotrophoblasts to stimulate expression of TNF α mRNA and apoptosis. *Placenta* 2009; 30(11): 994–1001. doi: 10.1016/j.placenta.2009.09.001
14. Pereira L., Tabata T., Pettitt M., Fang-Hoover J. Congenital cytomegalovirus infection undermines early development and functions of the human placenta. *Placenta* 2017; 59(Suppl.1):S8–S16. doi: 10.1016/j.placenta.2017.04.020
15. Schleiss M.R. The role of the placenta in the pathogenesis of congenital cytomegalovirus infection: is the benefit of cytomegalovirus immune globulin for the newborn mediated through improved placental health and function? *Clin. Infect. Dis.* 2006; 43(8):1001–1003. doi: 10.1086/507642
16. Yegutkin G.G. Enzymes involved in metabolism of extracellular nucleotides and nucleosides: functional implications and measurement of activities. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 2014; 49(6):473–497. doi: 10.3109/10409238.2014.953627
17. Yablonska S.V., Rybalchenko V.K. Ecto-nucleotidases of ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase family: structure, localization and functional significance. *Ukrainian Biochemical Journal* 2010; 82(3):5–17 (in Ukrainian).
18. Failer B.U., Braun N., Zimmermann H. Cloning, expression, and functional characterization of a Ca(2+)-dependent endoplasmic reticulum nucleoside diphosphatase. *J. Biol. Chem.* 2002; 277(40):36978–36986. doi: 10.1074/jbc.M201656200
19. Yamazaki M., Hayaishi O. The activation of nucleoside diphosphatase by nucleoside triphosphates and its possible metabolic significance. *J. Biol. Chem.* 1965; 240:2761–2762.
20. Schachter H. Glycobiology of *Caenorhabditis elegans*. In: Kamerling H., editor. *Comprehensive Glycoscience. From Chemistry to Systems Biology*. Elsevier Science; 2007:4:81–100. doi.org/10.1016/B978-044451967-2/00083-0
21. Lee S.H.R., Yang J.J. Pharmacogenomics in acute lymphoblastic leukemia. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2017; 30(3):229–236. doi: 10.1016/j.beha.2017.07.007
22. D'Alessio C., Trombetta E.S., Parodi A.J. Nucleoside diphosphatase and glycosyltransferase activities can localize to different subcellular compartments in *Schizosaccharomyces pombe*. *J. Biol. Chem.* 2003; 278(25):22379–22387. doi: 10.1074/jbc.M300892200
23. Lojda Z., Gossrau R., Schiebler T.H. *Enzyme histochemistry: a laboratory manual*. Moscow: Mir; 1982 (in Russian).
24. Dovzhikova I.V. Infringement of hormonogenesis processes in the placenta at the pregnancy complicated by herpetic infection exacerbation. *Yakut Medical Journal* 2009; (1):41–44 (in Russian).
25. Pankov Yu.A., Chekhranova M.K., Karpova S.K., Yatsyshina S.B., Morozova M.S., Sazina Ye.T., Zaytseva T.S. Molecular and genetic study of the role of hormones, receptors, and enzymes in regulation of reproduction, lipid metabolism, and other human physiological functions. *Vestnik Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk (Annals of the Russian Academy of Medical Sciences)* 2005; (9):6–13 (in Russian).
26. Dovzhikova I.V., Lutsenko M.T. Change of intensity of second messenger work (adenylatcyclase) and steroidogenesis processes in placenta of pregnant patients with acute herpetic infection. *Dal'nevostochnyy zhurnal infektsionnoy patologii* 2009; (14):74–76 (in Russian).
27. Burnstock G. Purinergic signalling: Its unpopular beginning, its acceptance and its exciting future. *Bioessays* 2012; 34(3):218–225. doi: 10.1002/bies.201100130
28. Kochkina S.S., Sitnikova E.P. Specific features of cytomegalovirus infection: literature review. *Doktor.Ru* 2016; (6):62–67 (in Russian).
29. Gimaldinova N.E., Ignatieva Y.N., Vorobyova O.V., Lyubovtseva L.A. Congenital anomaly of central nervous system associated with antenatal co-infection with cytomegalovirus and toxoplasma: clinical case. *Current Pediatrics* 2020; 19(3): 207–213 (in Russian). doi:10.15690/vsp.v19i3.2116

Информация об авторах:

Инна Викторовна Довжикова, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dov_kova100@rambler.ru

Author information:

Inna V. Dovzhikova, PhD, DSc (Biol.), Leading Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dov_kova100@rambler.ru

Ирина Анатольевна Андриевская, д-р биол. наук, профессор РАН, зав. лабораторией механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

Irina A. Andrievskaya, PhD, DSc (Biol.), Professor of RAS, Head of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: irinaandrievskaja@rambler.ru

Наталья Александровна Ишутина, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: ishutina-na@mail.ru

Natalia A. Ishutina, PhD, DSc (Biol.), Leading Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: ishutina-na@mail.ru

Николай Николаевич Дорофиевко, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dorofienko-nn@mail.ru

Nikolay N. Dorofienko, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dorofienkonn@mail.ru

Игорь Николаевич Гориков, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dcfpd@dcfpd.ru

Igor' N. Gorikov, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

*Поступила 10.02.2021
Принята к печати 25.02.2021*

*Received February 10, 2021
Accepted February 25, 2021*

УДК 577.125.53:611-013.84/-85]618.39-06:578.825.12

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-72-79

**ПРОФИЛИ ФОСФОЛИПИДОВ И СОДЕРЖАНИЕ АННЕКСИНА V В
ВОРСИНЧАТОМ ХОРИОНЕ ОТ ЖЕНЩИН С САМОПРОИЗВОЛЬНЫМ
ВЫКИДЫШЕМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С
ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

Н.А.Ишугина, И.А.Андриевская, Н.Г.Приходько

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

РЕЗЮМЕ. Цель. Провести сравнительный анализ профилей фосфолипидов и содержания аннексина V в ворсинчатом хорионе от женщин с самопроизвольным выкидышем, ассоциированным с обострением цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ), и женщин физиологическим течением беременности. **Материалы и методы.** Методом случайной выборки были отобраны 66 пациенток на сроке беременности 6-8 недель. Была выявлена контрольная группа в количестве 32 здоровых беременных женщин без ЦМВИ с медицинским абортom. Основную группу исследования составили 34 женщины с самопроизвольным выкидышем, ассоциированным с обострением ЦМВИ. Материалом для исследования явился ворсинчатый хорион, периферическая кровь и моча. В сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли типоспецифические антитела к ЦМВ, иммуноглобулины класса M и G и индекс avidности. Липиды в гомогенате ворсинчатого хориона экстрагировали хлороформ-метаноловой смесью, фосфолипиды фракционировали методом тонкослойной хроматографии. Количественное определение аннексина V проводили методом иммуноферментного анализа. **Результаты.** Фосфолипидный профиль ворсинчатого хориона в основной группе характеризовался снижением фракции фосфатидилхолина до $22,39 \pm 0,04\%$ (контрольная группа – $28,50 \pm 0,052\%$; $p < 0,001$), фосфатидилэтаноламина до $27,63 \pm 0,011\%$ (контрольная группа – $30,11 \pm 0,073\%$; $p < 0,001$), фосфатидилинозитола до $14,24 \pm 0,021\%$ (контрольная группа – $16,17 \pm 0,018\%$; $p < 0,001$), повышением лизофосфатидилхолина до $2,25 \pm 0,032\%$ (контрольная группа – $1,07 \pm 0,022\%$; $p < 0,001$), фосфатидилсерина до $18,92 \pm 0,012\%$ (контрольная группа – $10,02 \pm 0,012\%$; $p < 0,001$), сфингомиелина до $18,92 \pm 0,012\%$ (контрольная группа – $14,13 \pm 0,012\%$; $p < 0,001$). Обращало внимание повышение содержания аннексина V с $20,21 \pm 0,50$ Ед/мл в контрольной группе до $43,12 \pm 0,50$ Ед/мл в основной группе ($p < 0,001$). Одновременно выявлено повышение содержания аннексина V до $43,12 \pm 0,50$ Ед/мл (контрольная группа – $20,21 \pm 0,50$ Ед/мл; $p < 0,001$). **Заключение.** Результаты выполненного исследования показали, что в ворсинчатом хорионе от женщин с самопроизвольным абортom, ассоциированным с обострением ЦМВИ, отмечено изменение профиля и соотношения фосфолипидов, а также концентрации аннексина V. Установленное повышение содержания в ворсинчатом хорионе фосфатидилсерина и связанного с ним аннексина V свидетельствует о нарушении системы гемостаза и микроциркуляции вследствие усиления тромбообразования, поддерживающего локальное воспаление и апоптоз трофобласта, что приводит к гибели эмбриона и самопроизвольному абортom.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, самопроизвольный аборт, ворсинчатый хорион, фосфолипиды, аннексин V.

**PHOSPHOLIPID PROFILES AND ANNEXIN V CONTENT IN VILLOUS CHORION
FROM WOMEN WITH SPONTANEOUS MISCARRIAGE ASSOCIATED WITH
CYTOMEGALOVIRUS INFECTION**

Контактная информация

Наталья Александровна Ишугина, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: ishutina-na@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Natalia A. Ishutina, PhD, DSc (Biol.), Leading Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: ishutina-na@mail.ru

Для цитирования:

Ишугина Н.А., Андриевская И.А., Приходько Н.Г. Профили фосфолипидов и содержание аннексина V в ворсинчатом хорионе от женщин с самопроизвольным выкидышем, ассоциированным с цитомегаловирусной инфекцией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып. 79. С. 72–79. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-72-79

For citation:

Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., Prikhodko N.G. Phospholipid profiles and annexin V content in villous chorion from women with spontaneous miscarriage associated with cytomegalovirus infection. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (79):72–79 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-72-79

N.A.Ishutina, I.A.Andrievskaya, N.G.Prikhodko

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk,
675000, Russian Federation

SUMMARY. Aim. To carry out a comparative analysis of the phospholipid profiles and annexin V content in the villous chorion obtained from women with spontaneous abortion associated with exacerbation of cytomegalovirus infection (CMVI) and the physiological course of pregnancy. **Materials and methods.** 66 patients were randomly selected at a gestational age of 6-8 weeks. A control group was identified in the amount of 32 healthy pregnant women with medical abortion. The main study group consisted of 34 women with spontaneous abortion associated with exacerbation of cytomegalovirus CMVI. The material for the study was the villous chorion, peripheral blood and urine. Type-specific antibodies to CMV immunoglobulins M and G class and the avidity index were determined in blood serum by the method of enzyme-linked immunosorbent assay. Lipids in the villous chorion homogenate were extracted with a chloroform-methanol mixture, phospholipids were fractionated by thin layer chromatography. The quantitative determination of annexin V was carried out by the method of enzyme immunoassay. **Results.** The phospholipid profile of the villous chorion in the main group was characterized by a decrease in the fraction of phosphatidylcholine to $22,39 \pm 0,04\%$ (control group – $28,50 \pm 0,052\%$; $p < 0,001$), phosphatidylethanolamine to $27,63 \pm 0,011\%$ (control group – $30,11 \pm 0,073\%$; $p < 0,001$), phosphatidylinositol up to $14,24 \pm 0,021\%$ (control group – $16,17 \pm 0,018\%$; $p < 0,001$), an increase in lysophosphatidylcholine up to $2,25 \pm 0,032\%$ (control group – $1,07 \pm 0,022\%$; $p < 0,001$), phosphatidylserine up to $14,57 \pm 0,075\%$ (control group – $10,02 \pm 0,012\%$; $p < 0,001$), sphingomyelin up to $18,92 \pm 0,012\%$ (control group – $14,13 \pm 0,012\%$; $p < 0,001$). At the same time, an increase in the content of annexin V was revealed up to $43,12 \pm 0,50$ U/mL (control group – $20,21 \pm 0,50$ U/mL; $p < 0,001$). **Conclusion.** The results of the study showed that in the villous chorion from women with spontaneous abortion associated with exacerbation of CMVI, there was a change in the profile and ratio of phospholipids, as well as in the concentration of annexin V. The established increase in the content of phosphatidylserine and the associated annexin V in the villous chorion indicates a violation of the hemostatic system and microcirculation due to increased thrombus formation, which supports local inflammation and apoptosis of the trophoblast, which leads to embryonic demise and spontaneous abortion.

Key words: cytomegalovirus infection, spontaneous abortion, villous chorion, phospholipids, annexin V.

Правильная инвазия клеток трофобласта в эндометрий матки является обязательным условием успешной беременности и опосредована широким спектром молекул, включая белки клеточного матрикса (металлопротеиназы), интегрины, кадгеринины, молекулы клеточной адгезии, цитокины, факторы-регуляторы ангиогенеза [1, 2]. В настоящее время появились литературные данные, доказывающие вовлечение в процесс развития плаценты различных липидов и их метаболитов. При этом установлена роль фосфолипидов [3, 4], различных жирных кислот в формировании плаценты [5]. В нескольких сообщениях подчеркивается важная роль сфинголипидов в различных аспектах женской репродуктивной системы. Показано, что сфингозин и сфингозин-1-фосфат участвуют в регуляции дифференцировки клеток трофобласта [3], ангиогенезе матки и плаценты [4].

Другим фосфолипидом, участвующим в процессе развития плаценты, главным образом в образовании эмбриональных сосудов, является лизофосфатидная кислота, действия которой опосредованы шестью рецепторами, связанными с G-белком (GPCR), LPA1-6 [6]. Изучено влияние лизофосфатидной кислоты на экспрессию фактора роста эндотелия сосудов, IL-6 и IL-8 в стромальных клетках эндометрия человека. Опосредованная лизофосфатидной кислотой экспрессия IL-8 способствует увеличению миграции, проницаемости, образованию капиллярных трубок и пролиферации эндотелиальных клеток микрососудов эндометрия человека через рецептор LPA1 и транскрипционный

фактор NF-kB [7].

Фосфолипиды в мембранах плацентарных клеток играют решающую роль в регуляции структуры и активности белков, особенно специфических транспортеров [8]. Особое внимание исследователей заслуживают механизмы инициации апоптоза с участием фосфолипидов, главным образом, фосфатидилсерина (ФС), который в случае контакта с TNF α или аннексином V передает сигналы, инициирующие апоптоз [9, 10].

Нарушение содержания и регуляции плацентарного метаболизма фосфолипидов становится одним из ключевых патогенетических путей, влияющих на неблагоприятные исходы беременности [11, 12]. Опубликованные данные указывают на то, что роль фосфолипидов весьма значительна в процессах формирования плаценты, однако отсутствуют исследования о нарушении данных процессов при самопроизвольном выкидыше, ассоциированном с цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВИ).

Цель исследования – провести сравнительный анализ профилей фосфолипидов и содержания аннексина V в ворсинчатом хорионе от женщин с самопроизвольным выкидышем, ассоциированным с обострением ЦМВИ, и женщин физиологическим течением беременности.

Материалы и методы исследования

Для достижения цели методом случайной выборки были отобраны 66 пациенток на сроке беременности

6-8 недель. Была выявлена контрольная группа в количестве 32 здоровых беременных женщин без ЦМВИ, которым выполнен медицинский аборт. Величины изучаемых показателей, полученные у женщин контрольной группы, использовались в качестве отправной точки сравнения как физиологически нормальные значения.

Основную группу исследования составили 34 женщины с самопроизвольным выкидышем, ассоциированным с обострением ЦМВИ. Средний возраст женщин основной группы был сопоставим с возрастом женщин контрольной группы и составил $23,8 \pm 0,5$ и $24,2 \pm 0,6$ года, соответственно ($p > 0,05$). При формировании беременных в группы исследования мы использовали критерии включения и исключения. Критерием включения беременных в исследование явилось: обострение хронической ЦМВИ, стойкая клиническая ремиссия герпесвирусной инфекции. Критерии исключения: первичная ЦМВИ, обострение других воспалительных заболеваний экстрагенитальной патологии, наличие инфекций, передающихся половым путем.

Клинический диагноз – обострение хронической ЦМВИ – устанавливали по наличию в сыворотке крови типоспецифических антител к ЦМВ (иммуноглобулинов, Ig) класса M, высокоавидных IgG (индекс авидности (ИА) $> 65\%$), ДНК-ЦМВ, выявляемой методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), в крови или моче.

Антитела IgM и G к ЦМВ, низкоавидные IgG (индекс авидности) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). ДНК ЦМВ выявляли методом ПЦР-анализа в режиме реал-тайм на аппарате ДТ-96 с использованием наборов «НПО ДНК-технология» (Россия).

Материалом для исследования служили ворсинчатый хорион, кровь (плазма, мононуклеарные клетки) и моча.

Забор периферической крови осуществляли из локтевой вены утром натощак в стандартные вакуумные пробирки с коагулянтом в количестве 5 мл. Плазму крови для ИФА получали центрифугированием в течение 20 минут при 3000 об/мин. Выделение мононуклеарных клеток периферической крови для ПЦР-анализа ДНК ЦМВ осуществляли методом центрифугирования в градиенте плотности с использованием фиколл-урографина ($\rho = 1,077 \text{ г/см}^3$) «НПО ДНК-технология» (Россия).

Утреннюю порцию мочи собирали в стерильный контейнер объемом 60 мл, центрифугировали в течение 10 мин при 3000 об/мин, осадок мононуклеарных клеток использовали для ПЦР-анализа (наборы реагентов для выделения и амплификации ДНК ЦМВ «НПО ДНК-технология» (Россия)).

Образцы ворсинчатого хориона забирали в течение 10-15 мин после медицинского аборта. Предварительно взвешенные кусочки ворсинчатого хориона по-

мещали в жидкий азот, растирали их в порошок в ступке в жидком азоте, добавляли равный объем стерильного физиологического раствора, тщательно перемешивали, отбирали необходимый объем материала и хранили до проведения ИФА.

Липиды экстрагировали хлороформ-метаноловой смесью [13]. Фосфолипиды фракционировали методом тонкослойной хроматографии [14]. Количественное определение аннексина V проводили методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы Bender MedSystems (Австрия) согласно рекомендациям производителя.

При проведении исследования руководствовались принципами Хельсинкской декларации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» с поправками 2013 г. и нормативными документами «Правила надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом №200н от 01.04.2016 МЗ РФ. Все лица подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом, одобренным локальным Комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программного пакета Statistica 6.0. Проверку гипотезы о соответствии совокупностей количественных признаков закону нормального распределения осуществляли с использованием критерия Шапиро-Уилка. В случае подчинения распределения признака закону нормального распределения данные представляли в виде средней величины (M) и стандартной ошибки (m). Для определения значимости различий использовался критерий Стьюдента (t).

Результаты исследования и их обсуждение

Следует отметить, что фосфолипиды в плаценте отличаются значительным разнообразием. На начальных этапах эмбриогенеза фосфолипиды плаценты характеризуются высоким содержанием арахидоновой кислоты и относительно низким содержанием пальмитиновой, стеариновой и олеиновой кислот [15]. По мере развития беременности изменяется и относительное содержание отдельных фракций фосфолипидов. Так, содержание фосфатидилхолина (ФХ) и фосфатидилэтаноламина (ФЭА), максимальное в середине беременности, обнаруживает во второй ее половине тенденцию к снижению, а в третьем триместре составляет лишь 60% от исходного уровня [16]. Противоположная динамика характерна для лизофосфатидилхолина (ЛФХ), уровень которого значительно возрастает, что также вносит определенный вклад в характеристику свойств плацентарных плазматических мембран. Поскольку ЛФХ обладает высокой детергентной активностью, его появление способствует увеличению проницаемости базальной мембраны и изменению активности ферментов, связанных с ней. Повышение количества ЛФХ в процессе физиологического развития плаценты можно рассматривать как определенный

компенсаторный механизм, направленный на поддержание текучести липидной составляющей мембран формирующейся плаценты.

В механизмах регуляции морфогенеза плаценты особое значение играют фосфолипиды, с участием которых происходит децидуализация матки и дифференцировка клеток трофобласта [3], пролиферация эндотелиальных клеток микрососудов эндометрия [17], развитие эмбриональной сосудистой сети [4, 6], запрограммированная гибель клеток [9, 10]. Фосфолипиды могут быть причиной образования иммунных комплексов, локализующихся на мембранах сосудов и клеточных мембранах с выявлением иммунного воспаления и повреждения тканей, в том числе в плаценте [18].

Следовательно, нарушение содержания и регуляции плацентарного метаболизма фосфолипидов может быть одним из ключевых патогенетических путей, влияющих на неблагоприятные исходы беременности.

Согласно нашим исследованиям, фосфолипидный профиль ворсинчатого хориона от женщин с самопроизвольным выкидышем, ассоциированным с обострением ЦМВИ, значительно отличался от такового у здоровых женщин. Было выявлено снижение содержания нейтрального ФХ до $22,39 \pm 0,04\%$ (контрольная группа – $28,50 \pm 0,052\%$; $p < 0,001$) и повышение его окси-формы – ЛФХ до $2,25 \pm 0,032\%$ (контрольная группа – $1,07 \pm 0,022\%$; $p < 0,001$). Увеличение содержания ЛФХ, обладающего мембранотоксическим действием, способствует разрыхлению гидрофобной области липидного слоя клеточной мембраны [19]. Содержание ФЭА снижалось до $27,63 \pm 0,011\%$ (контрольная группа – $30,11 \pm 0,073\%$; $p < 0,001$).

ФХ и ФЭА являются наиболее распространенными фосфолипидами в клеточных мембранах плаценты и играют решающую роль в энергетическом обмене [17]. Снижение концентрации данных соединений происходит в результате окислительной модификации липидов, вызванной усилением гидролитической активности фосфолипазы А2, что было показано в ранней нашей работе [19] и другими исследователями [20].

Показатели кислых фосфолипидов изменялись неоднозначно: отмечалось снижение содержания фосфатидилинозитола (ФИ) до $14,24 \pm 0,021\%$ (контрольная группа – $16,17 \pm 0,018\%$; $p < 0,001$) при повышении фракции фосфатидилсерина (ФС) до $14,57 \pm 0,075\%$ (контрольная группа – $10,02 \pm 0,012\%$; $p < 0,001$). Снижение содержания ФИ может быть связано с увеличением его распада до диацилглицерола или окислительной деградации полиненасыщенных жирных кислот, которыми богат данный фосфолипид [21]. Содержание сфингомиелина повышалось до $18,92 \pm 0,012\%$ (контрольная группа – $14,13 \pm 0,012\%$; $p < 0,001$). Также было выявлено повышение концентрации аннексина V до $43,12 \pm 0,5$ Ед/мл (контрольная группа – $20,21 \pm 0,50$ Ед/мл; $p < 0,001$), имеющего большое сродство к ФС, что в условиях инфекционной патологии, поддерживающей воспалительные реакции в маточно-плацентарной зоне, можно рассматривать как маркер гибели клеток трофобласта [9, 10].

Следовательно, окислительный стресс и воспалительные процессы в формирующейся плаценте при ЦМВИ приводят к асимметрии фосфолипидной мембраны, экспонированию на наружной поверхности отрицательно заряженного ФС, который, в комплексе с аннексином V, способен повышать сродство синцитиотрофобласта к NK-лимфоцитам, усиливая, тем самым, стимулирующее действие TNF α и гранзима B на каспазный комплекс и развитие апоптоза [22, 23].

В нормальных условиях локализация ФС на внутреннем листке плазматической мембраны поддерживается АТФ-зависимой флиппазой, действие которой при активации апоптоза подавляется, индуцируя скрамблазу, вызывающую неспецифическое и двунаправленное движение фосфолипидов между двойным слоем мембраны кальций-зависимым образом [24]. Считается, что экстернализация ФС при апоптозе действует как сигнал, привлекая фагоциты для поглощения клеток, подвергающихся апоптозу [25]. Показано, что ФС связывается с аннексином V кальций-зависимым образом, который может действовать как лиганд для белка комплемента C1q, регулирующего проницаемость сосудов и гемостаз, во время индукции апоптоза [26].

Таким образом, обострение ЦМВИ в первом триместре беременности является фактором, инициирующим сложные биодеструктивные процессы, поддерживающие воспалительные реакции, сопряженные с окислительным стрессом, апоптозом и тромбообразованием в маточно-плацентарных сосудах [27, 28], что вызывает гибель эмбриона и самопроизвольный аборт.

Заключение

Результаты выполненного исследования показали, что в ворсинчатом хорионе от женщин с самопроизвольным абортom, ассоциированным с обострением ЦМВИ, отмечено изменение профиля и соотношения фосфолипидов, а также концентрации аннексина V. Установленное повышение содержания в ворсинчатом хорионе ФС и связанного с ним аннексина V свидетельствует о нарушении системы гемостаза и микроциркуляции вследствие усиления тромбообразования, поддерживающего локальное воспаление и апоптоз трофобласта, что приводит к гибели эмбриона и самопроизвольному абарту.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э.К., Степанова О.И., Сельков С.А., Соколов Д.И. Клетки иммунной системы матери и клетки трофобласта: «конструктивное сотрудничество» ради достижения совместной цели // Вестник Российской академии медицинских наук. 2013. Т.68, №11. С.12–21. <https://doi.org/10.15690/vramn.v68i11.837>
2. Дубоссарская З.М. Клеточно-молекулярные диалоги в эндометрии и плаценте при физиологической и патологической беременности (обзор литературы) // Жіночий Лікар. 2012. №3. С.34–38.
3. Singh A.T., Dharmarajan A., Aye I.L., Keelan J.A. Sphingosine-sphingosine-1-phosphate pathway regulates trophoblast differentiation and syncytialization // *Reprod. Biomed. Online*. 2012. Vol.24, №2. P.224–234. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2011.10.012>
4. Dunlap K.A., Kwak H.I., Burghardt R.C., Bazer F.W., Magness R.R., Johnson G.A., Bayless K.J. The sphingosine 1-phosphate (S1P) signaling pathway is regulated during pregnancy in sheep // *Biol Reprod*. 2010. Vol.82, №5. P.876–887. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.109.081604>
5. Pandya A.D., Das M.K., Sarkar A., Vilasagaram S., Basak S., Duttaroy A.K. Tube formation in the first trimester placental trophoblast cells: Differential effects of angiogenic growth factors and fatty acid // *Cell. Biol. Int*. 2016. Vol.40, №6. P.652–661. <https://doi.org/10.1002/cbin.10601>
6. Yasuda D., Kobayashi D., Akahoshi N., Ohto-Nakanishi T., Yoshioka K., Takuwa Y., Mizuno S., Takahashi S., Ishii S. Lysophosphatidic acid-induced YAP/TAZ activation promotes developmental angiogenesis by repressing Notch ligand Dll4 // *J. Clin. Invest*. 2019. Vol.129, №10. P.4332–4349. <https://doi.org/10.1172/JCI121955>
7. Chen S.U., Lee H., Chang D.Y., Chou C.H., Chang C.Y., Chao K.H., Lin C.W., Yang Y.S. Lysophosphatidic acid mediates interleukin-8 expression in human endometrial stromal cells through its receptor and nuclear factor-kappaB-dependent pathway: a possible role in angiogenesis of endometrium and placenta // *Endocrinology*. 2008. Vol.149, №11. P.5888–5896. <https://doi.org/10.1210/en.2008-0314>
8. Omatsu K., Kobayashi T., Murakami Y., Suzuki M., Ohashi R., Sugimura M., Kanayama N. Phosphatidylserine/phosphatidylcholine microvesicles can induce preeclampsia-like changes in pregnant mice // *Semin. Thromb. Hemost*. 2005. Vol.31, №3. P.314–320. <https://doi.org/10.1055/s-2005-872438>
9. Crocker I.P., Cooper S., Ong S.C., Baker P.N. Differences in apoptotic susceptibility of cytotrophoblasts and syncytiotrophoblasts in normal pregnancy to those complicated with preeclampsia and intrauterine growth restriction // *Am. J. Pathol*. 2003. Vol.162, №2. P.637–643. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63857-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63857-6)
10. Луценко М.Т., Андриевская И.А. Реализация апоптоза в ядрах синцитиотрофобласта ворсинок плаценты у беременных, перенесших обострение герпес-вирусной инфекции в зависимости от содержания в гомогенате плаценты аннексина V // Бюллетень сибирской медицины. 2010. Т.9, №1. С.45–48. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2010-1-45-48>
11. Baig S., Lim J.Y., Fernandis A.Z., Wenk M.R., Kale A., Su L.L., Biswas A., Vasoo S., Shui G., Choolani M. Lipidomic analysis of human placental syncytiotrophoblast microvesicles in adverse pregnancy outcomes // *Placenta*. 2013. Vol.34, №5. P.436–442. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2013.02.004>
12. Brown S.H., Eather S.R., Freeman D.J., Meyer B.J., Mitchell T.W. A Lipidomic Analysis of Placenta in Preeclampsia: Evidence for Lipid Storage. *PLoS One*. 2016. Vol.11, №9. e0163972. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163972>
13. Folch J., Lees M., Sloane G.H. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues // *Biol. Chem*. 1957. Vol.226, №1. P.497–509.
14. Кирхнер Ю. Тонкослойная хроматография: пер.с. англ. М.: Мир, 1981. Т.1. 616 с.
15. Thulin A.J., Allee G.L., Harmon D.L., Davis D.L. Utero-placental transfer of octanoic, palmitic and linoleic acids during late gestation in gilts // *J. Anim. Sci*. 1989. Vol.67, №3. P.738–745. <https://doi.org/10.2527/jas1989.673738x>
16. Погорелова Т.Н., Линде В.А., Гунько В.О., Крукиер И.И., Селютина С.Н. Метаболизм, транспорт и состав липидов в плаценте // *Фундаментальные исследования*. 2015. №2-26. С.5832–5836. URL: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=38513>
17. Chen S., Wang J., Wang M., Lu J., Cai Y., Li B. In vitro fertilization alters phospholipid profiles in mouse placenta // *J. Assist. Reprod. Genet*. 2019. Vol.36, №3. P.557–567. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1387-y>
18. Зубжицкая Л.Б., Кошелева Н.Г., Семенов В.В. Иммуноморфологическое состояние плаценты при акушерской патологии / под ред. Э.К.Айламазяна. СПб.: Нормиздат, 2005. 304 с. ISBN 5-98306-014-7
19. Ишутина Н.А. Роль нарушений состава фосфолипидов в патогенезе цитомегаловирусной инфекции // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2015. №3(103). С.52–55.
20. Тюрина Е.П., Котлова Е.В., Власов А.П., Ледайкина Л.В., Гордеева Ю.В. Изменение липидного метаболизма плаценты у беременных с гестозом // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2011. №4(20). С.89–95.
21. Коновалова Т.Т., Смирнова И.П. Роль липидов в структурно-функциональной организации клеточных мем-

бран при атеросклерозе и их коррекция у больных ишемической болезнью сердца (сообщение 2) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2005. Т.55, №6. С.8–14.

22. Андриевская И.А. Механизмы и закономерности развития нарушений морфофункционального состояния плаценты и кислородтранспортной функции периферической крови рожениц и крови пуповины при обострении герпес-вирусной инфекции: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Иркутск, 2011. 50 с.

23. Kagan V.E., Fabisiak J.P., Shvedova A.A., Tyurina Y.Y., Tyurin V.A., Schor N.F., Kawai K. Oxidative signaling pathway for externalization of plasma membrane phosphatidylserine during apoptosis // *FEBS Lett.* 2000. Vol.477(1-2). P.1–7. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(00\)01707-5](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(00)01707-5)

24. Hankins H.M., Baldrige R.D., Xu P., Graham T.R. Role of flippases, scramblases and transfer proteins in phosphatidylserine subcellular distribution // *Traffic.* 2015. Vol.16, №1.35–47. <https://doi.org/10.1111/tra.12233>

25. Yap T.E., Davis B.M., Guo L., Normando E.M., Cordeiro M.F. Annexins in Glaucoma // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol.19, №4. Article number 1218. <https://doi.org/10.3390/ijms19041218>

26. Martin M., Leffler J., Blom A.M. Annexin A2 and A5 serve as new ligands for C1q on apoptotic cells // *J. Biol. Chem.* 2012. Vol. 287, №40. P.33733–33744. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.341339>

27. Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Кутепова О.Л. Свободнорадикальное окисление и оксигенация гемоглобина при обострении цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности // *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. 2018. Т.3, №4. С.9–14. doi: 10/29413/ABS.2018-3.4.1

28. Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Довжикова И.В., Дорофиевко Н.Н., Гориков И.Н. Взаимосвязь окислительного стресса, дисбаланса жирных кислот в реализации апоптоза в плаценте при цитомегаловирусной инфекции в первом триместре беременности // *Acta biomedica scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. 2019. Т.4, № 2. С. 16–22. <https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.2.2>

REFERENCES

1. Ailamazyan E.K., Stepanova O.I., Sel'kov S.A., Sokolov D.I. Cells of immune system of mother and trophoblast cells: constructive cooperation for the sake of achievement of the joint purpose. *Annals of the Russian academy of medical sciences* 2013; 68(11):12–21 (in Russian). <https://doi.org/10.15690/vramn.v68i11.837>

2. Dubossarskaya Z.M. Cell-molecular dialogues in the endometrium and placenta in physiological and pathological pregnancy (literature review). *Zhinochiy Likar (Ukr.)* 2012; (3):34–38 (in Russian).

3. Singh A. T., Dharmarajan A., Aye I.L., Keelan J.A. Sphingosine-sphingosine-1-phosphate pathway regulates trophoblast differentiation and syncytialization. *Reprod Biomed. Online* 2012; 24(2):224–234. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2011.10.012>

4. Dunlap K.A., Kwak H.I., Burghardt R.C., Bazer F.W., Magness R.R., Johnson G.A., Bayless K.J. The sphingosine 1-phosphate (S1P) signaling pathway is regulated during pregnancy in sheep. *Biol. Reprod.* 2010; 82(5):876–887. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.109.081604>

5. Pandya A.D., Das M.K., Sarkar A., Vilasagaram S., Basak S., Duttaroy A.K. Tube formation in the first trimester placental trophoblast cells: Differential effects of angiogenic growth factors and fatty acid. *Cell. Biol. Int.* 2016; 40(6):652–661. <https://doi.org/10.1002/cbin.10601>

6. Yasuda D., Kobayashi D., Akahoshi N., Ohto-Nakanishi T., Yoshioka K., Takuwa Y., Mizuno S., Takahashi S., Ishii S. Lysophosphatidic acid-induced YAP/TAZ activation promotes developmental angiogenesis by repressing Notch ligand Dll4. *J. Clin. Invest.* 2019; 129 (10):4332–4349. <https://doi.org/10.1172/JCI121955>

7. Chen S.U., Lee H., Chang D.Y., Chou C.H., Chang C.Y., Chao K.H., Lin C.W., Yang Y.S. Lysophosphatidic acid mediates interleukin-8 expression in human endometrial stromal cells through its receptor and nuclear factor-kappaB-dependent pathway: a possible role in angiogenesis of endometrium and placenta. *Endocrinology* 2008; 149(11):5888–5896. <https://doi.org/10.1210/en.2008-0314>

8. Omatsu K., Kobayashi T., Murakami Y., Suzuki M., Ohashi R., Sugimura M., Kanayama N. Phosphatidylserine/phosphatidylcholine microvesicles can induce preeclampsia-like changes in pregnant mice. *Semin. Thromb. Hemost.* 2005; 31(3):314–320. <https://doi.org/10.1055/s-2005-872438>

9. Crocker I.P., Cooper S., Ong S.C., Baker P.N. Differences in apoptotic susceptibility of cytotrophoblasts and syncytiotrophoblasts in normal pregnancy to those complicated with preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am. J. Pathol.* 2003; 162(2):637–643. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63857-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63857-6)

10. Lutsenko M.T., Andriyevskaya I.A. Realization apoptosis in nucleus syncytiotrophoblast villus of placenta at pregnant, transferred an aggravation of a herpes-virus infection depending on the contents in homogenate placenta annexin V. *Bulletin of Siberian Medicine* 2010; 9(1):45–48 (in Russian). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2010-1-45-48>

11. Baig S., Lim J.Y., Fernandis A.Z., Wenk M.R., Kale A., Su L.L., Biswas A., Vasoo S., Shui G., Choolani M. Lipidomic analysis of human placental syncytiotrophoblast microvesicles in adverse pregnancy outcomes. *Placenta* 2013; 34(5):436–442. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2013.02.004>

12. Brown S.H., Eather S.R., Freeman D.J., Meyer B.J., Mitchell T.W. A Lipidomic Analysis of Placenta in Preeclampsia

- sia: Evidence for Lipid Storage. *PLoS One* 2016; 11(9):e0163972. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163972>
13. Folch J., Lees M., Sloane G.H. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animals tissues. *Biol. Chem.* 1957; 226(1):497–509.
 14. Kirchner J. Thin-layer chromatography. Moscow: Mir; 1981 (in Russian).
 15. Thulin A.J., Allee G.L., Harmon D.L., Davis D.L. Utero-placental transfer of octanoic, palmitic and linoleic acids during late gestation in gilts. *J. Anim. Sci.* 1989; 67(3):738–745. <https://doi.org/10.2527/jas1989.673738x>
 16. Pogorelova T.N., Linde V.A., Gun'ko V.O., Krukiyer I.I., Selyutina S.N. Metabolism, transport and lipids the placenta. *Fundamental Research* 2015; (2-26):5832–5836 (in Russian). Available at: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=38513>
 17. Chen S., Wang J., Wang M., Lu J., Cai Y., Li B. In vitro fertilization alters phospholipid profiles in mouse placenta. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2019; 36(3):557–567. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1387-y>
 18. Zubzhitskaya L.B., Kosheleva N.G., Semenov V.V. Immunomorphological state of the placenta in obstetric pathology. St. Petersburg: Normizdat; 2005 (in Russian). ISBN 5-98306-014-7
 19. Ishutina N.A. Role of compositional disorders in phospholipids in the pathogenesis of cytomegalovirus infection in the gestation period. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)* 2015; (3):52–55 (in Russian).
 20. Tyurina E.P., Kotlova E.V., Vlasov A.P., Ledyaykina L.V., Gordeyeva Yu.V. Change in lipid metabolism of the placenta in pregnant women with gestosis. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki* 2011; (4):89–95(in Russian).
 21. Konovalova T.T., Smirnova I.P. The role of lipids in the structure-functional organization of cellular membranes in atherogenesis and their correction in patients with ischemic heart disease (message 2). *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)* 2005; 55(6):8–14 (in Russian).
 22. Andrievskaya I.A. Mechanisms and patterns of development of disorders of the morphofunctional state of the placenta and the oxygen transport function of the peripheral blood of women in labor and blood of the umbilical cord during an exacerbation of herpes viral infection: abstract of PhD (DSc) thesis (Biol.). Irkutsk; 2011(in Russian).
 23. Kagan V.E., Fabisiak J.P., Shvedova A.A., Tyurina Y.Y., Tyurin V.A., Schor N.F., Kawai K. Oxidative signaling pathway for externalization of plasma membrane phosphatidylserine during apoptosis. *FEBS Lett.* 2000; 477(1-2):1–7. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(00\)01707-5](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(00)01707-5)
 24. Hankins H.M., Baldridge R.D., Xu P., Graham T.R. Role of flippases, scramblases and transfer proteins in phosphatidylserine subcellular distribution. *Traffic* 2015; 16(1):35–47. <https://doi.org/10.1111/tra.12233>
 25. Yap T.E., Davis B.M., Guo L., Normando E.M., Cordeiro M.F. Annexins in Glaucoma. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(4):1218. <https://doi.org/10.3390/ijms19041218>
 26. Martin M., Leffler J., Blom A.M. Annexin A2 and A5 serve as new ligands for C1q on apoptotic cells. *J. Biol. Chem.* 2012; 287(40):33733–33744. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.341339>
 27. Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Kutepova O.L. Free-radical oxidation and oxygenation of hemoglobin at exacerbation of cytomegalovirus infection in the second trimester of pregnancy. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)* 2018; 3(4):9–14 (in Russian). doi: 10/29413/ABS.2018-3.4.1
 28. Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V., Dorofienko N.N., Gorikov N.N. Effect of Oxidative Stress and Fatty Acids Disbalance on the Development of Apoptosis in the Placenta with Cytomegalovirus Infection in the First Trimester. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)* 2019; 4(2):16–22 (in Russian). <https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.2.2>

Информация об авторах:

Наталья Александровна Ишутина, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: ishutina-na@mail.ru

Ирина Анатольевна Андриевская, д-р биол. наук, профессор РАН, зав. лабораторией механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

Author information:

Natalia A. Ishutina, PhD, DSc (Biol.), Leading Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: ishutina-na@mail.ru

Irina A. Andrievskaya, PhD, DSc (Biol.), Professor of RAS, Head of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

Николай Геннадьевич Приходько, аспирант, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания; e-mail: nikprih@mail.ru

Nikolay G. Prihodko, Postgraduate student, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: nikprih@mail.ru

*Поступила 25.02.2021
Принята к печати 05.03.2021*

*Received February 25, 2021
Accepted March 05, 2021*

УДК 576.31:618.444:618.36-008.64-036.12]578.825.12

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-80-85

ИЗМЕНЕНИЕ ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЛАЦЕНТЫ У ЖЕНЩИН С ОБОСТРЕНИЕМ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

И.Н.Гориков, И.А.Андриевская

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

РЕЗЮМЕ. Цель. Оценить изменение иммуноморфологических показателей плаценты у женщин с обострением цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) во втором триместре беременности, осложненной хронической плацентарной недостаточностью. **Материалы и методы.** Определялась концентрация TNF- α в гомогенате 120 плацент и гистометрические показатели ворсин хориона у пациенток, перенесших латентную ЦМВИ и обострение ЦМВИ во втором триместре гестации. В 1 группу были включены 30 плацент от серонегативных женщин с физиологическим течением беременности, во 2 группу – 30 плацент от пациенток с латентной ЦМВИ и хронической компенсированной плацентарной недостаточностью, в 3 группу – 30 плацент от женщин с обострением ЦМВИ и хронической компенсированной плацентарной недостаточностью и в 4 группу – 30 плацент от беременных с обострением ЦМВИ и хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточностью. **Результаты.** В 1 группе в гомогенате плацент концентрация TNF- α составляла $16,8 \pm 1,86$ пг/мл; количество ворсин с диаметром 30-50 мкм равнялось $25,4 \pm 2,08\%$, с диаметром 60-90 мкм – $64,4 \pm 2,43\%$ и с диаметром более 90 мкм – $10,2 \pm 0,88\%$; число терминальных ворсин с 1-3 капиллярами составило $27,0 \pm 2,29\%$, с 4-6 капиллярами – $42,1 \pm 2,02\%$, с 7-10 капиллярами – $23,9 \pm 1,58\%$ и ворсин с более 10 капиллярами – $7,0 \pm 0,79\%$. Во 2 группе содержание TNF- α в гомогенате плацент было выше и составляло $22,1 \pm 2,06$ пг/мл ($p > 0,05$); среди ворсин в 1,41 раза чаще встречались анатомические формы с диаметром 30-50 мкм ($p < 0,01$) и в 1,19 раза реже – ворсины с диаметром 60-90 мкм ($p < 0,01$); в 1,21 раза снижалось количество ворсин с 4-6 капиллярами ($p < 0,05$) и в 1,43 раза возрастало число ворсин с 7-10 капиллярами ($p < 0,001$). В плацентах 3 группы по сравнению со 2 группой в гомогенате отмечалось увеличение концентрации TNF- α до $60,2 \pm 3,47$ пг/мл ($p < 0,001$) на фоне падения содержания ворсин с диаметром 30-50 мкм до $26,4 \pm 2,61\%$ ($p < 0,05$), ворсин с 7-10 капиллярами до $20,7 \pm 1,53\%$ ($p < 0,001$) и возрастания числа ворсин с 1-3 капиллярами до $34,8 \pm 3,05\%$ ($p < 0,05$). В гомогенате плацент 4 группы по сравнению с 3 группой в 1,31 раза возрастала концентрация TNF- α ($p < 0,05$), количество ворсин с диаметром 60-90 мкм до $70,2 \pm 1,59\%$, ($p < 0,01$) и ворсин с 1-3 капиллярами до $46,8 \pm 3,76\%$ ($p < 0,05$) при снижении числа ворсин с диаметром 30-50 мкм до $18,9 \pm 1,69\%$ ($p < 0,05$), с 7-10 капиллярами до $13,3 \pm 1,36\%$ ($p < 0,001$) и с 10 и более капиллярами – до $3,9 \pm 0,43\%$ ($p < 0,01$). **Заключение.** У женщин с обострением ЦМВИ во втором триместре беременности и развитием хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности отмечается ингибирование роста и ангиогенеза терминальных ворсин на фоне максимальной концентрации TNF- α в среде.

Ключевые слова: гомогенат плаценты, TNF- α , кровеносное русло ворсин хориона, цитомегаловирусная инфекция, беременность, хроническая плацентарная недостаточность.

CHANGES IN THE IMMUNOMORPHOLOGICAL INDICATORS OF THE PLACENTA IN WOMEN WITH EXACERBATION OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN THE

Контактная информация

Игорь Николаевич Гориков, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: dcfpd@dcfpd.ru

Correspondence should be addressed to

Igor' N. Gorikov, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: dncfpd@dcfpd.ru

Для цитирования:

Гориков И.Н., Андриевская И.А. Изменение иммуноморфологических показателей плаценты у женщин с обострением цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности, осложненной хронической плацентарной недостаточностью // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.79. С.80–85. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-80-85

For citation:

Gorikov I.N., Andrievskaya I.A. Changes in the immunomorphological indicators of the placenta in women with exacerbation of cytomegalovirus infection in the second trimester of pregnancy complicated by chronic placental insufficiency. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (79):80–85 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-80-85

SECOND TRIMESTER OF PREGNANCY COMPLICATED BY CHRONIC PLACENTAL INSUFFICIENCY

I.N.Gorikov, I.A.Andrievskaya

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

SUMMARY. Aim. To assess the change of immunomorphological parameters in the placenta in women with exacerbation of cytomegalovirus infection (CMVI) in the second trimester of pregnancy, complicated by chronic placental insufficiency. **Materials and methods.** The concentration of TNF- α in the homogenate of 120 placentas and the histometric parameters of chorionic villi were determined in patients who underwent latent CMVI and exacerbation of CMVI in the second trimester of gestation. Group 1 included 30 placentas from seronegative women with a physiological course of pregnancy, group 2 included 30 placentas from patients with latent CMVI and chronic compensated placental insufficiency, group 3 – 30 placentas from women with exacerbation of CMVI and chronic compensated placental insufficiency; and group 4 – 30 placentas from pregnant women with exacerbation of CMVI and chronic subcompensated placental insufficiency. **Results.** In the 1st group in the placenta homogenate the concentration of TNF- α was 16.8 ± 1.86 pg/mL; the number of villi with a diameter of 30-50 microns – $25.4 \pm 2.08\%$, with a diameter of 60-90 microns – $64.4 \pm 2.43\%$ and with a diameter of more than 90 microns – $10.2 \pm 0.88\%$; the number of terminal villi with 1-3 capillaries was $27.0 \pm 2.29\%$, with 4-6 capillaries – $42.1 \pm 2.02\%$, with 7-10 capillaries – $23.9 \pm 1.58\%$ and villi with more than 10 capillaries – $7.0 \pm 0.79\%$. In group 2, the concentration of TNF- α in the placenta homogenate was amounted to 22.1 ± 2.06 pg/mL ($p > 0.05$); among the villi, anatomical forms with a diameter of 30-50 μm ($p < 0.01$) were found 1.41 times more often, and villi with a diameter of 60-90 μm ($p < 0.01$) were 1.19 times less common; the number of villi with 4-6 capillaries decreased by 1.21 times ($p < 0.05$) and the number of villi with 7-10 capillaries increased by 1.43 times ($p < 0.001$). In the placentas of group 3, compared with group 2 in the homogenate, there was an increase in the concentration of TNF- α to 60.2 ± 3.47 pg/mL ($p < 0.001$) against the background of a decrease in the concentration of villi with a diameter of 30-50 μm to $26.4 \pm 2.61\%$ ($p < 0.05$), villi with 7-10 capillaries up to $20.7 \pm 1.53\%$ ($p < 0.001$) and an increase in the number of villi with 1-3 capillaries up to $34.8 \pm 3.05\%$ ($p < 0.05$). In the placental homogenate of group 4, compared with group 3, the concentration of TNF- α ($p < 0.05$) increased 1.31 times, the number of villi with a diameter of 60-90 μm increased to $70.2 \pm 1.59\%$, ($p < 0.01$) and villi with 1-3 capillaries to $46.8 \pm 3.76\%$ ($p < 0.05$) with a decrease in the number of villi with a diameter of 30-50 μm to $18.9 \pm 1.69\%$ ($p < 0.05$), with 7-10 capillaries up to $13.3 \pm 1.36\%$ ($p < 0.001$) and with 10 or more capillaries – up to $3.9 \pm 0.43\%$ ($p < 0.01$). **Conclusion.** In women with exacerbation of CMVI in the second trimester of pregnancy and the development of chronic subcompensated placental insufficiency, inhibition of the growth and angiogenesis of terminal villi is observed against the background of the maximum concentration of TNF- α in the medium.

Key words: placental homogenate, TNF- α , circulatory bed of chorionic villi, cytomegalovirus infection, pregnancy, chronic placental insufficiency.

В регуляции роста кровеносных сосудов плаценты важная роль отводится содержанию TNF- α , который синтезируется макрофагами и эндотелиоцитами децидуальной оболочки и трофобласта [1, 2]. Повышение концентрации TNF- α сопровождается экспрессией интрацеллюлярных адгезивных молекул (ICAM-1) и васкулярных адгезивных молекул (VCAM-1), инициирующих «прилипание» моноцитов к эндотелиальным клеткам [3], а также нарушение процесса ангиогенеза [4]. Несмотря на известное влияние TNF- α на рост кровеносных сосудов [5] до настоящего времени не показана взаимосвязь между уровнем провоспалительного цитокина в гомогенате плаценты и формированием капилляров терминальных ворсин у женщин с обострением цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) в период гестации.

Цель работы – оценить изменения иммуноморфологических показателей плаценты у женщин с обострением ЦМВИ во втором триместре беременности, осложненной хронической плацентарной недостаточностью.

Материалы и методы исследования

Проводилось ретроспективное исследование содержания TNF- α в гомогенате 120 плацент и гистометрических показателей кровеносного русла их терминальных ворсин у женщин с нормальным течением беременности, и с беременностью, осложненной во втором триместре ЦМВИ. В 1 группу были включены 30 плацент от серонегативных женщин с физиологическим течением беременности, во 2 группу – 30 плацент от пациенток с латентной ЦМВИ и хронической компенсированной плацентарной недостаточностью, в 3 группу – 30 плацент от женщин с обострением ЦМВИ и хронической компенсированной плацентарной недостаточностью и в 4 группу – 30 плацент от беременных с обострением ЦМВИ и хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточностью. При постановке диагноза хронической плацентарной недостаточности использовались функциональные и морфологические показатели [6, 7].

Для определения концентрации TNF- α в гомогенате органа с помощью иммуноферментного анализа осу-

щественно забор базальной поверхности плаценты, которая отмывалась значительным количеством физиологического раствора. Из периферической зоны плодовой части плаценты скальпелем вырезались участки ткани площадью 2-3 см² и толщиной около 1-2 мм. После помещения кусочков плаценты в 200 мл забуференного физиологического раствора проводилось их отмывание от форменных элементов крови, посредством перемешивания в течение 15 минут на магнитной мешалке. С целью получения экстрактов, отмывые кусочки органа слегка подсушивались на фильтровальной бумаге и взвешивались. Затем они растирались пестиком в фарфоровой ступке и подвергались гомогенизации до получения однородной массы. К гомогенату добавляли забуференный физиологический раствор в объеме, равном массе ткани (1:1). Полученная взвесь помещалась в пластиковые пробирки Falcon и замораживались при температуре -20°C в течение одних суток. Затем гомогенат размораживали и центрифугировали при 4000g (температура +4°C). Полученная надосадочная часть жидкости разливалась мелкими аликвотами и хранилась при температуре -20°C до постановки иммуноферментного анализа.

С целью установления морфологических признаков нарушения роста и васкуляризации ворсин хориона проводились: забор кусочков плаценты, полученной при родах в срок; фиксация тканей в 10% нейтральном формалине, обезвоживание в спиртах и заливка в парафин; на гистологических срезах периферической части органа толщиной 5-7 мкм, окрашенных гематоксилином-эозином, осуществляли подсчет числа анатомических форм с диаметром 30-50, 60-90 и более 90

мкм (%). Формирование кровеносного русла оценивалось с помощью выявления терминальных ворсин с 1-3, 4-6, 7-10 и более 10 капиллярами (в %, на 500 ворсин) на микроскопе Micros (Австрия).

Исследования проводились в соответствии с кодексом этических принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 года, Правилами надлежащей клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава РФ №200н от 1 апреля 2016 года. Работа одобрена комитетом по биомедицинской этике при Дальневосточном научном центре физиологии и патологии дыхания.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программного пакета Statistica 10.0. Для определения значимости различий использовался критерий Стьюдента (t). Различия считались статистически достоверными при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В 1 группе в гомогенате плацент концентрация TNF- α составляла 16,8 \pm 1,86 пг/мл (табл. 1); количество ворсин с диаметром 30-50 мкм равнялось 25,4 \pm 2,08%, с диаметром 60-90 мкм – 64,4 \pm 2,43% и с диаметром более 90 мкм – 10,2 \pm 0,88%; число терминальных ворсин с 1-3 капиллярами составило 27,0 \pm 2,29%, с 4-6 капиллярами – 42,1 \pm 2,02%, с 7-10 капиллярами – 23,9 \pm 1,58% и ворсин с более 10 капиллярами – 7,0 \pm 0,79% (табл. 2).

Таблица 1

Концентрация TNF- α в гомогенате рожденной в срок плаценты у женщин, перенесших ЦМВИ во втором триместре беременности в исследуемых группах (M \pm m)

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
TNF- α в гомогенате плаценты, пг/мл	16,8 \pm 1,86	22,1 \pm 2,06 $p_1 > 0,05$	60,2 \pm 3,47 $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$	79,2 \pm 7,48 $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,05$

Примечание: здесь и далее p_1 – уровень значимости различий с показателями первой группы; p_2 – то же с показателями второй группы; p_3 – то же с показателями третьей группы.

В тканях плацент 2 группы концентрация TNF- α составляла 22,1 \pm 2,06 пг/мл ($p_1 > 0,05$). Среди хориальных ворсин отмечалось увеличение анатомических форм с диаметром 30-50 мкм ($p_1 < 0,01$) и снижение числа ворсин с диаметром 60-90 мкм ($p_1 < 0,01$). В 1,21 раза реже встречались терминальные ворсины с 4-6 капиллярами ($p_1 < 0,05$) и в 1,43 раза чаще ($p_1 < 0,001$) – аналогичные анатомические формы с 7-10 капиллярами, что являлось компенсаторно-приспособительной реакцией на воздействие латентной ЦМВИ (табл. 2).

В плацентах 3 группы по сравнению со 2 группой (табл. 1) в тканях возрастала концентрация TNF- α ($p_2 < 0,001$) на фоне статистически достоверного ($p_2 < 0,05$) снижения количества ворсин с диаметром 30-

50 мкм, отсутствия статистически значимых различий числа ворсин с диаметром 60-90 и более 90 мкм. При этом реже ($p_2 < 0,001$) обнаруживались терминальные ворсины с 7-10 капиллярами и чаще ($p_2 < 0,05$) – ворсины с 1-3 капиллярами (табл. 2). Это отражало ингибирующее влияние провоспалительного цитокина на рост ворсин и формирование их капиллярного русла.

В 4 группе по сравнению с 3 группой содержание в гомогенате плацент биомаркера локального воспаления (табл. 1) возрастало в 1,31 раза ($p_3 < 0,05$), статистически достоверно (табл. 2) увеличивалось количество ворсин с диаметром 60-90 мкм ($p_3 < 0,01$) и ворсин с 1-3 капиллярами ($p_3 < 0,05$) на фоне падения числа ворсин с диаметром 30-50 мкм ($p_3 < 0,05$), с 7-10 капиллярами

($p_3 < 0,001$) и с 10 и более капиллярами ($p_3 < 0,01$).

Известно, что TNF- α ограничивает синтез ДНК в клетках трофобласта, угнетает пролиферацию эпителиоцитов провизорного органа, изменяет активность натуральных киллеров, участвующих в лизисе цитолеммы трофобластических клеточных элементов [8], стимулирует выработку эндотелиоцитами кровеносных сосудов IL-6, обладающего локальным и системным действием [9], ингибирует пролиферацию и

миграцию эндотелиоцитов кровеносных сосудов [10, 11]. Таким образом, вышеуказанные иммуноморфологические изменения органа могут являться одним из ведущих механизмов формирования хронической компенсированной и субкомпенсированной плацентарной недостаточности у женщин с обострением ЦМВИ во втором триместре гестации.

Таблица 2

Гистометрические показатели ворсин хориона плаценты у женщин, перенесших ЦМВИ во втором триместре беременности, в исследуемых группах (M \pm m)

Гистометрические показатели	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Количество ворсин с диаметром 30-50 мкм	25,4 \pm 2,08	35,8 \pm 2,91 $p_1 < 0,01$	26,4 \pm 2,61 $p_1 > 0,001$; $p_2 < 0,05$	18,9 \pm 1,69 $p_1 > 0,05$; $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,05$
Количество ворсин с диаметром 60-90 мкм	64,4 \pm 2,43	54,0 \pm 2,72 $p_1 < 0,01$	60,6 \pm 2,74 $p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$	70,2 \pm 1,59 $p_1 > 0,05$; $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,01$
Количество ворсин с диаметром более 90 мкм	10,2 \pm 0,88	10,2 \pm 0,82 $p_1 > 0,05$	13,0 \pm 1,23 $p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$	10,9 \pm 1,02 $p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
Терминальные ворсины с 1-3 капиллярами	27,0 \pm 2,29	25,1 \pm 2,14 $p_1 > 0,05$	34,8 \pm 3,05 $p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$	46,8 \pm 3,76 $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,05$
Терминальные ворсины с 4-6 капиллярами	42,1 \pm 2,02	34,8 \pm 2,63 $p_1 < 0,05$	37,8 \pm 2,41 $p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$	36,2 \pm 3,18 $p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
Терминальные ворсины с 7-10 капиллярами	23,9 \pm 1,58	34,2 \pm 2,46 $p_1 < 0,001$	20,7 \pm 1,53 $p_1 > 0,05$; $p_2 < 0,001$	13,3 \pm 1,36 $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Терминальные ворсины с более 10 капиллярами	7,0 \pm 0,79	5,9 \pm 0,51 $p_1 > 0,05$	6,7 \pm 0,72 $p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$	3,9 \pm 0,43 $p_1 < 0,01$; $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,01$

Выводы

1. У пациенток с латентной ЦМВИ во втором триместре гестации, осложненном хронической компенсированной плацентарной недостаточностью, по сравнению с женщинами с серонегативной физиологической беременностью, не регистрируются статистически значимые различия содержания TNF- α в гомогенате плаценты. При этом чаще обнаруживаются морфологические маркеры компенсаторно-приспособительных реакций в виде увеличения числа терминальных ворсин с диаметром 30-50 мкм и ворсин, имеющих 7-10 капилляров, на фоне уменьшения количества ворсин с диаметром 60-90 мкм и терминальных анатомических форм с 4-6 капиллярами.

2. Обострение ЦМВИ у женщин во втором триместре гестации, приводящее к развитию хронической компенсированной плацентарной недостаточности, в сопоставлении с латентной ЦМВИ, осложненной фор-

мированием хронической компенсированной плацентарной недостаточности, сопровождается ростом концентрации TNF- α в тканях плаценты. Гистометрически в органе снижается количество ворсин с диаметром 30-50 мкм и не выявляются статистически значимые различия числа ворсин с диаметром 60-90 и более 90 мкм. Однако возрастает доля терминальных ворсин с 1-3 капиллярами и снижается число ворсин с 7-10 капиллярами, что указывает на угнетение роста и капиллярообразования в ворсинах хориона.

3. У женщин, перенесших обострение ЦМВИ во втором триместре гестации, при развитии хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности, в отличие от пациенток с обострением ЦМВИ, приводящем к хронической компенсированной плацентарной недостаточности, в гомогенате плаценты возрастает уровень TNF- α . При морфометрическом анализе в провизорном органе реже встречаются вор-

сины с диаметром 30-50 мкм, имеющие 7-10 и более 10 капилляров, и чаще визуализируются ворсины с диаметром 60-90 мкм и с 1-3 капиллярами, что отражает ингибирование процесса роста и ангиогенеза терминальных ворсин под влиянием избыточной концентрации TNF- α в среде.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потен-

циальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Сельков С.А., Павлов О.В., Соколов Д.И. Механизмы иммунорегуляции развития плаценты // Журнал акушерства и женских болезней. 2011. Т.60, №3. С.136–140.
2. Башмакова Н.В., Цывьян П.Б., Чистякова Г.Н., Данькова И.В., Трапезникова Ю.М., Чуканова А.П. Роль дисфункции эндотелия в возникновении синдрома задержки роста плода // Российский вестник акушера-гинеколога. 2017. Т.17, №3. С.21–26.
3. Старикова Э.А., Фрейдлин И.С., Соколов Д.И., Сельков С.А. Изменения свойств эндотелиальных клеток линии EA.hy 926 под влиянием фактора некроза опухоли- α , интерферона- γ и интерлейкина-4 // Иммунология. 2005. Т.26, №2. С.83–87.
4. Demir R., Kayisli U., Seval Y., Celik-Ozenci C., Korgun E.T., Demir-Weusten A.Y., Huppertz B. Sequential expression of VEGF and its receptors in human placental villi during very early pregnancy: difference between placental vasculogenesis and angiogenesis // Placenta. 2004. Vol.25, №6. P.560–572. doi: 10.1016/j.placenta.2003.11.011
5. Ломова Н.А., Орджоникидзе Н.В., Ванько Л.В. Синдром системного воспалительного ответа и беременность (обзор литературы) // Акушерство и гинекология. 2012. №1. С.23–27.
6. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод: руководство для врачей. М.: Медицина, 1999. 448 с.
7. Стрижаков А.Н., Волощук И.Н., Тимохина Е.В., Козлова У.А. Морфофункциональные изменения в плаценте при плацентарной недостаточности различной степени тяжести // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2010. Т.9, №2. С.5–11.
8. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложненной беременности // Акушерство и гинекология. 2012. №1. С.128–136.
9. Фрейдлин И.С. Иммунофизиология эндотелиальных клеток // Физиология человека. 2006. Т.32, №3. С.124–135.
10. Соколов Д.И. Васкулогенез и ангиогенез в развитии плаценты // Журнал акушерства и женских болезней. 2007. Т.56, №3. С.129–133.
11. Соколов Д.И. Иммунологические механизмы контроля апоптоза при развитии плаценты // Медицинская иммунология. 2008. Т.10, №2-3. С.125–138. doi:10.15789/1563-0625-2008-2-3-125-138

REFERENCES

1. Selkov S.A., Pavlov O.V., Sokolov D.I. Mechanisms of immunoregulation in placenta development. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* 2011; 60(3):136–140. (In Russian)
2. Bashmakova N.V., Tsyvyan P.B., Chistyakova G.N., Dankova I.V., Trapeznikova Yu.M., Chukanova A.N. The role of endothelial dysfunction in fetal growth restriction. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* 2017; 17(3): 21–26 (in Russian). doi: 10.17116/rosakush201717321-26
3. Starikova E.A., Freidlin I.S., Sokolov D.I., Selkov S.A. Changes in the properties of endothelial cells of the EAhy 926 line under the influence of tumor necrosis factor- α , interferon- γ , and interleukin-4. *Immunologiya* 2005; 26(2):83–87 (in Russian).
4. Demir R., Kayisli U., Seval Y., Celik-Ozenci C., Korgun E.T., Demir-Weusten A.Y., Huppertz B. Sequential expression of VEGF and its receptors in human placental villi during very early pregnancy: difference between placental vasculogenesis and angiogenesis. *Placenta* 2004; 25(6):560–572. doi: 10.1016/j.placenta.2003.11.011
5. Lomova N.A., Ordzhonikidze N.V., Vanko L.V. Systemic inflammatory response syndrome and pregnancy (a review of literature). *Obstetrics and Gynecology* 2012; (1):23–27 (in Russian).
6. Milovanov A.P. Pathology of the mother-placenta-fetus system. Moscow: Meditsina; 1999 (in Russian).
7. Strizhakov A.N., Voloshchuk I.N., Timokhina E.V., Kozlova U.A. Morphofunctional changes in the placenta with placental insufficiency of varying severity. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* 2010; 9(2): 5–11 (in Russian).
8. Sukhikh G.T., Vanko L.V. Immune factors in the etiology and pathogenesis of pregnancy complication. *Akusherstvo i Ginekologiya* 2012; (1):128–136 (in Russian).
9. Freidlin I.S. Immunophysiology of endothelial cells. *Human Physiology* 2006; 32(3):357–367.

10. Sokolov D.I. Vasculogenesis and angiogenesis in development of a placenta. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases* 2007; 56(3):129–133 (in Russian).

11. Sokolov D.I. Immunological mechanisms of apoptosis in placental development. *Medical Immunology (Russia)* 2008; 10(2-3):125–138 (in Russian). doi:10.15789/1563-0625-2008-2-3-125-138

Информация об авторах:

Игорь Николаевич Гориков, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания; e-mail: dcfpd@dcfpd.ru

Ирина Анатольевна Андриевская, д-р биол. наук, профессор РАН, зав. лабораторией механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания; e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

Author information:

Igor' N. Gorikov, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Irina A. Andrievskaya, PhD, DSc (Biol.), Professor of RAS, Head of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: irinaandrievskaja@rambler.ru

Поступила 16.02.2021

Принята к печати 26.02.2021

Received February 16, 2021

Accepted February 26, 2021

УДК (618.36:618.344:616.9)616-076]616-053.31

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-86-94

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ВНУТРИУТРОБНОЙ ИНФЕКЦИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ПО МОРФОМЕТРИЧЕСКИМ ПАРАМЕТРАМ ТЕРМИНАЛЬНЫХ ВОРСИН ПЛАЦЕНТЫ

О.В.Островская¹, С.В.Супрун¹, О.В.Кожарская², Д.С.Мусатов², Н.М.Ивахнишина¹, Е.Б.Наговицына¹,
М.А.Власова¹

¹Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, 680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская 49, корп. 1

²Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Перинатальный центр» министерства здравоохранения Хабаровского края, 680028, г. Хабаровск, ул. Истомина, 85

РЕЗЮМЕ. Цель. Определить прогностическое значение использования микроморфометрии терминальных ворсин плаценты для ранней диагностики внутриутробных инфекций у новорожденных. **Материалы и методы.** Проведено молекулярно-генетическое и микроморфометрическое исследование 34 плацент, полученных от женщин, беременность которых закончилась преждевременными родами на сроке 30-36 недель и 46 плацент пациенток, родивших доношенных детей. В пробах плацентарной ткани методом полимеразной цепной реакции выявляли геном следующих возбудителей внутриутробных инфекций: *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma species* (*Ureaplasma urealyticum*+*Ureaplasma parvum*), *Chlamydia trachomatis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex virus*, *Human herpes virus 4 type*, *Human herpes virus 6 type*, *Parvovirus B19*. Морфометрию осуществляли с помощью системы анализа изображения на микроскопе Carl Zeiss с использованием программы Axio Imager. Проводили подсчет среднего количества капилляров в терминальных ворсинах и расстояние от капилляров до синцитиотрофобласта. **Результаты.** Геном возбудителей внутриутробных инфекций выявлен в 55,9% плацент от преждевременных родов, в том числе ДНК *Ureaplasma species* – 29,4%, *Mycoplasma hominis* – 23,5%, *Mycoplasma genitalium* – 5,9%, *Streptococcus agalactiae* – 11,7%, *Cytomegalovirus* – 5,9%, *Human herpes virus 4 type* – 14,8% в составе моно- и сочетанных инфекций. При доношенной беременности инфицированность плацент в 3,4 раза меньше – 16,3% ($p < 0,0002$). Обнаружены ДНК *Ureaplasma species* – 4,6%, *Mycoplasma hominis* – 6,9%, *Streptococcus agalactiae* – 2,3%, *Human herpes virus 4 type* – 2,3%, как моноинфекции. Среднее количество сосудов (абс.) в терминальных ворсинах инфицированных плацент как при доношенной ($5,35 \pm 1,07$), так и при недоношенной ($3,97 \pm 0,19$) беременности достоверно меньше, чем в неинфицированных плацентах ($5,74 \pm 0,05$ и $4,63 \pm 0,28$, соответственно). Средняя величина (мкм) расстояния от капилляров терминальных ворсин до синцитиотрофобласта в инфицированных плацентах как при доношенной ($1,62 \pm 0,15$), так и при недоношенной беременности ($2,20 \pm 0,2$) достоверно больше, чем в неинфицированных плацентах ($1,02 \pm 0,03$ и $1,72 \pm 0,14$, соответственно). **Заключение.** Сравнение морфометрических параметров терминальных ворсин в исследуемой плаценте со средним показателем инфицированных и неинфицированных плацент доношенных и недоношенных беременностей позволяет прогнозировать риск развития внутриутробной инфекции у новорожденного.

Ключевые слова: микроморфометрия, терминальные ворсины, плацента, внутриутробная инфекция, полимеразная цепная реакция, новорожденные.

Контактная информация

Ольга Васильевна Островская, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, руководитель группы молекулярно-генетической диагностики лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, 680022, Россия, г. Хабаровск, ул. Воронежская 49, корп. 1. E-mail: olrom41@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Ol'ga V. Ostrovskaya, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Leading staff scientist, Head of Molecular Genetic Diagnosis Group, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection, 49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation. E-mail: olrom41@mail.ru

Для цитирования:

Островская О.В., Супрун С.В., Кожарская О.В., Мусатов Д.С., Ивахнишина Н.М., Наговицына Е.Б., Власова М.А. Прогнозирование риска внутриутробной инфекции у новорожденных по морфометрическим параметрам терминальных ворсин плаценты // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып. 79. С. 86–94. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-86-94

For citation:

Ostrovskaya O.V., Suprun S.V., Kozharskaya O.V., Musatov D.S., Ivakhnishina N.M., Nagovitsyna E.B., Vlasova M.A. Predicting intrauterine infection risk in newborns based on morphometric parameters of placental terminal villi. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (79):86–94 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-86-94

PREDICTING INTRAUTERINE INFECTION RISK IN NEWBORNS BASED ON MORPHOMETRIC PARAMETERS OF PLACENTAL TERMINAL VILLI

O.V.Ostrovskaya¹, S.V.Suprun¹, O.V.Kozharskaya², D.V.Musatov², N.M.Ivakhnishina¹, E.B.Nagovitsyna¹, M.A.Vlasova¹

¹*Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection, 49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation*

²*Perinatal Center of Khabarovsk Krai Ministry of Public Health, 85 Istomina Str., Khabarovsk, 680028, Russian Federation*

SUMMARY. Aim. To evaluate the prognostic value of micromorphometry of placental terminal villi for early diagnosis of intrauterine infections in newborns. **Materials and methods.** A molecular genetic and micromorphometric study of 34 placentas obtained from women whose pregnancy ended in preterm labor at 30–36 weeks and 46 placentas of persons who gave birth to full-term babies was performed. In samples of placental tissue, the polymerase chain reaction was used to identify the genome of the following pathogens of intrauterine infections: *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma species* (*Ureaplasma urealyticum*+*Ureaplasma parvum*), *Chlamydia trachomatis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex virus*, *Human herpes virus 4 type*, *Human herpes virus 6 type*, *Parvovirus B19*. Morphometry was performed using an image analysis system on a Carl Zeiss microscope and Axio Imager software. An average number of capillaries in the terminal villi and the distance from the capillaries to the syncytiotrophoblast were calculated. **Results.** The genome of intrauterine infection pathogens was detected in 55.9% of placentas from preterm birth, including DNA of *Ureaplasma species* – 29.4%, *Mycoplasma hominis* – 23.5%, *Mycoplasma genitalium* – 5.9%, *Streptococcus agalactiae* – 11.7%, *Cytomegalovirus* – 5.9%, *Human herpes virus 4 type* – 14.8% as a part of mono- and co-infections. In full-term pregnancy, the infection of the placentas was found to be 3.4 times less – 16.3% ($p < 0.0002$). In mono-infections, DNA of *Ureaplasma species* – 4.6%, *Mycoplasma hominis* – 6.9%, *Streptococcus agalactiae* – 2.3%, *Human herpes virus 4 type* – 2.3% were detected. An average number of capillaries (abs. value) in the terminal villi of infected placentas, both at full-term (5.35 ± 1.07) and premature (3.97 ± 0.19) pregnancies, proved to be significantly less than in uninfected placentas (5.74 ± 0.05 and 4.63 ± 0.28), respectively. An average distance from the capillaries (μm) of the terminal villi to the syncytiotrophoblast in infected placentas both at full-term (1.62 ± 0.15) and premature pregnancies (2.20 ± 0.2) proved to be significantly greater than in uninfected placentas (1.02 ± 0.03 and 1.72 ± 0.14 , respectively). **Conclusion.** Comparison of the morphometric parameters of terminal villi in the examined placenta with an average rate of infected and uninfected placentas of full-term and premature pregnancies makes it possible to predict the risk of intrauterine infection in a newborn.

Key words: micromorphometry, terminal villi, placenta, intrauterine infection, polymerase chain reaction, newborns.

Внутриутробные инфекции остаются одной из ведущих проблем акушерства и перинатологии. Они влияют на течение беременности и ее исходы, вызывают невынашивание, рождение детей с малым весом [1], являются одной из причин мертворождений [2–5], интранатальной гибели плода [6], влияют на показатели неонатальной и постнатальной заболеваемости и смертности [7–9]. Внутриутробные инфекции могут быть истинной причиной таких широко распространенных состояний, как «внутриутробная гипоксия», «асфиксия», «родовая травма» [10–12].

Частота внутриутробных инфекций колеблется от 2% до 65,5%. Такие разноречивые показатели объясняются трудностями этиологической верификации данной патологии, различиями в методах исследования аутопсийного материала.

При врожденной инфекции морфологически определяются генерализованные альтеративные изменения, экссудативное или пролиферативное воспаление в легких, головном мозге, печени и других органах и обязательно воспалительные изменения в последе – оболочках и ворсинчатом хорионе [13]. Наиболее

значимым фактором патогенеза внутриутробной инфекции является нарушение строения терминальных ворсин плаценты.

Основной структурно-функциональной единицей плаценты является котиледон, представленный стволочной ворсиной и ее разветвлениями. От стволочных ворсин отходят промежуточные, заканчивающиеся терминальными ворсинами. Основная их функция – диффузия газов и питательных веществ от матери к плоду. В состав стромы терминальных ворсин входит 5–6 капилляров, они покрыты синцитиотрофобластом. Количественная и качественная оценка терминальных ворсин является одним из диагностических критериев полноценности функции плаценты, нарушение строения терминальных ворсин может быть причиной различных осложнений беременности и состояния новорожденного [14].

Аналізу морфометрических параметров терминальных ворсин при внутриутробной инфекции посвящена работа М.Т.Луценко и И.А.Андриевской [15]. Авторы обнаружили, что при активизации герпес-инфекций во время беременности наблюдаются выражен-

ные изменения в перестройке кровеносного русла в терминальных ворсинах плаценты, отмечается недостаточность обеспечения ворсинок кровеносными сосудами, которые далеко отстают от синцитиотрофобласта. Количество сосудов на поперечном сечении ворсинок снижается до 3-5, в контроле – 6-7 сосудов. Увеличивается расстояние между кровеносным сосудом и внутренней поверхностью синцитиотрофобласта до 2,4 мкм по сравнению с контролем (1,0±0,003 мкм). Это приводит к недостаточности газообмена, гипоксии и подтверждается изменением концентрации кислорода в крови во время родов.

Причинно-следственную связь между состоянием хориальных ворсин и воспалительно-инфекционными процессами в плаценте, приводящими к преждевременным родам, задержке внутриутробного развития, внутриутробной гибели плода продемонстрировали C.J.Kim et al. [16], G.E.Bae et al. [17], L.Pereira et al. [18].

Изучение механизмов повреждений плаценты, индуцированных бактериями и вирусами, необходимо для разработки стратегий клинического ведения беременных, поддержки развития плаценты, улучшения течения и исходов беременности [18].

Для большинства инфекций нет специфических маркеров, которые можно выявить на световом уровне при рутинных методах окраски. Для этой цели используются другие методы: бактериологический, вирусологический, иммунофлюоресценция, молекулярно-генетический. Но в практическом здравоохранении эти методы применяют редко из-за высокой стоимости и больших трудозатрат. Учет структурных изменений в последе, объективизация изменений с помощью морфометрических показателей могут быть использованы для ранней диагностики внутриутробных инфекций у новорожденных.

Цель работы – определить прогностическое значение использования микроморфометрии терминальных ворсин плаценты для ранней диагностики внутриутробных инфекций у новорожденных.

Материалы и методы исследования

Работу провели на базах Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ Омид и патологоанатомического отделения КГБУЗ «Перинатальный центр». Исследования проведены с учетом требований Хельсинкской декларации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» с поправками 2013 года и нормативными документами «Правила надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом №200 от 01.04.2016 МЗ РФ.

Исследовали 34 плаценты, полученные от женщин, беременность которых закончилась преждевременными родами на сроке 30-36 недель и 46 плацент пациенток, родивших доношенных детей. Осуществлено макроскопическое, гистологическое и морфометрическое исследование. После макроскопического изучения

последов, из плодовой зоны плаценты вырезали фрагменты ткани, которые фиксировали в 10% нейтральном формалине. Гистологическое исследование выполняли на парафиновых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином по общепринятой методике.

Морфометрию осуществляли при помощи системы анализа изображения на микроскопе Carl Zeiss с программным обеспечением AxioVision (Carl Zeiss, Германия). На фотографии микропрепарата плаценты просматривали 5 полей зрения с терминальными и, частично промежуточными ворсинами, в каждом поле зрения – от 5 до 12 ворсинок, в каждой ворсинке – от 1 до 7 капилляров. С помощью программного обеспечения подсчитывали количество сосудов и измеряли расстояние от них до синцитиотрофобласта.

В образцах нефиксированного последа в первые часы после рождения ребенка брали пробы плацентарной ткани с хориальной пластины и методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) выявляли в них геном следующих возбудителей внутриутробных инфекций: *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma species (Ureaplasma urealyticum+Ureaplasma parvum)*, *Chlamydia trachomatis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Cytomegalovirus (CMV)*, *Herpes simplex virus*, *Human herpes virus 4 type (HHV4)*, *Human herpes virus 6 type*, *Parvovirus B19*. Исследование провели с помощью наборов реагентов, разработанных ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора и ООО «Лаборатория Изоген»(г. Москва), с использованием анализаторов CFXTouch Bio-Rad (США) и Джин ООО «НПО ДНК-технология» (Москва).

Ретроспективный анализ анамнестических данных, течения беременности и родов, состояния плаценты и новорожденного осуществили по протоколам патологоанатомического описания и историям развития новорожденного. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием программы Statistica for Windows 6.0. Результаты работы оценивали с вычислением средних величин и ошибки средней ($M \pm m$), использовали критерий достоверности (t) Стьюдента. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Геном возбудителей перинатально-значимых инфекций выявлен в пробах плацент женщин с недоношенной беременностью в 19 из 34 случаев (55,9%). Определены преимущественно урогенитальные микоплазмы, в том числе условно-патогенные (*Ureaplasma spp.* – 29,4% и *M. hominis* – 23,5%), безусловный патоген – *M. genitalium*-5,9%, а также *S. agalactiae* – 11,7% – в составе моно- и смешанных инфекций (табл. 1). Известно, что эти возбудители являются частью микробиоты женщины, попадают в плаценту восходящим путем и определяются в генитальных мазках женщин

репродуктивного возраста, по оценкам разных авторов, соответственно, в 40-70, 15-20, 2-4 и 13-25% случаев. ДНК *CMV* и *HHV-4* обнаружили, соответственно, в 5,9 и 14,8% случаев в плацентах от недоношенных беременностей. Это убиквитарные герпесвирусы, попадающие в плаценту преимущественно гематогенным

путем. По данным исследований, проведенных НИИ Омид, в Хабаровске 98-100% женщин репродуктивного возраста имеют защитные специфические антитела (IgG) к этим вирусам. Другие инфекционные агенты не были выявлены.

Таблица 1

Возбудители перинатально-значимых инфекций, выявленные в плаценте (абс.)

Возбудители	Недоношенная беременность (n=34)	Доношенная беременность (n=43)
Моноинфекция	11	7
<i>Ureaplasma</i> spp.	6	2
<i>M. hominis</i>	2	3
<i>M. genitalium</i>	1	-
<i>S. agalactiae</i>	1	1
<i>HHV4</i>	1	1
Смешанная инфекция	8	-
<i>Ureaplasma</i> spp. + <i>M. hominis</i>	1	-
<i>Ureaplasma</i> spp. + <i>M. hominis</i> + <i>CMV</i> + <i>HHV4</i>	2	-
<i>Ureaplasma</i> spp. + <i>M. hominis</i> + <i>S. agalactiae</i>	1	-
<i>M. hominis</i> + <i>S. agalactiae</i>	1	-
<i>M. hominis</i> + <i>HHV4</i>	1	-
<i>M. genitalium</i> + <i>S. agalactiae</i>	1	-
<i>S. agalactiae</i> + <i>HHV4</i>	1	-

В плацентах женщин с доношенной беременностью возбудители внутриутробной инфекции установлены в 7 случаях из 43 (16,3%), что в 3,4 раза реже, чем в плацентах при недоношенной беременности ($p < 0,0002$). Выявлены *Ureaplasma* spp. – 4,6%, *M. hominis* – 6,9%, *S. agalactiae* – 2,3%, *HHV4* – 2,3%, как моноинфекции.

В инфицированных и неинфицированных плацентах от доношенных и недоношенных беременностей определили число сосудов на поперечном сечении терминальных ворсин и расстояние от капилляров до внутренней поверхности синцитиотрофобласта, установили средние величины этих параметров (табл. 2)

Таблица 2

Средние величины морфометрических показателей терминальных ворсин в плацентах (M±m)

Морфометрические параметры	Плаценты от доношенных беременностей, неинфицированные (1 группа, n=35)	Плаценты от доношенных беременностей, инфицированные (2 группа, n=11)	Плаценты от недоношенных беременностей, неинфицированные (3 группа, n=13)	Плаценты от недоношенных беременностей, инфицированные (4 группа, n=21)
Количество сосудов, абс.	5,74±0,05 (от 5,69 до 5,79)	5,35±0,07* (от 5,28 до 5,42)	4,63±0,28 (от 4,35 до 4,91)	3,97±0,19* (от 3,78 до 4,16)
Расстояние от сосудов до синцитиотрофобласта, мкм	1,02±0,03 (от 0,99 до 1,05)	1,62±0,15** (от 1,47 до 1,77)	1,72±0,14 (от 1,58 до 1,86)	2,20±0,20 (от 2,0 до 2,4)

Примечание: статистически значимые различия между группами инфицированных и неинфицированных плацент (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$).

Среднее число сосудов на поперечном сечении ворсинок в инфицированных плацентах достоверно ниже, а расстояние от капилляров до внутренней поверхности синцитиотрофобласта достоверно больше по сравнению с неинфицированными плацентами, как при доношенной, так и при недоношенной беременно-

сти. Это указывает на снижение васкуляризации, газообмена, развивающуюся гипоксию плода в инфицированных плацентах.

Включение микроморфометрии терминальных ворсин в патоморфологическое исследование плацент от доношенных и недоношенных беременностей, сопо-

ставление параметров терминальных ворсин в изучаемой плаценте с данными таблицы дает возможность оценить наличие инфекционно-воспалительного процесса в плаценте, прогнозировать вероятность развития перинатальной инфекции у новорожденного на доклиническом этапе, рекомендовать клиницистам длительное наблюдение за новорожденным и родильницей. Учет структурных изменений в терминальных ворсинах объективизирует результаты исследований, это особенно важно, когда клинические и гистологические признаки сомнительны. Это положение иллюстрируется следующими примерами.

Пример №1. Настоящая первая беременность протекала с угрозой невынашивания. Роды преждевременные на сроке 30 недель гестации, раннее излитие околоплодных вод, приращение плаценты, хроническая плацентарная недостаточность с развитием острого нарушения маточно-плацентарного кровообращения и острой плацентарной недостаточности. Масса плаценты 237 г, масса тела новорожденного 825 г. Микроморфометрические показатели: среднее количество капилляров в терминальных ворсинах изучаемой плаценты = 3,3 – это еще меньше, чем среднее число капилляров в группе риска по внутриутробной инфекции (3,78-4,16), расстояние сосудов от синцитиотрофобласта = 2,1 мкм, что характерно для группы риска (2,0-2,4). Полученные данные указывают на снижение васкуляризации, выраженную гипоксию, на вероятность воспалительных изменений в плаценте с поражением терминальных ворсин. Можно сделать заключение о риске внутриутробного развития врожденной инфекции у ребенка, необходимости тщательного мониторинга в условиях стационара (для своевременной диагностики инфекционно-воспалительного процесса). Предположение подтвердилось, состояние ребенка было тяжелым с оценкой по шкале Апгар 5 баллов, в позднем неонатальном периоде диагностирована пневмония. Прогноз по предложенному способу подтвердился.

Пример №2. Беременность третья, предшествовали два медицинских аборта, во время беременности в женской консультации пациентка не наблюдалась. Роды начались на 35 неделе гестации с ранним излитием околоплодных вод, с явлениями острой плацентарной недостаточности. Масса плаценты 440 г, при гистологическом исследовании выявлены признаки нарушения созревания ворсин, нарушения ветвления. Масса тела ребенка при рождении 1310 г. Показатели микроморфометрии плаценты: среднее число капилляров = 4,9, расстояние сосудов до синцитиотрофобласта = 1,69 мкм. Полученные показатели не соответствуют группе риска по внутриутробной инфекции, а наоборот, укладываются в диапазон неинфицированных плацент (3 группа), что свидетельствует о низкой вероятности инфицирования и низком риске развития внутриутробной инфекции у новорожденного. В дальнейшем признаки

инфекции у новорожденного не были выявлены. Прогноз по предложенному способу подтвердился.

Пример №3. Беременность первая, развивалась с угрозой невынашивания. Роды преждевременные на 30-ой неделе гестации, с ранним излитием околоплодных вод, острым нарушением маточно-плацентарного кровообращения. Масса плаценты 254 г. В плаценте выявлены нарушения созревания ворсин, псевдоинфаркты, признаки острой и хронической плацентарной недостаточности. Определены воспалительные изменения в оболочках – хориоамнионит, децидуит. Масса тела ребенка 1200 г, состояние средней тяжести с оценкой по шкале Апгар 7 баллов, недоношенность, задержка внутриутробного развития плода. Показатели морфометрии плаценты: среднее число сосудов в терминальных ворсинах = 3,4, расстояние от капилляров до синцитиотрофобласта = 2,1 мкм. Результаты свидетельствуют о риске инфекционного процесса, как в плаценте, так и у новорожденного (среднее число капилляров в 4 группе 3,78-4,16, у пациентки данный показатель еще ниже, расстояние сосудов от синцитиотрофобласта в 4 группе 2,0 -2,4 мкм, в данном случае результат находится в пределах риска). По изучаемым параметрам новорожденный относится к группе риска по внутриутробной инфекции, пневмонии, сепсису. Исследование образцов плаценты методом ПЦР подтвердило заключение об ее инфицированности. В плаценте была обнаружена смешанная инфекция *Mycoplasma hominis*+*Human herpes virus 4 type*. У новорожденного в неонатальном периоде установлена пневмония. Прогноз по предложенному способу подтвердился.

Известные способы определения риска внутриутробного инфицирования новорожденного включают различные методы исследования беременной женщины и ребенка: анамнестические, клинические, морфологические, лабораторные, эхографические, молекулярно-генетические, серологические (Клинические рекомендации Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины, 2019; <http://www.raspm.ru/index.php/metodicheskie-rekomendatsii>). Морфологическое исследование плацент с целью определения риска внутриутробного инфицирования включает полное макроскопическое и гистологическое изучение состояния плаценты с субъективной оценкой выявленных изменений по 4-х крестовой системе [19]. Диагностика инфицирования плаценты происходит преимущественно ретроспективно путем микроскопического изучения препаратов плаценты, плодных оболочек и пуповины. Залогом точной диагностики служит тщательное макроскопическое исследование последа, полноценное и правильное взятие его образцов и последующее гистологическое, а в ряде случаев – иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследование препаратов [3]. Предлагаемый нами способ является более простым, скрининговым. Тем не менее, комплексный подход, со-

четание описательного традиционного гистологического метода и количественного способа – микроморфометрии терминальных ворсин плаценты – дает возможность быстро получить более точные сведения. Способ отличается объективизацией полученных данных за счет количественной оценки. Описанный способ предложен для скрининга инфекционно-воспалительного процесса в плаценте, выявления внутриутробной инфекции у новорожденного на доклиническом этапе по морфометрическим параметрам терминальных ворсин [20].

Выводы

1. Геном перинатально-значимых инфекций выявлен в 55,9% плацент от преждевременных родов, в том числе ДНК *Ureaplasma* spp. – 29,4%, *M. hominis* – 23,5%, *M. genitalium* – 5,9%, *S. agalactiae* – 11,7%, *Cytomegalovirus* – 5,9%, *Human herpes virus 4 type* – 14,8% в составе моно- и сочетанных инфекций.

2. При доношенной беременности инфицированность плацент в 3,4 раза меньше (16,3%; $p < 0,0002$). Обнаружены ДНК *Ureaplasma* spp. – 4,6%, *M. hominis* – 6,9%, *S. agalactiae* – 2,3%, *Human herpes virus 4 type* – 2,3%, как моноинфекции.

3. Среднее количество сосудов в терминальных ворсинах в инфицированных плацентах как при доношенной (5,35±0,07), так и при недоношенной (3,97±0,19)

беременности достоверно меньше, чем в неинфицированных плацентах – 5,74±0,05 и 4,63±0,28, соответственно.

4. Средняя величина расстояния от капилляров терминальных ворсин до синцитиотрофобласта в инфицированных плацентах как при доношенной (1,62±0,15 мкм), так и при недоношенной беременности (2,20±0,2 мкм) достоверно больше, чем в неинфицированных плацентах – 1,02±0,03 и 1,72±0,14 мкм, соответственно.

5. Сравнение морфометрических параметров терминальных ворсин в исследуемой плаценте со средним показателем инфицированных и неинфицированных плацент доношенных и недоношенных беременностей позволяет прогнозировать риск развития внутриутробной инфекции у новорожденного.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Лебедева О.В., Чикина Т.А. Факторы риска ранней неонатальной смертности у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении // Вопросы современной педиатрии. 2014. Т.13, №6. С.35–39. <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i6.1199>
2. Боронина И.В., Шапошникова И.В., Степанов Д.С., Ошанова Л.С., Неретина А.Ф. Ретроспективный анализ антенатальной смертности при массе тела плода менее 1000 г. в Воронежской области // Архив патологии. 2016. Т.78, №3. С.32–35. doi10/1711|pato1201678332-36
3. Туманова У.Н., Щеголев А.И. Поражения плаценты в генезе мертворождения (обзор литературы) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017. №3-1. С.77–81.
4. Туманова У.Н., Шувалова М.П., Щеголев А.И. Хориоамнионит и ранняя неонатальная смертность (по данным Росстата в 2012-2016 годах) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018. №8. С.49–59.
5. Blencome H., Cousens S., Jassir F.B., Say L., Chou D., Matherts C., Hogan D., Shiekh S., Qureshi Z.U., You D., Lawn J.E. National, regional, and worldwide estimates of stillbirth rates in 2015, with trends from 2000: a systematic analysis // Lancet Glob. Health. 2016. Vol.4, №2. P.98–108. doi:10/1016/s2214-109x(15)00275-2
6. Ремнева О.В., Чернова А.Е., Нестеров Ю.Н., Буркова Т.В. Интранатальная гибель плода в срочных родах: клиничко-патоморфологические сопоставления // Бюллетень медицинской науки. 2017. №3(7). С.47–52.
7. Пастернак А.Е., Пастернак И.А. Причины ранней неонатальной смертности на современном этапе по данным патологоанатомических аутопсий // Медицинская наука и образование Урала. 2015. Т.16, №3(83). С.159–161.
8. Перепелица С.А. Этиологические и патогенетические перинатальные факторы развития внутриутробных инфекций у новорожденных (обзор) // Общая реаниматология. 2018. Т.14, №3. С.54–67. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-3-54-67>
9. Cools P., Melin P. Group B Streptococcus and perinatal mortality // Res. Microbiol. 2017. Vol.168, №9-10. P.793–801. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2017.04.002>
10. Кондриков Н.И., Барина И.В. Проблема исследования «необъяснимой» антенатальной гибели плода // Архив патологии. 2010. Т.72, №1. С.6–11.
11. Маньков М.В., Куюмчян С.Х. Значение инфекционной патологии в этиологии перинатальной смертности / Материалы IV съезда Российского общества детских патологов // Архив патологии. 2010. Т.72 (Приложение). С.40–42.

12. Надеев А.П., Травин А.Н., Дробинская А.Н., Карпов М.А., Телятникова Н.В., Жукова В.А., Романов Е.Е. Особенности инфицирования плаценты цитомегаловирусом и вирусом простого герпеса второго типа при доношенной беременности // Медицина и образование в Сибири. 2015. №3. С.83.
13. Насыров Р.А., Мельникова В.Ф., Красногорская О.Л., Попова Е.Д., Наркевич Т.А., Сидорова Н.А., Панеях М.Б., Федотова Е.П. Принципы проведения патоморфологических исследований в случаях перинатальной смерти // Педиатр. 2018. Т.9, №:3. С.85–105. doi:10.1786/PED9385-105
14. Дятлова Л.И., Герасимов В.Н. Особенности ультраструктуры маточно-плацентарной области при беременности, осложненной хориоамнионитом // Здоровье и образование в XXI веке. 2016. Т.18, №2. С.181–188.
15. Луценко М.Т., Андриевская И.А. Морфометрические исследования фетоплацентарного барьера ворсинок плаценты при герпетической и цитомегаловирусной инфекциях // Бюллетень Сибирского Отделения Российской Академии Медицинских Наук. 2010. Т.30, №3. С.137–140.
16. Kim C.J., Romero R., Chaemsaihong P., Kim J.S. Chronic inflammation of the placenta: definition, classification, pathogenesis and clinical significance // Am. J. Obstet. Gynecol. 2015. Vol.213, №4. P.53–69. doi: 10.1016 / j.ajog.2015.08.041
17. Bae G.E., Yoon N., Choi M., Hwang S., Hwang H, Kim J.S. Acute Placental Villitis as Evidence of Fetal Sepsis: An Autopsy Case Report // Pediatr. Dev. Pathol. 2016. Vol.19, №2. P.165–168. doi: 10.2350/15-06-1656-CR.1
18. Pereira L., Tabata T., Pettitt M., Fang-Hoover J. Congenital cytomegalovirus infection undermines early development and functions of the human placenta // Placenta. 2017. Vol.59, №1 (Suppl.). P.8–16 doi: 10.1016/j.placenta.2017.04.020.
19. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции. Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений: практическое руководство. СПб.: Элби СПб., 2002. 352 с.
20. Способ прогнозирования риска развития внутриутробной инфекции новорожденного по морфометрическим параметрам терминальных ворсин плаценты: пат. 2731800 RU / авторы и заявители О.В.Островская, С.В.Супрун, О.В.Кожарская, Д.В.Мусатов, Н.М.Ивахнишина; патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания"; заявл. 12.03.2019; опубл.08.09.2020.

REFERENCES

1. Lebedeva O.V., Chikina T.A., Risk factors for early neonatal mortality in newborns with very low and extremely low birth weight. *Current Pediatrics* 2014; 13(6):35–39 (in Russian). <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i6.1199>
2. Boronina I.V., Shaposhnikova I.V., Stepanov D.S., Oshanova L.S., Neretina A.F. Retrospective analysis of antenatal death of fetuses with a birth weight of less 1000 g in the Voronezh Region. *Arkhiv Patologii* 2016; 78(3):32–36 (in Russian). doi:10/1711|pato1201678332-36
3. Tumanova U.N., Shchegolev A.I. Placental lesions the cause of stillbirth (review). *International Journal of Applied and Fundamental Research* 2017; 3(Pt 1):77–81 (in Russian).
4. Tumanova U.N., Shuvalova M.P., Shchegolev A.I. Chorioamnionitis and early neonatal mortality (according to Rosstat in 2012-2016). *International Journal of Applied and Fundamental Research* 2018; (8):49–59 (in Russian).
5. Blencome H., Cousens S., Jassir F.B., Say L., Chou D., Matherts C., Hogan D., Shiekh S., Qureshi Z.U., You D., Lawn J.E. National, regional, and worldwide estimates of stillbirth rates in 2015, with trends from 2000: a systematic analysis. *Lancet Glob. Health* 2016; 4(2):e98–e108. doi:10/1016/s2214-109x(15)00275-2
6. Remneva O.V., Chernova A.E., Nesterov Yu.N., Burkova T.V. Intrapartum fetal death in term labor: clinical and pathomorphological comparisons. *Bulletin of Medical Science* 2017; 3 (7): 47–52 (in Russian).
7. Pasternak A.E., Pasternak I.A. Causes of early neonatal mortality at the present stage according to pathological autopsies data. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala* 2015; 16(3):159–161 (in Russian).
8. Perepelitsa S.A. Etiologic and Pathogenic Perinatal Factors for the Development of Intrauterine Infections in Newborns (Review). *General Reanimatology* 2018; 14(3):54–67 (in Russian). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-3-54-67>
9. Cools P., Melin P. Group B Streptococcus and perinatal mortality. *Res. Microbiol.* 2017; 168(9-10):793–801. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2017.04.002>
10. Kondrikov N.I., Barinova I.V. The problem of study unexplainable antenatal fetal death. *Arkh. Patol.* 2010; 72(1):6–11 (in Russian).
11. Mankov M.V., Kuyumchyan S.Kh. The importance of infectious pathology in the etiology of perinatal mortality. *Arkh. Patol.* 2010; 72(Suppl.):40–42(in Russian).
12. Nadeev A.P., Travin M.A., Drobinskaya A.N., Karpov M.A., Telyatnikova N.V., Zhukova V.A., Romanov E.E. Features of placenta infection with cytomegalovirus and virus of herpes simplex of the second type at the full-term pregnancy. *Journal of Siberian Medical Sciences* 2015; (3):83 (in Russian).
13. Nasyrov R.A., Melnikova V.F., Krasnogorskaia O.L., Popova E.D., Narkevich T.A., Sidorova N.A., Paneiakh M.B., Fedotova E.H. Principles autopsy in cases of perinatal death. *Pediatrician (St. Petersburg)* 2018; 9(3):85–105. doi:

10.1786/PED9385-105 (in Russian).

14. Dyatlova L.I., Gerasimov V.N. Specifics ultrastructure of utero-placental area in pregnancy complication by chorioamnionitis. *Health and Education Millennium* 2016; 18(2):181–188 (in Russian).

15. Lutsenko M.T., Andrievskaya I.A. Morphometric rescarches fetoplacental of the barrier of villus of the placenta at herpes and cytomegalovirus infections. *Byulleten Sibirskogo Otdeleniya Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk* 2010; 30(3):137–140 (in Russian).

16. Kim C.J., Romero R., Chaemsaitong P., Kim J.S. Chronic inflammation of the placenta: definition, classification, pathogenesis and clinical significance. *Am. J. Obset. Gynecol.* 2015; 213(4):53–69. doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.04115

17. Bae G.E., Yoon N., Choi M., Hwang S., Hwang H, Kim J.S. Acute Placental Villitis as Evidence of Fetal Sepsis: An Autopsy Case Report. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2016; 19(2):165–168. doi: 10.2350/15-06-1656-CR.1

18. Pereira L., Tabata T., Petitt M., Fang-Hoover J. Congenital cytomegalovirus infection undermines early development and functions of the human placenta. *Placenta* 2017; 59(Suppl.1):S8–S16 doi: 10.1016/j.placenta.2017.04.020

19. Tsinerling V.A., Mel'nikova V.F. Perinatal infections. Pathogenesis, morphological diagnostics and clinical-morphological comparisons: practical manual. St. Petersburg: Elbi SPb; 2002 (in Russian).

20. Ostrovskaya O.V., Suprun S.V., Kozharskaya O.V, Musatov D.V, Ivakhnishina N.M. Patent 2731800 RU. Method to Predict the Risk of Intrauterine Infection in Newborn Based on Morphometric Parameters of Placental Terminal Villi; published.08.09.2020 (in Russian).

Информация об авторах:

Author information:

Ольга Васильевна Островская, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, руководитель группы молекулярно-генетической диагностики лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: olrom41@mail.ru

Ol'ga V. Ostrovskaya, MD, PhD, DSc (Med.), Leading Staff Scientist, Head of Molecular Genetic Diagnosis Group, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: olrom41@mail.ru

Стефания Викторовна Супрун, д-р мед. наук, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

Stefaniya V. Suprun, MD, PhD, DSc (Med.), Main Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: iomid@yandex.ru

Ольга Валерьевна Кожарская, врач патологоанатом, зав. патолого-анатомическим отделением, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Перинатальный центр» министерства здравоохранения Хабаровского края; e-mail: perinatalcenter@rambler.ru

Ol'ga V. Kozharskaya, MD, Head of Pathology Anatomy Department, Perinatal Center of Khabarovsk Krai Ministry of Public Health; e-mail: perinatalcenter@rambler.ru

Денис Викторович Мусатов, врач патологоанатом Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Перинатальный центр» министерства здравоохранения Хабаровского края; e-mail: 52stalker52@rambler.ru

Denis V. Musatov, MD, Pathologist, Perinatal Center of Khabarovsk Krai Ministry of Public Health; e-mail: 52stalker52@rambler.ru

Наталья Михайловна Ивахнишина, канд. биол. наук, старший научный сотрудник группы молекулярно-генетической диагностики лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

Natalia M. Ivakhnishina, PhD (Biol.), Senior Staff Scientist of Molecular Genetic Diagnosis Group, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: iomid@yandex.ru

Елена Борисовна Наговицына, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник группы молекулярно-генетической диагностики лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: nebo59@yandex.ru

Elena B. Nagovitsina, MD, PhD (Med.), Leading Staff Scientist of Molecular Genetic Diagnostics Group, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: nebo59@yandex.ru

Марина Александровна Власова, канд. мед. наук, старший научный сотрудник группы молекулярно-генетической диагностики лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: 132456-9mail.ru

Marina A. Vlasova, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist of Molecular Genetic Diagnosis Group, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: 132456-9mail.ru

*Поступила 05.02.2021
Принята к печати 15.02.2021*

*Received February 05, 2021
Accepted February 15, 2021*

УДК 612.216:615.216.5]599.323.4(616-092.9)

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-95-102

ВОЗРАСТНЫЕ РАЗЛИЧИЯ РЕАКТИВНОСТИ РЕСПИРАТОРНОГО ОТДЕЛА ЛЁГКИХ КРЫС ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ХЛОРИДА МАГНИЯ

Р.В.Янко, Е.Г.Чака, М.И.Левашов

*Институт физиологии им. А.А.Богомольца Национальной академии наук Украины, 01024, г. Киев,
ул. Богомольца, 4*

РЕЗЮМЕ. Введение. Магний принимает непосредственное участие в регуляции функционирования лёгких. Однако эффективность применения различных препаратов магния для активации функции лёгких не является однозначной. Одной из причин этого могут быть возрастные различия в характере структурных и функциональных изменений лёгких в ответ на введение магния. **Цель.** Исследование состояния респираторного отдела лёгких крыс разного возраста в ответ на продолжительное введение хлорида магния. **Материалы и методы.** Эксперименты были выполнены на 48 крысах-самцах линии Вистар 3-х и 15-месячного возраста. Подопытные животные, в дополнение к стандартному рациону питания, ежедневно в течение 21 суток получали хлорид магния в дозе 50 мг/кг массы тела. По окончании эксперимента отбирали образцы ткани лёгких для гистоморфологических и биохимических исследований. **Результаты.** По завершении эксперимента у 3-месячных крыс, получавших хлорид магния, отмечали увеличение размеров альвеол и относительной площади воздушных пространств, при уменьшении относительной площади паренхимы и стромы. Снижение толщины межальвеолярной перегородки и концентрации оксипролина в ткани лёгких у этих крыс может свидетельствовать об уменьшении количества элементов соединительной ткани. У 15-месячных подопытных животных, наоборот, наблюдали достоверное увеличение относительной площади паренхимы и стромы лёгких (на 14%) при снижении относительной площади воздушных пространств (на 12%) и увеличении концентрации оксипролина в лёгких (на 21%). **Заключение.** Результаты исследований свидетельствуют о возрастных различиях в изменении морфологических и биохимических показателей, характеризующих состояние респираторного отдела лёгких при продолжительном введении хлорида магния. Характер и степень выраженности этих изменений дают основание полагать, что у 3-месячных крыс магний повышал активность лёгких, а у 15-ти месячных животных, наоборот, снижал.

Ключевые слова: хлорид магния, регуляция функции легких, респираторный отдел лёгких, структурные и функциональные изменения лёгких.

AGE-RELATED DIFFERENCES IN THE REACTIVITY OF THE RESPIRATORY DIVISION OF LUNGS IN RATS AFTER ADMINISTRATION OF MAGNESIUM CHLORIDE

R.V.Yanko, E.G.Chaka, M.I.Levashov

*Bogomoletz Institute of Physiology of National Academy of Sciences of Ukraine, 4 Bogomoletz Str.,
Kiev, 01024, Ukraine*

SUMMARY. Introduction. Magnesium is directly involved in the regulation of lung function. However, the effectiveness of various magnesium preparations for activating lung function is not unambiguous. One of the reasons for this may be age-related differences in the nature of structural and functional changes in the lungs in response to the administration of magnesium. **Aim.** To study the reactivity of the lungs respiratory division of different ages rats to prolonged administration of magnesium chloride. **Materials and methods.** The experiments were performed on 48 male Wistar rats of 3 and 15 months of age. The experimental animals, in addition to the standard diet, received magnesium chloride at a dose of 50 mg/kg body weight daily for 21 days. At the end of the experiment, lung tissue samples were taken for histo-

Контактная информация

Роман Васильевич Янко, канд. биол. наук, старший научный сотрудник, отдел клинической физиологии соединительной ткани, Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины, 01024, Украина, г. Киев, ул. Богомольца, 4. Тел. (044) 256-24-77. E-mail: biolag@ukr.net

Correspondence should be addressed to

Roman V. Yanko, PhD (Biol.), Senior Staff Scientist, Department of Clinical Physiology of Connective Tissue, Bogomoletz Institute of Physiology of NAS of Ukraine, 4 Bogomoletz Str., Kiev, 01024, Ukraine. Phone (044) 256-24-77. E-mail: biolag@ukr.net

Для цитирования:

Янко Р.В., Чака Е.Г., Левашов М.И. Возрастные различия реактивности респираторного отдела лёгких крыс после введения хлорида магния // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып. 79. С. 95–102. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-95-102

For citation:

Yanko R.V., Chaka E.G., Levashov M.I. Age-related differences in the reactivity of the respiratory division of lungs in rats after administration of magnesium chloride. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (79):95–102 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-95-102

morphological and biochemical studies. **Results.** At the end of the experiment, 3-month-old rats treated with magnesium chloride showed an increase in the size of the alveoli, a decrease in the relative area of the parenchyma and stroma, and an increase in the relative area of air spaces. A decrease in the thickness of the interalveolar septum and the concentration of oxyproline in the lung tissue of these rats may indicate a decrease in the number of connective tissue elements. In 15-month-old experimental animals, on the contrary, an increase in the relative area of the parenchyma and stroma of the lungs (by 14%), a decrease in the relative area of air spaces (by 12%), and an increase in the concentration of oxyproline in the lungs (by 21%) were observed. **Conclusion.** Thus, the research results indicate age-related differences in changes in morphological and biochemical parameters characterizing the state of the respiratory division of the lungs with prolonged administration of magnesium chloride. The nature and severity of these changes suggests that in 3-month-old rats magnesium increased lung activity, and in 15-month-old animals, on the contrary, it decreased.

Key words: magnesium chloride, regulation of lung function, respiratory division of the lungs, structural and functional changes of the lungs.

Магний – четвертый по распространенности минерал в организме человека после кальция, натрия и калия, и второй по распространенности внутриклеточный катион после калия. Магний участвует в качестве кофактора в более чем 300 ферментных системах и необходим для таких фундаментальных процессов, как производство энергии и синтез нуклеиновых кислот. Внутриклеточные запасы магния обнаружены в высокой концентрации в митохондриях, где этот элемент играет ключевую роль в синтезе АТФ [1]. Он участвует в протекании многих физиологических функций организма, таких как: регуляция сердечного ритма, тонуса сосудов, функционирования нервной системы, сокращение и расслабление мышц. Магний необходим для образования костей, и его также можно назвать естественным «антагонистом кальция» [2].

Структурные и функциональные особенности лёгких в значительной степени определяются магнием-зависимыми механизмами их регуляции. Показано, что дефицит магния отягощает течение патологических процессов и способствует развитию различных осложнений у пациентов, страдающих хроническими лёгочными заболеваниями [3]. Магний стабилизирует АТФ, делая возможной транскрипцию и репарацию ДНК и РНК. Установлено, что диета с низким содержанием магния повреждает ДНК и увеличивает риск развития рака лёгких [4].

В настоящее время препараты солей магния используют для лечения различных заболеваний лёгких (бронхиальной астмы, аллергии и лёгочной гипертензии) [5]. Обнаружено, что введение препаратов магния замедляет процессы фиброза в лёгких [6], развитие гипертрофии гладкой мускулатуры бронхов и бронхоспазма [7]. Поскольку магний участвует в механизмах транспорта кальция и реакциях внутриклеточного фосфорилирования, он является важным фактором, определяющим состояние сокращения / расслабления гладких мышц бронхов. Известно, что дефицит магния (гипомагниемия) может вызвать сужение и гиперреактивность бронхов за счет увеличения притока кальция в гладкомышечные клетки дыхательных путей, или за счет увеличения высвобождения гистамина из тучных клеток [8].

Лёгкие, как и другие органы, в процессе онтогенеза

по-разному реагируют на одни и те же воздействия. Не является исключением и возрастная восприимчивость этого органа к действию магния. В настоящее время практически отсутствуют сведения о механизмах и особенностях воздействия магния на гистоморфологические и биохимические изменения лёгких у животных разного возраста.

Целью данной работы являлось исследование реактивности респираторного отдела лёгких крыс разного возраста на продолжительное введение хлорида магния.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на 48 крысах-самцах линии Вистар в возрасте 3 и 15 месяцев, в весенний период года. Исходная масса тела 3-месячных животных в среднем составляла 280 г, 15-месячных – 400 г. В качестве естественного источника ионов магния мы использовали хлорид магния, который встречается в природе в виде минерала бишофита и входит в состав некоторых минеральных вод.

Крысы были разделены на 4 группы (по 12 животных в каждой): первая и третья – контрольные животные 3-х и 15-месячного возраста, соответственно; вторая и четвертая – молодые и взрослые крысы, которые ежедневно (в 10 часов утра), дополнительно к стандартному рациону питания, получали хлорид магния ($MgCl_2 \cdot 6H_2O$) в дозе 50 мг/кг в течение 21 суток. Во избежание стресса, связанного с принудительным введением животному хлорида магния, препарат (после предварительного измельчения) вводили в пищу вместе с сырной массой, с визуальным контролем полного съедания порции. Крысы контрольной группы получали аналогичную порцию сырной массы без магния. С учётом того, что биодоступность хлорида магния не превышает 50%, такая доза может рассматриваться как профилактическая, так как не приводит к существенному повышению его содержания в организме, но является достаточной для коррекции возможного дефицита магния в организме до значений физиологической нормы. По завершении эксперимента крыс декапитировали под эфирным наркозом. Исследования проводили с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского

сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинской декларации, в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», а также комитетом по биомедицинской этике Института физиологии им. А.А.Богомольца НАНУ.

Выделенные лёгкие взвешивали и рассчитывали лёгочной индекс как соотношение массы лёгких к массе тела. По окончании эксперимента отбирали образцы ткани лёгких для гистоморфологических и биохимических исследований. Гистологические препараты изготавливали по стандартной методике: фиксировали в жидкости Буэна, обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации, заливали в парафин. Парафиновые срезы толщиной 5-6 мкм изготавливали на санном микротоме, окрашивали гематоксилином Бемера и эозином. Для визуализации элементов соединительной ткани применяли методы двух- и трёхцветной окраски по Ван Гизону и Массону [9]. Микропрепараты фотографировали на микроскопе Nikon (Япония) с использованием цифровой камеры. Морфометрию осуществляли с помощью компьютерной программы «ImageJ».

На гистологических срезах ткани лёгких измеряли: средний диаметр и площадь просвета альвеол; глубину альвеол; ширину входа в альвеолы; толщину межальвеолярной перегородки; диаметр просвета респираторных бронхиол, альвеолярных ходов и мешочков. Измеряли относительную площадь паренхиматозной ткани, стромы, воздушных пространств и определяли их соотношение. Морфометрические измерения проводили на срезах, где чётко видно альвеолярные ходы и альвеолы [10].

Для проведения биохимических исследований выделенные лёгкие отмывали в физиологическом растворе от остатков крови, высушивали до постоянной массы. Для определения содержания общего оксипролина образцы лёгких гидролизуют в 6 N растворе HCl. В полученных экстрактах фотометрически определяли содержание оксипролина методом его окисления в реакции с хлорамином Т (Т.П.Кузнецова и др., 1982). Липиды экстрагировали из ткани лёгких смесью хлороформа с метанолом в соотношении 2:1. В полу-

ченном экстракте определяли содержание липидов фосфорно-валериановых методом с использованием стандартного набора реактивов фирмы «Филисит Диагностика» (Украина).

Забор крови у крыс проводили в момент выведения их из эксперимента. Эритроциты отделяли от плазмы и других форменных элементов крови путём центрифугирования. Содержание катионов магния (ммоль/л) в суспензии эритроцитов и сыворотке крови определяли фотометрическим методом с использованием стандартных наборов реактивов фирмы «Diagnosticum» (Венгрия). Принцип метода заключался в измерении интенсивности окраски комплекса красного цвета, образованного при взаимодействии магния с титановым жёлтым в присутствии гидроксилamina, который стабилизирует окраску.

Статистическую обработку осуществляли методами вариационной статистики с помощью компьютерной программы Statistica 6.0. Нормальность распределения цифровых массивов проверяли, используя критерий Пирсона. При нормальности распределения для оценки коэффициента различий достоверности разницы между контрольной и подопытной группой использовали t-критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Показано, что содержание магния в сыворотке крови и эритроцитах 15-месячных крыс контрольной группы было достоверно ниже, чем у 3-месячных, соответственно, на 30 и 28%. Известно, что с возрастом ухудшается всасывание магния в кишечнике и возрастает риск развития его дефицита в организме [11]. У крыс 15-месячного возраста, после 21-суточного введения хлорида магния, его содержание в сыворотке крови было на 16% выше, чем у контрольных животных ($p < 0,05$). Различий содержания магния в сыворотке крови между контрольной и подопытной группами молодых крыс не обнаружено. В суспензии эритроцитов подопытных крыс, независимо от возраста, содержание магния было на 17% ($p < 0,05$) выше, чем у контрольных животных (табл. 1).

Таблица 1

Содержание катионов магния (ммоль/л) в суспензии эритроцитов и в сыворотке крови экспериментальных животных (n=12, M±m)

Показатели	3-месячные крысы		15-месячные крысы	
	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт
Содержание магния в сыворотке крови	1,84±0,08	1,80±0,04	1,28±0,14**	1,48±0,08*
Содержание магния в эритроцитах	1,78±0,07	2,09±0,08*	1,28±0,05**	1,50±0,07*

Примечание: здесь и в табл. 2 и 3 * – достоверность различий по сравнению с контролем ($p < 0,05$); ** – достоверность различий по сравнению с контролем 3-месячных крыс ($p < 0,05$).

Масса лёгких и лёгочный индекс 3-х и 15-месячных крыс, после введения хлорида магния, были близки к контрольным значениям. Респираторный отдел лёгких

представлен респираторными бронхиолами, альвеолярными ходами, альвеолярными мешочками и альвеолами. Большая часть альвеол респираторного отдела

находится в нормальном состоянии, меньшая часть – в состоянии физиологического ателектаза, или умеренного расширения. Просвет респираторных бронхиол, альвеолярных ходов, альвеолярных мешочков – свободный. Десквамации альвеолярного эпителия не отмечено (рис.).

Морфометрические показатели респираторного отдела лёгких, после введения хлорида магния, изменялись по-разному в зависимости от возраста животных. Так, у 3-месячных подопытных крыс размеры альвеол были больше (диаметр – на 11% ($p < 0,05$), площадь – на 6%), чем у контрольных животных такого же возраста. Хотя общая площадь альвеолярной поверхности после введения хлорида магния увеличивалась, она никогда не выходила за пределы нормы и не достигала размеров, характерных для эмфизематозного состояния. У 3-месячных крыс наблюдали тенденцию к снижению относительной площади паренхимы и стромы и тенденцию к возрастанию относительной площади

воздушных пространств. Это может свидетельствовать о повышении воздухонаполненности альвеол и улучшении процессов газообмена. Толщина межальвеолярной перегородки у 3-месячных крыс, после введения хлорида магния, достоверно уменьшилась на 12% по сравнению с контролем (табл. 2). Как известно, межальвеолярная перегородка состоит из эпителиальных слоев альвеол, подэпителиальных базальных мембран, сети кровеносных капилляров, а также эластических, ретикулярных и коллагеновых волокон – её наиболее выраженного структурного компонента. Очевидно, что уменьшение толщины межальвеолярной перегородки, в первую очередь, может быть связано с уменьшением содержания в ней соединительнотканых элементов – эластических, ретикулярных и коллагеновых волокон. Такие изменения аэрогематического барьера приводят к улучшению альвеолярно-капиллярного газообмена [12].

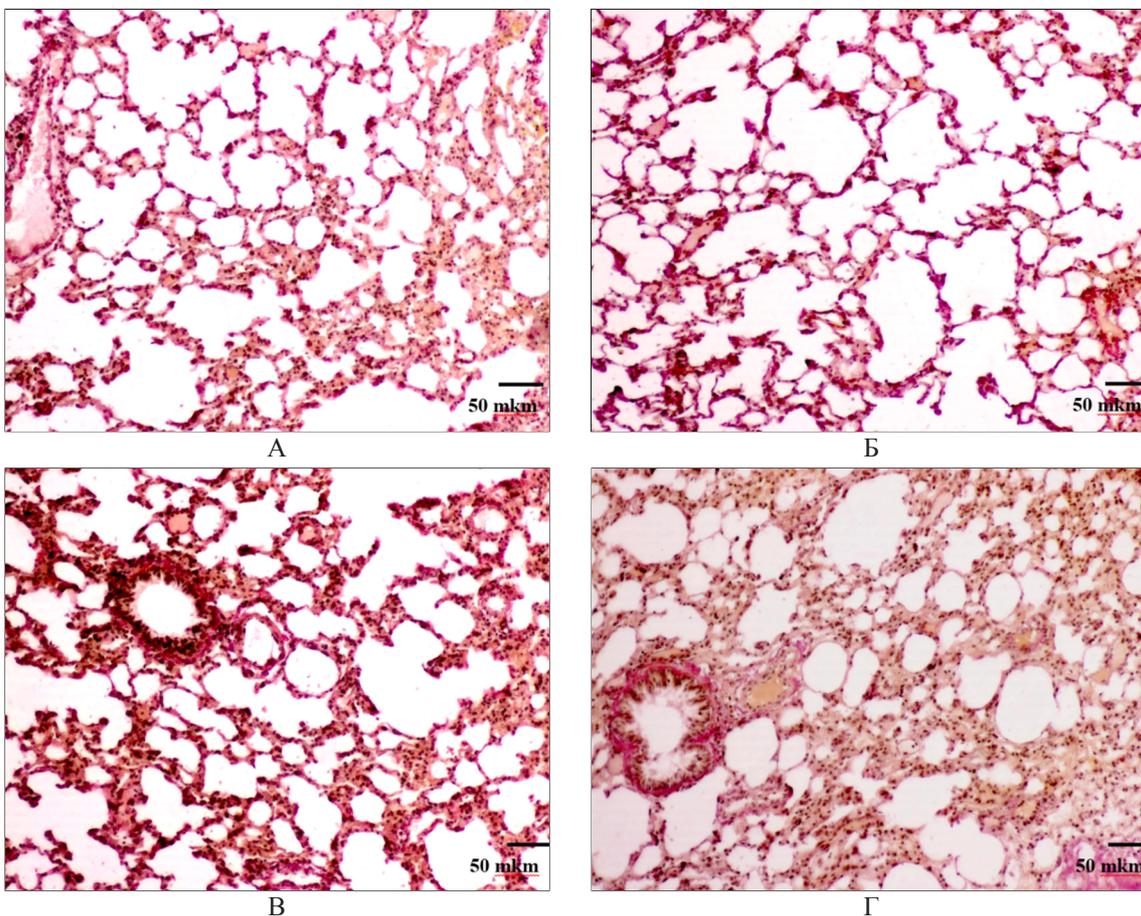


Рис. Микрофотография респираторного отдела лёгких контрольных животных (А – 3-месячные, В – 15-месячные) и крыс, получавших хлорид магния (Б – 3-месячные, Г – 15-месячные). Окраска по Ван Гизону. Увеличение: 200.

У 15-месячных подопытных крыс выявлено увеличение относительной площади паренхимы и стромы лёгких (на 14%, $p < 0,05$) и уменьшение относительной площади воздушных пространств (на 12%) по сравнению с контролем. Это привело к достоверному умень-

шению соотношения площади воздушных пространств к площади паренхимы и стромы лёгких на 23%. Также у этих животных выявлена тенденция к увеличению толщины межальвеолярной перегородки. Такой характер изменений морфометрических показателей респираторного

раторного отдела лёгких может указывать на незначительное ухудшение условий газообмена и функциональной активности. Другие исследуемые морфометрические показатели оставались близкими к контрольным значениям (табл. 2).

Соединительная ткань формирует не только основу лёгкого, но и трахеобронхиального дерева, распределяясь на всём его протяжении – от трахеи до респираторных отделов. Отделы соединительнотканного

остова лёгких различаются по клеточному составу и строению экстрацеллюлярного матрикса. При окраске препаратов по методу Ван Гизона и Массона выявлено увеличение количества пучков коллагеновых волокон в респираторном отделе лёгких 15-месячных подопытных крыс. Наибольшее количество соединительнотканых элементов было размещено вокруг респираторных бронхиол, кровеносных сосудов, в меньшей степени – в межальвеолярных перегородках.

Таблица 2

Морфометрические показатели респираторного отдела легких экспериментальных животных (n=12, M±m)

Показатели	3-месячные крысы		15-месячные крысы	
	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт
Средний диаметр просвета альвеолы, мкм	24,0±0,5	26,6±0,4*	27,4±0,8	27,6±0,4
Площадь поперечного сечения альвеолы, мкм ²	746±22	794±22	778±26	804±30
Глубина альвеолы, мкм	22,6±0,6	22,8±0,6	24,6±0,8	25,1±1,2
Ширина входа в альвеолы, мкм	13,5±0,4	12,8±0,6	14,4±0,3	14,0±0,5
Ширина просвета респираторных бронхиол, альвеолярных ходов и альвеолярных мешочков, мкм	63,1±2,9	65,3±2,6	73,4±2,6	70,5±3,1
Толщина межальвеолярной перегородки, мкм	3,4±0,1	3,0±0,1*	3,8±0,1	4,0±0,2
Относительная площадь паренхимы и стромы, %	42,8±1,7	40,5±1,1	45,5±1,8	52,0±1,2*
Относительная площадь воздушных пространств, %	57,2±2,1	59,5±3,1	54,5±1,1	48,0±1,9*
Отношение площади воздушных пространств к площади паренхимы и стромы, ед.	1,34±0,12	1,47±0,11	1,20±0,07	0,92±0,08*

Определение концентрации оксипролина, маркерной аминокислоты фибриллярного белка коллагена, часто используют для оценки состояния соединительной ткани различных органов [13]. Коллаген – неотъемлемый компонент лёгочной ткани, который обеспечивает её эластичность и эффективность процессов внутрилёгочного газообмена. В лёгочной ткани коллаген находится во внеклеточном пространстве, альвеолярном интерстиции, эндотелиальном и базальном уровнях. Нами выявлено достоверное снижение концентрации общего оксипролина на 26% в лёгких молодых крыс, получавших хлорид магния. Концентрация оксипролина в лёгких 15-месячных подопытных крыс, наоборот, была на 21% (p<0,05) выше, чем у

контрольных животных, что может свидетельствовать о нарушении динамического равновесия между процессами деструкции и биосинтеза коллагена (табл. 3). Разнонаправленный характер изменения концентрации общего оксипролина в лёгочной ткани свидетельствует о преобладании процессов разрушения коллагена и уменьшении относительной массы соединительной ткани в лёгких молодых крыс и, напротив, увеличении её массы у взрослых животных. Увеличение концентрации общего оксипролина в лёгких взрослых крыс, после введения хлорида магния, наблюдали и другие авторы [14]. Z.Xiao et al. [6] наоборот, отмечали уменьшение фиброза лёгких, вызванного паракватом, после введения препаратов магния.

Таблица 3

Содержание оксипролина и липидов в лёгких крыс разного возраста (n=12, M±m)

Показатели	3-месячные крысы		15-месячные крысы	
	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт
Содержание оксипролина в лёгких, мкг / мг	5,98±0,74	4,41±0,33*	3,34±0,5	4,06±0,85*
Содержание липидов в лёгких, мг / г	2,52±0,22	2,70±0,43	3,16±0,23	3,84±0,25*

Одной из особенностей ткани лёгких является более высокое содержание в ней липидов по сравнению с другими органами. Липиды, главным образом фосфолипиды, синтезированные в лёгких и депонированные из крови, используются для синтеза сурфактанта, который обеспечивает воздушность лёгких и эффективность внутрилёгочного газообмена [15]. Количество общих липидов прямо коррелирует с содержанием фосфолипидов, которые входят в сурфактант лёгких. Нами выявлено, что после введения хлорида магния концентрация общих липидов в ткани лёгких 3-месячных крыс была выше контрольных значений на 7%, а у 15-месячных – на 22% ($p < 0,05$) (табл. 3).

Механизмы выявленных нами возрастных различий влияния магния на состояние респираторного отдела лёгких нуждаются в дальнейшем изучении и уточнении. Как известно, с возрастом реакция организма на лекарственные средства может изменяться. В пожилом и старческом возрасте эффект от применения лекарственного препарата может как усиливаться, так и ослабляться по сравнению с молодым возрастом. Применительно к результатам наших исследований можно предположить, что такие различия могут быть связаны не только с замедлением всасывания магния из кишечника с возрастом, но и уменьшением общего содержания воды в организме и, следовательно, объёма распределения водорастворимого магния. Известно также, что возрастное снижение интенсивности метаболизма приводит к замедлению инактивации лекарственных средств. Они могут содержаться в плазме в больших концентрациях и в течение более длительного времени. Необходимо учитывать и тот факт, что способность к активации магний-зависимых ферментов в стареющем организме также может снижаться, а количество рецепторов – уменьшаться. Кроме того, может замедляться и элиминация магния из организма вследствие возрастного уменьшения почечного кровотока, клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Очевидно, что всё это требует возраст-зависимой коррекции стандартных доз препарата.

Заключение

Таким образом, введение в стандартный пищевой рацион крыс дополнительного количества хлорида магния (в дозе 50 мг/кг) оказывало различный эффект на респираторный отдел лёгких крыс разного возраста.

Характер и степень выраженности изменений основных гисто- и биохимических показателей респираторного отдела лёгких у 3-месячных подопытных крыс указывали на наличие признаков повышения его активности. Об этом свидетельствовало увеличение размеров альвеол и относительной площади воздушных пространств, а также уменьшение относительной площади паренхимы и стромы. Уменьшение толщины межальвеолярной перегородки и концентрации оксипролина в ткани лёгких этих крыс может свидетельствовать об уменьшении количества элементов соединительной ткани, что способствует улучшению альвеолярно-капиллярного обмена газов. У 15-месячных животных, получавших хлорид магния, наоборот, наблюдали морфо- и биохимические признаки ухудшения функциональных возможностей лёгких: возросла относительная площадь паренхимы и стромы лёгких (на 14%), снизилась относительная площадь воздушных пространств (на 12%), увеличилась концентрация оксипролина в лёгких (на 21%). Такие различия в реакции респираторного отдела лёгких молодых и старых крыс на введение магния необходимо учитывать при назначении магнийсодержащих препаратов людям разного возраста с нарушениями функции лёгких.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Работа выполнена в рамках государственного задания «Институт физиологии им. А.А.Богомольца НАН Украины» (№ 0116U004472). Также эта работа частично поддержана из средств НАН Украины для поддержки развития приоритетных направлений исследований (№ 0118U007344)

Funding Sources

The work was performed as part of the state assignment "Bogomoletz Institute of Physiology of NAS of Ukraine" (No. 0116U004472). Also this work was partly supported from funds of National Academy of Sciences of Ukraine to support the development of priority areas of research SRN (State Registration Number) 0118U007344

ЛИТЕРАТУРА

1. Schwalfenberg G.K., Genus S.J. The importance of magnesium in clinical healthcare // Scientifica (Cairo). 2017. Vol.2017. Article ID 4179326. doi:10.1155/2017/4179326
2. Jahnhen-Dechent W., Ketteler M. Magnesium basics // Clin. Kidney J. 2012. Vol.5, Suppl.1. P.i3-i14. doi:10.1093/ndtplus/sfr163
3. Landon R.A., Young E.A. Role of magnesium in regulation of lung function // J. Am. Diet. Assoc. 1993. Vol.93, №6. P.674–677. doi: 10.1016/0002-8223(93)91675-g
4. Mahabir S. Dietary magnesium and inflammation // Eur. J. Clin. Nutr. 2014. Vol.68, №8. Article number: 970. doi: 10.1038/ejcn.2014.110
5. Abuabat F., AlAlwan A., Masuadi E., Murad M.H., Jahdali H.A., Ferwana M.S. The role of oral magnesium supple-

ments for the management of stable bronchial asthma: a systematic review and meta-analysis // *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2019. Vol.29, №1. Article number: 4. doi:10.1038/s41533-019-0116-z

6. Xiao Z.W., Zhang W., Ma L., Qiu Z.W. Therapeutic effect of magnesium isoglycyrrhizinate in rats on lung injury induced by paraquat poisoning // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014. Vol.18, №3. P.311–320.

7. Gandia F., Guénard H., Sriha B., Laatiri I., Tabka Z., Rouatbi S. Functional and histological effects of inhaled magnesium alone or associated to fluoride: An experimental study in rats // *Egypt. J. Chest Dis. Tuberc.* 2014. Vol.63, №3. P.535–540. doi: 10.1016/j.ejcdt.2014.03.013

8. Kilic H., Kanbay A., Karalezli A., Babaoglu E., Hasanoglu H.C., Erel O., Ates C. The Relationship between hypomagnesemia and pulmonary function tests in patients with chronic asthma // *Med. Princ. Pract.* 2018. Vol.27, №2. P.139–144. doi: 10.1159/000487760

9. Вахнюк Т.В. Гістологія з технікою гістологічних досліджень. Київ: Медицина, 2018. 256 с. ISBN: 978-617-505-552-6

10. Вейбель Э.Р. Морфометрия легких человека: пер. с нем. М.: Медицина, 1970. 174 с.

11. Gröber U., Schmidt J., Kisters K. Magnesium in prevention and therapy // *Nutrients.* 2015. Vol.7, №9. P.8199–8226. doi: 10.3390/nu7095388

12. Knudsen L., Ochs M. The micromechanics of lung alveoli: structure and function of surfactant and tissue components // *Histochem. Cell Biol.* 2018. Vol.150, №6. P.661–676. doi: 10.1007/s00418-018-1747-9

13. Li P., Wu G. Roles of dietary glycine, proline, and hydroxyproline in collagen synthesis and animal growth // *Amino Acids.* 2018. Vol.50, №1. P.29–38. doi: 10.1007/s00726-017-2490-6

14. Siddiqi N.J. Protective effect of magnesium chloride on sodium fluoride induced alterations in various hydroxyproline fractions in rat lungs // *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand).* 2011. Vol.57, №1. P.87–92.

15. Симонян Л.Г. Липиды и их роль в развитии легочных заболеваний // *Медицинская наука Армении.* 2013. Т.53, №4. С.66–71.

REFERENCES

1. Schwalfenberg G.K., Genus S.J. The importance of magnesium in clinical healthcare. *Scientifica (Cairo)* 2017; 2017:4179326. doi:10.1155/2017/4179326

2. Jahnen-Dechent W., Ketteler M. Magnesium basics. *Clin. Kidney J.* 2012; 5(Suppl.1):i3–i14. doi:10.1093/ndtplus/sfr163

3. Landon R.A., Young E.A. Role of magnesium in regulation of lung function. *J. Am. Diet. Assoc.* 1993; 93(6):674–677. doi: 10.1016/0002-8223(93)91675-g

4. Mahabir S. Dietary magnesium and inflammation. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2014; 68(8):970. doi: 10.1038/ejcn.2014.110

5. Abuabat F., AlAlwan A., Masuadi E., Murad M.H., Jahdali H.A., Ferwana M.S. The role of oral magnesium supplements for the management of stable bronchial asthma: a systematic review and meta-analysis. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2019; 29(1):4. doi:10.1038/s41533-019-0116-z

6. Xiao Z.W., Zhang W., Ma L., Qiu Z.W. Therapeutic effect of magnesium isoglycyrrhizinate in rats on lung injury induced by paraquat poisoning. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014; 18(3):311–320.

7. Gandia F., Guénard H., Sriha B., Laatiri I., Tabka Z., Rouatbi S. Functional and histological effects of inhaled magnesium alone or associated to fluoride: An experimental study in rats. *Egypt. J. Chest Dis. Tuberc.* 2014; 63(3):535–540. doi: 10.1016/j.ejcdt.2014.03.013

8. Kilic H., Kanbay A., Karalezli A., Babaoglu E., Hasanoglu H.C., Erel O., Ates C. The Relationship between hypomagnesemia and pulmonary function tests in patients with chronic asthma. *Med. Princ. Pract.* 2018; 27(2):139–144. doi: 10.1159/000487760

9. Vakhnyuk T.V. Histology with the technique of histological examinations. Kyiv: Medicine; 2018 (in Ukrainian). ISBN: 978-617-505-552-6

10. Weibel E.R. Morphometry of the Human Lung. Moscow: Medicine; 1970 (in Russian).

11. Gröber U., Schmidt J., Kisters K. Magnesium in prevention and therapy. *Nutrients* 2015; 7(9):8199–8226. doi: 10.3390/nu7095388

12. Knudsen L., Ochs M. The micromechanics of lung alveoli: structure and function of surfactant and tissue components. *Histochem. Cell Biol.* 2018; 150(6):661–676. doi: 10.1007/s00418-018-1747-9

13. Li P., Wu G. Roles of dietary glycine, proline, and hydroxyproline in collagen synthesis and animal growth. *Amino Acids.* 2018; 50(1):29–38. doi: 10.1007/s00726-017-2490-6

14. Siddiqi N.J. Protective effect of magnesium chloride on sodium fluoride induced alterations in various hydroxyproline fractions in rat lungs. *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand).* 2011; 57(1):87–92.

15. Simonyan L.G. Lipids and their role in the development of lung disease. *Meditinskaya nauka Armenii=Medical Science of Armenia* 2013; 53(4):66–71 (in Russian).

Информация об авторах:

Роман Васильевич Янко, канд. биол. наук, старший научный сотрудник, отдел клинической физиологии соединительной ткани Института физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины; e-mail: biolag@ukr.net

Елена Георгиевна Чака, канд. биол. наук, старший научный сотрудник, отдел клинической физиологии соединительной ткани Института физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины; e-mail: lenchaka@ukr.net

Михаил Иванович Левашов, д-р мед. наук, зав. отделом клинической физиологии соединительной ткани Института физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины; e-mail: levashov@biph.kiev.ua

Author information:

Roman V. Yanko, PhD (Biol.), Senior Staff Scientist, Department of Clinical Physiology of Connective Tissue, Bogomoletz Institute of Physiology of NAS of Ukraine; e-mail: biolag@ukr.net

Elena G. Chaka, PhD (Biol.), Senior Staff Scientist, Department of Clinical Physiology of Connective Tissue, Bogomoletz Institute of Physiology of NAS of Ukraine; e-mail: lenchaka@ukr.net

Mikhail I. Levashov, PhD, DSc (Med.), Head of the Department of Clinical Physiology of Connective Tissue, Bogomoletz Institute of Physiology of NAS of Ukraine; e-mail: levashov@biph.kiev.ua

*Поступила 02.02.2021
Принята к печати 16.02.2021*

*Received February 02, 2021
Accepted February 16, 2021*

УДК 616.24-003.821:616-006.448]616-076

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-103-109

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ С ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГКИХ

И.В.Демко^{1,2}, М.Г.Мамаева^{1,2}, А.Ю.Крапошина^{1,2}, И.А.Соловьёва^{1,2}, Н.В.Гордеева^{1,2}, В.В.Дятловский¹,
С.А.Сидоров¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1
²Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница»,
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3

РЕЗЮМЕ. Множественная миелома занимает лидирующую позицию среди злокачественных заболеваний крови. Есть клинические данные о том, что множественная миелома может осложняться вторичным амилоидозом. В статье представлен клинический случай диагностики множественной миеломы, осложненной вторичным амилоидозом легких. Участие врачей разных специальностей (пульмонолога, гематолога, патоморфолога), использование высокотехнологичных методов диагностики (гистологическое исследование биоптата легочной ткани, трепанобиоптата, иммуногистохимическое исследование гистологических препаратов легких и костного мозга), позволило установить клинический диагноз.

Ключевые слова: множественная миелома, вторичный амилоидоз, амилоидоз легких, иммуногистохимия, иммунохимический анализ, lambda-легкие цепи.

DIFFICULTIES IN DIAGNOSING MULTIPLE MYELOMA WITH LUNG DAMAGE

I.V.Demko^{1,2}, M.G.Mamaeva^{1,2}, A.Yu.Kraposhina^{1,2}, I.A.Solovieva^{1,2}, N.V.Gordeeva^{1,2}, V.V.Dyatlovskij¹,
S.A.Sidorov¹

¹Krasnoyarsk State Medical University, 1 Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
²Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, 3 Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

SUMMARY. Multiple myeloma occupies a leading position among malignant blood diseases. There is clinical evidence that multiple myeloma can be complicated by secondary amyloidosis. The article presents a clinical case for the diagnosis of multiple myeloma complicated by secondary pulmonary amyloidosis. The participation of doctors of various specialties (pulmonologist, hematologist, pathologist), the use of high-tech diagnostic methods (histological examination of a biopsy of lung tissue, trepanobiopsy, immunohistochemical examination of histological preparations of lungs and bone marrow), made it possible to establish a clinical diagnosis.

Key words: multiple myeloma, secondary amyloidosis, lung amyloidosis, immunohistochemistry, immunochemical analysis, lambda-light chains.

Множественная миелома является одним из самых распространенных заболеваний крови и составляет более 10% от всех гемобластозов [1, 2]. Заболеваемость множественной миеломой диагностируется в основном среди лиц старше 40 лет [3, 4].

Клиническими исследованиями подтверждено, что множественная миелома может осложняться вторичным амилоидозом. Последний характеризуется внеклеточным отложением фибрилл, полученных из сывороточного белка амилоида [5, 6]. Для диагностики

Контактная информация

Ангелина Юрьевна Крапошина, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1. E-mail: angelina-maria@inbox.ru

Correspondence should be addressed to

Angelina Yu. Kraposhina, MD, PhD (Med.), Associate Professor of Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University, 1 Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation. E-mail: angelina-maria@inbox.ru

Для цитирования:

Демко И.В., Мамаева М.Г., Крапошина А.Ю., Соловьёва И.А., Гордеева Н.В., Дятловский В.В., Сидоров С.А. Трудности диагностики множественной миеломы с поражением легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.79. С.103–109. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-103-109

For citation:

Demko I.V., Mamaeva M.G., Kraposhina A.Yu., Solovieva I.A., Gordeeva N.V., Dyatlovskij V.V., Sidorov S.A. Difficulties in diagnosing multiple myeloma with lung damage. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (79):103–109 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-103-109

вторичного амилоидоза используются сцинтиграфия, позитронно-эмиссионная компьютерная томография и однофотонная эмиссионная томография с целью визуализации отложений амилоида. Иммуногистохимическое исследование проводится для определения типа белка фибрилл [7, 8]. Однако диагностика вторичного амилоидоза часто сопряжена с трудностью морфологической верификации диагноза.

При поражении легких необходимо, в первую очередь, исключать онкологические заболевания. В дополнение к лучевым и морфологическим методам исследования необходимо использовать определение молекулярно-биологических маркеров в опухоли и здоровых тканях, с помощью которых можно получить дополнительную информацию о биологическом поведении опухоли: скорости её роста, способности к инвазии и метастазированию, устойчивости к химиопрепаратам [9, 10].

Клиническое наблюдение

Представляем клиническое наблюдение сложного варианта течения множественной миеломы. Пациентка Х., возраст 61 год, поступила в марте 2019 г. в отделение пульмонологии Краевой клинической больницы для уточнения диагноза и определения тактики ведения. Из анамнеза известно, что пациентка не курит, не употребляет наркотические средства, не имела контакта с вредными профессиональными факторами. Из хронических заболеваний страдает хроническим гастритом. Последнее флюорографическое обследования легких проводилось 10 лет назад.

Считает себя больной с октября 2018 г., когда впервые стали беспокоить приступообразные боли в эпигастральной области, периодически рвота съеденной пищей. При обращении к терапевту по месту жительства был рекомендован прием омепразола. При проведении ФГДС выявлен эрозивный гастрит, эрозивный дуоденит. По результатам УЗИ органов брюшной полости и почек выявлены протоковые изменения в печени, эхографические признаки хронического холецистита, диффузные изменения в поджелудочной железе. На фоне приема омепразола отмечала улучшение состояния – исчезновение болей и рвоты съеденной пищей. С учетом возраста пациентка была приглашена в поликлинику для проведения плановой диспансеризации. При прохождении рентгенографии органов грудной клетки была выявлена очаговая тень в правом легком (подозрение на новообразование).

По результатам МСКТ органов грудной клетки от 13.12.2018 г. диагностировано центральное новообразование правого легкого с инфильтрацией в средостение, множественными метастазами в легкие, плевру, позвоночник, сумку перикарда.

Для верификации диагноза была направлена на консультацию к онкопульмонологу в Красноярский Краевой онкологический диспансер. Для уточнения диагноза 18.01.19 г. пациентка была госпитализирована в то-

ракальное отделение Красноярского Краевого онкологического диспансера. При проведении ФБС органической патологии со стороны бронхов не выявлено. В анализах крови анемия средней степени тяжести (гемоглобин 80 г/л). С целью морфологической верификации диагноза выполнена видеоторакоскопия с биопсией легочной ткани. По заключению патогистологического исследования картина амилоидоза легких. 01.02.19 г. выписана из онкоцентра для консультации пульмонолога Краевой клинической больницы и определения тактики ведения. Несоответствие клинической картины и данных морфологического исследования требовало дальнейшего дообследования в условиях специализированного учреждения. Пациентка госпитализирована в отделение пульмонологии. Гистологические препараты, полученные при видеоторакоскопической биопсии, направлены на иммуногистохимическое исследование (ИГХ).

При госпитализации в отделение пульмонологии 23.03.2019 г. пациентка жаловалась на умеренную одышку при физической нагрузке, периодически повышение температуры тела до субфебрильных цифр, преимущественно в вечернее время в течение 1,5 месяцев, выраженную слабость, утомляемость и снижение массы тела на 7 кг за последние 2 месяца.

При физикальном обследовании определялись увеличенные подчелюстные, подмышечные и паховые лимфатические узлы до 2 см в диаметре. При аускультации легких выслушивалась крепитация над нижними отделами с двух сторон. Дополнительно проведены инструментальные методы обследования: по результатам УЗИ органов брюшной полости – патологии не выявлено; по данным УЗИ периферических лимфатических узлов изменения формы и увеличения размеров подмышечных и паховых лимфатических узлов не отмечено; по УЗИ органов малого таза – эхографическая картина миомы матки в менопаузе, серозометра, эхоструктурные изменения яичников; на УЗИ щитовидной железы – эхоструктурные изменения, очаговые образования щитовидной железы, TI-RADS I. При проведении ФГДС обнаружен умеренно выраженный бульбит, диффузный умеренно выраженный поверхностный гастрит с наличием эрозий в антральном отделе, недостаточность кардии. На рентгенограммах плоских костей костно-деструктивных изменений не найдено. В ребрах наличие патологии достоверно оценить сложно, накладываются изменения в легких.

В развернутом анализе крови определялась анемия: эритроциты $3,43 \times 10^{12}/л$; гемоглобин 79 г/л; гематокрит 25,4%; средний объем эритроцитов 74,1 фл; среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците 23,0 пг; ретикулоциты 1,75%; в лейкоцитарной формуле миелоциты 1,0, сегментоядерные нейтрофилы 26,0, лимфоциты 56,2 %; СОЭ 28 мм/час. В биохимическом анализе крови и общем анализе мочи без отклонений.

При проведении бодиплетизмографии выявлено значительное снижение общей ёмкости легких, структура её перестроена по рестриктивному типу за счёт умеренного снижения остаточного объема легких и умеренного снижения жизненной емкости легких. Внутригрудной объем умеренно снижен, бронхиальное сопротивление вдоха в норме, бронхиальное сопротивление выдоха умеренно повышено. При выполнении спирографии с бронходилатационным тестом – рестриктивный вариант изменения функции внешнего дыхания. При проведении МСКТ органов грудной клетки (рис. 1) определяются диффузные интерстициальные изменения за счет выраженного утолщения междольковых перегородок. На этом фоне видны неравномерные участки уплотнения по типу матового стекла, зоны консолидации и множественные округлые разнокалиберные образования с наибольшими раз-

мерами в S2 до 4,7 см и в S10 до 3,0 см в диаметре – вероятнее всего экстраодальное распространение лимфоузлов из средостения в паренхиму легких. В нижней доле левого легкого инфильтрация (по типу лимфоидной). В передне-верхнем средостении определяются конгломератные образования с бугристыми контурами – вероятно увеличенные лимфатические узлы. В полости перикарда небольшое количество жидкости. Отмечается диффузное повышение плотности всех костей грудной клетки с наличием на этом фоне очагов разрежения костной структуры, без перифокального остеосклероза и изменения со стороны кортикальной кости, что может быть обусловлено лимфоидной инфильтрацией костного мозга. Заключение: по данной КТ-картине можно думать о лимфопролиферативном процессе (рис. 1).



Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки.

По результатам ИГХ-исследования биоптата легочной ткани от 29.03.19 г. обнаружены иммуноморфологические массы амилоида, негативные в отношении A-amyloid, проявляющие моноклональность по lambda легким цепям. В препаратах присутствуют укрупненные клеточные формы.

Для уточнения амилоидоза 02.04.19 г. повторно проведена фибробронхоскопия с трансbronхиальной биопсией легкого. При осмотре выявлен двусторонний диффузный слабо выраженный бронхит со слабо выраженной слизистой гиперсекрецией. Выполнена щипцовая биопсия из сегментов S8,9,10 слева. Полученный материал отправлен на гистологическое исследование.

Результат исследования биоптата легкого от 24.06.19 г.: в представленном материале определялись фрагменты бронха с перибронхиальной легочной тканью с умеренным утолщением межальвеолярных перегородок за счет фиброза с очаговой лимфоидной инфильтрацией, отложением амилоидных масс с положительной окраской Конго-Рот на амилоид и очаговой пролиферацией альвеолоцитов. Определялись признаки легочной гипертензии с «перекалибровкой» сосудов, утолщением их стенок за счет отложения амилоидных масс с положительной окраской Конго-Рот на амилоид и сужением просвета. Заключение: морфологическая картина амилоидоза. Рекомендовано повторное ИГХ-исследование биоптата легочной

ткани (рис. 2).

Заключение ИГХ-исследования: присланный материал представлен фрагментами ткани легкого, измененной за счет массивного отложения в стенках сосудов и межальвеолярных перегородок амилоида с позитивным окрашиванием по Конго-Рот. Наряду с этим на одном из участков определяется скопление крупных клеток с многодольчатыми деформированными ядрами. При ИГХ-исследовании массы амилоида позитивно окрашены при реакции с lambda-легкими цепями, реакция с kappa-легкими цепями негативная, реакция с A-amyloid позитивная. Плазматические клетки, экспрессирующие CD138, расположены дискретно или небольшими скоплениями. Иммуноморфологические массы амилоида позитивны в отношении A-amyloid, что не соответствует ранее полученным результатам. Вместе с тем, выявлена моноклональность по lambda-легким цепям. Сопоставляя полученные результаты, можно высказать однозначно о наличии у пациента амилоидоза. Нестабильность реакций в отношении легких цепей иммуноглобулинов и Amyloid-A не позволяет с уверенностью типировать амилоид.

С целью продолжения диагностического поиска выполнена стерильная пункция с цитологическим исследованием костного мозга. В миелограмме определяется выраженное количество плазматических клеток – 24,8%. Состав пунктата полиморфный.

Тип эритропоэза нормобластический. Гранулоцитарный росток сужен. Эритроидный росток сужен. Мегакариоциты в мазках 29 на 100 п/зр.

Полученные данные требовали дальнейшего обследования для уточнения онкогематологической патологии, с этой целью 14.05.19 г. проведена трепанобиопсия. По результатам гистологического исследования трепанобиоптата клеточность костного мозга неравномерная, в среднем составляет 80%, что значительно выше возрастной нормы (возрастная норма 40%). Гистоархитектоника костного мозга нарушена за счет наличия крупных клеток с крупным ядром неправильной округлой формы, в части клеток имеется увеличенное ядрышко, цитоплазма умеренно выраженная, слабо базофильная. Определяются массивные отложения гомогенных эозинофильных масс,

подозрительных в отношении амилоида. Эритроидный росток нормобластического типа, гипоплазирован, диссоциирован. Гранулоцитарный росток представлен клетками на всех стадиях дифференцировки, преимущественно зрелыми формами. Количество мегакариоцитов несколько увеличено, большая часть нормального строения, имеются мелкие мегакариоциты с гипосегментированным ядром, единичные «безъядерные» формы. Формирования кластеров – нет. Первый слой адипоцитов по периферии костных балок субтотально стерт. При импрегнации срезов солями серебра по Гордону-Свитсу определяются аргирофильные волокна, не формирующие сеть: MF – 0. Заключение: морфологическая картина поражения костного мозга гемопоэтической опухолью (рис. 3).

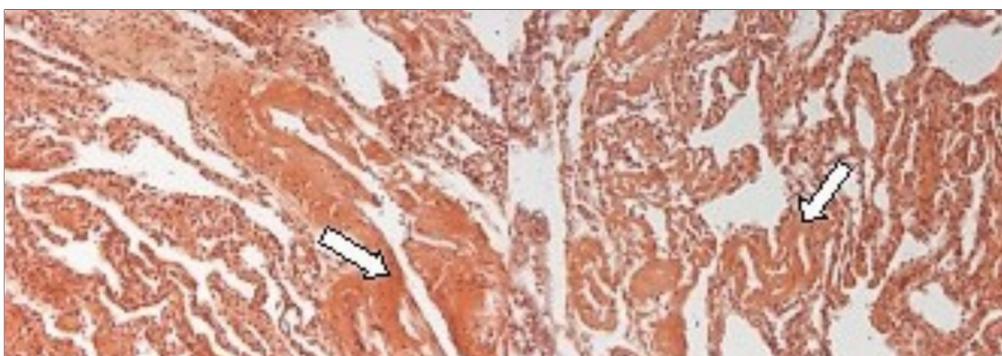


Рис. 2. Гистологический препарат ткани легкого с окраской Конго-Рот на амилоид. Объектив $\times 10$, окуляр $\times 10$.

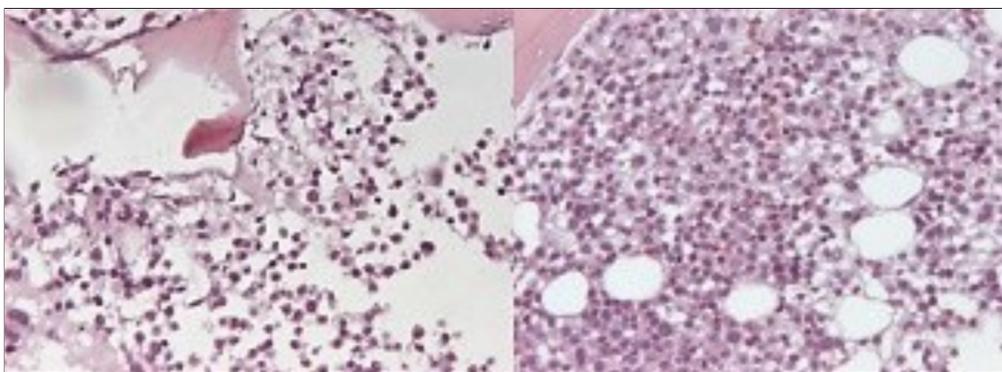


Рис. 3. Гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга. Объектив $\times 20$, окуляр $\times 10$.

Для постановки окончательного диагноза проведено ИГХ-исследование трепанобиоптата, результатом которого стало обнаружение экспрессии опухолевыми клетками CD20, CD138, CD38, MUM1, lambda-легких цепей иммуноглобулинов, и отсутствие экспрессии PAX5, bcl-6, kappa-легких цепей. Заключение: иммуноморфологическая картина лимфомы с плазмоцитойдной дифференцировкой, но сохранением интенсивной экспрессии CD20. Данная картина, с учетом наличия амилоидоза, в большей степени соответствует плазмноклеточной миеломе CD20-позитивной, однако необходимо клиническое подтверждение диагноза – консультация гематолога, рентгенологическое исследование костного аппарата для выявления очагов

лизиса, определение уровня M-градиента сыворотки крови. Проведен иммунохимический анализ сыворотки крови и мочи. В сыворотке выявлен парапротеин IgG/lambda, содержание 15,3 г/л. При исследовании мочи пациента методом гелевого электрофореза протеинурии не обнаружено.

Пациентка обсуждалась на консилиуме в составе гематолога, пульмонолога, патоморфолога. Проводилась дифференциальная диагностика между лимфо-плазмноклеточной лимфомой и множественной миеломой CD20+. В пользу диагноза множественной миеломы CD20-позитивной говорит секреция парапротеина IgG, а не IgM, в костном мозге по данным гистологического исследования выявлены

преимущественно плазматические клетки (лимфоциты единичные), отсутствие экспрессия PAX 5 при ИГХ-исследовании. Пациентке установлен диагноз: множественная миелома CD20-позитивная, впервые выявленная, с секрецией IgG/lambda - типа, IIА ст. по Durie-Salmon, с поражением костного мозга, вторичным амилоидозом лёгких, анемией лёгкой степени тяжести.

Учитывая стабильное состояние, отсутствие азотемии в биохимических анализах крови и показаний к сеансам гемодиализа, рекомендовано лечение у гематолога с выпиской препаратов (Бортезомиб, Ритуксимаб по программе 7 ВЗН) с дальнейшим проведением полихимиотерапии в условиях отделения гематологии.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение свидетельствует о том, насколько разнообразным может быть течение множественной миеломы с вовлечением других органов и систем, а так же с возможным последующим развитием вторичных системных осложнений. Описанный клинический случай требует

привлечения врачей разных специальностей (пульмонолога, гематолога, патоморфолога), для постановки клинического диагноза. Таким образом, следует помнить о необходимости тщательного клинического и инструментального обследования, в том числе с использованием иммунологических методов, важности дифференциальной диагностики у пациента с необычными клиническими симптомами, не укладывающимися в клинику установленного диагноза. Необходимо отметить, что ИГХ-исследование является ведущим методом для верификации данного заболевания.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Кравченко Д.В., Ходулева С.А., Новик Д.К. Множественная миелома. Практическое пособие для врачей. Гомель: государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека». 2016. 83 с.
2. Скворцова Н.В., Поспелова Т.И., Ковынев И.Б., Солдатова Г.С., Нечунаева И.Н. Эпидемиология множественной миеломы в Новосибирске (Сибирский федеральный округ) // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2019. Т.12, №1. С.86–94. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-1-86-94
3. Ватутин Н.Т., Коваленко Н.С., Склянная Е.В., Загоруйко А.Н., Эль-Хатиб М.А., Старченко С.В., Макарова М.В., Ложечник И.Г. Особенности диагностики «несекретирующей» множественной миеломы (клиническое наблюдение) // Архив внутренней медицины. 2017. Т.7, №1. С.66–70. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2017-7-1-66-70>
4. Anreddy N., Hazlehurst L.A. Targeting intrinsic and extrinsic vulnerabilities for the treatment of multiple myeloma // J. Cell. Biochem. 2017. Vol.118, №1. P.15–25. doi: 10.1002/jcb.25617
5. Сальник А.А., Мкртчян А.С., Кесаева Л.А., Солдатова И.Н., Османов Е.А., Мисюрин А.В. Значение цитогенетических и молекулярно-цитогенетических исследований при множественной миеломе // Российский биотерапевтический журнал. 2017. Т.16, №1. С.69–69.
6. Esatoglu S.N., Hatemi G., Ugurlu S., Gokturk A., Tascilar K., Ozdogan H. Long-term follow-up of secondary amyloidosis patients treated with tumor necrosis factor inhibitor therapy: A STROBE-compliant observational study // Medicine (Baltimore). 2017. Vol.96, №34. e7859. doi: 10.1097/MD.0000000000007859
7. Papa R., Lachmann H.J. Secondary, AA, Amyloidosis // Rheum. Dis. Clin. North Am. 2018. Vol.44, №4. P.585–603. doi: 10.1016/j.rdc.2018.06.004
8. Rodríguez-Lagos F.A., Sorlí J.V., Calviño-Naveira M.C., Capell N.E. Multiple myeloma associated with a secondary amyloidosis. Report of one case // Rev. Med. Chil. 2018. Vol.146, №11. С.1351–1355. doi: 10.4067/S0034-98872018001101351
9. Якунина Е.Ю., Мошев А.В., Модестов А.А. Определение мутации гена EGFR у пациентов с немелкоклеточным раком легкого // Сибирское медицинское обозрение. 2016. №5. С.112–114.
10. Гомзикова Е.А., Самсонова М.В., Черняев А.Л., Курков А.В. Амилоидоз легких: основы диагностики // Практическая пульмонология. 2017. №3. С.90–97.

REFERENCES

1. Kravchenko D.V., Khoduleva S.A., Novik D.K. Multiple myeloma. Practical guide. Gomel (Belarus): Republican Scientific and Practical Center of Radiation Medicine and Human Ecology; 2016 (in Russian).
2. Skvortsova N.V., Pospelova T.I., Kovynev I.B., Soldatova G.S., Nechunaeva I.N. Epidemiology of Multiple Myeloma in Novosibirsk (Siberian Federal District). *Clinical Oncohematology* 2019; 12(1):86–94 (in Russian). doi: 10.21320/2500-

2139-2019-12-1-86-94

3. Vatutin N.T., Kovalenko N.S., Sklyannaya E.V., Zagoruiko A.N., El-Khatib M.A., Starcenko S.V., Makarova M.V., Lozhechnyk I.G. Diagnostic of nonsecretory multiple myeloma (clinical case). *The Russian Archives of Internal Medicine* 2017; 7(1):66–70 (in Russian). <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2017-7-1-66-70>

4. Anreddy N., Hazlehurst L.A. Targeting intrinsic and extrinsic vulnerabilities for the treatment of multiple myeloma. *J. Cell. Biochem.* 2017; 118(1):15–25. doi: 10.1002/jcb.25617

5. Sal'nik A.A., Mkrтчjan A.S., Kesaeva L.A., Soldatova I.N., Osmanov E.A., Misjurin A.V. Importance of cytogenetic and molecular cytogenetic studies in multiple myeloma. *Russian Journal of Biotherapy* 2017; 16(s1):69–69 (in Russian).

6. Esatoglu S.N., Hatemi G., Ugurlu S., Gokturk A., Tascilar K., Ozdogan H. Long-term follow-up of secondary amyloidosis patients treated with tumor necrosis factor inhibitor therapy: A STROBE-compliant observational study. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(34):e7859. doi: 10.1097/MD.00000000000007859

7. Papa R., Lachmann H.J. Secondary, AA, Amyloidosis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2018; 44(4):585–603. doi: 10.1016/j.rdc.2018.06.004

8. Rodríguez-Lagos F.A., Sorli J.V., Calviño-Naveira M.C., Capell N.E. Multiple myeloma associated with a secondary amyloidosis. Report of one case. *Rev. Med. Chil.* 2018; 146(11):1351–1355. doi: 10.4067/S0034-98872018001101351

9. Yakunina E. Yu., Moshev A.V., Modestov A.A. Defining EGFR mutations for patients with non-small cell lung cancer. *Siberian Medical Review* 2016; (5):112–114 (in Russian).

10. Gomzikova E.A., Samsonova M.V., Chernyaev A.L., Kurkov A.V. Pulmonary Amyloidosis: Basis of Diagnosis. *Practical Pulmonology* 2017; (3):90–97 (in Russian).

Информация об авторах:

Ирина Владимировна Демко, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; зав. легочно-аллергологическим центром Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (г. Красноярск); e-mail: demko64@mail.ru

Марина Геннадьевна Мамаева, канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-пульмонолог отделения пульмонологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (г. Красноярск); e-mail: marinamamaeva101@rambler.ru

Ангелина Юрьевна Крапосина, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-пульмонолог отделения пульмонологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (г. Красноярск); e-mail: angelina-maria@inbox.ru

Ирина Анатольевна Соловьева, д-р мед. наук, доцент, доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-пульмонолог отделения пульмонологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (г. Красноярск); e-mail: solovieva.irina@inbox.ru

Author information:

Irina V. Demko, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University; Head of Pulmonary Allergology Center, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; e-mail: demko64@mail.ru

Marina G. Mamaeva, MD, PhD (Med.), Assistant of Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University; Pulmonologist of Department of Pulmonology, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; e-mail: marinamamaeva101@rambler.ru

Angelina Yu. Kraposhina, MD, PhD (Med.), Associate Professor of Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University; Pulmonologist of Department of Pulmonology, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; e-mail: angelina-maria@inbox.ru

Irina A. Solovieva, MD, PhD, DSc (Med.), Associate Professor of Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University; Pulmonologist of Department of Pulmonology, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; e-mail: solovieva.irina@inbox.ru

Наталья Владимировна Гордеева, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-пульмонолог отделения пульмонологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (г. Красноярск); e-mail: natagorday@yandex.ru

Natalya V. Gordeeva, MD, PhD (Med.), Associate Professor of Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University; Pulmonologist of Department of Pulmonology, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; e-mail: natagorday@yandex.ru

Вадим Владимирович Дятловский, студент 6 курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: vadim.dyatlovskiy1995@gmail.com

Vadim V. Dyatlovskij, 6th year Student of Medical Faculty, Krasnoyarsk State Medical University; e-mail: vadim.dyatlovskiy1995@gmail.com

Семён Александрович Сидоров, студент 6 курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: sidorov.syoma2014@yandex.ru

Semen A. Sidorov, 6th year Student of Medical Faculty, Krasnoyarsk State Medical University; e-mail: sidorov.syoma2014@yandex.ru

*Поступила 23.12.2020
Принята к печати 19.01.2021*

*Received December 23, 2020
Accepted January 19, 2021*

УДК 616.151.5-08-039.72

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-110-116

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ ПРЯМЫМИ ОРАЛЬНЫМИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ГЕМАТОГЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ

В.В.Войцеховский

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95*

РЕЗЮМЕ. Цель. Изложен опыт применения прямых оральных антикоагулянтов – препаратов дабигатрана, ривароксабана и апиксабана для вторичной профилактики тромбообразования у больных с наиболее распространенными вариантами наследственной гематогенной тромбофилии. **Материалы и методы.** Под наблюдением находились 86 пациентов: мужчин – 53, женщин – 33. Только зарегистрированный факт тромбоза, тромбоемболии, ишемии или инфарктов органов являлся основанием для постановки диагноза «гематогенная тромбофилия» и проведения в дальнейшем вторичной профилактики тромбообразования. В 80 случаях имела место комбинированная форма тромбофилии. Кроме наследственных, имели место приобретенные тромбогенные факторы. Препарат дабигатрана (Прадакса®) для профилактики тромбообразования был назначен 41 больному в возрасте от 20 до 60 лет, длительность приема от 12 месяцев до 9 лет, доза препарата подбиралась индивидуально от 150 до 300 мг в сутки. Препарат ривароксабана (Ксарелто®) для профилактики тромбообразования назначен 25 больным в возрасте от 18 до 54 лет, длительность приема от 12 месяцев до 6 лет, доза препарата 10–20 мг в сутки. Препарат апиксабана (Эликвис®) назначен 10 пациентам в возрасте от 30 до 50 лет, длительность приема от 6 месяцев до 2 лет, дозировка 5–10 мг в сутки. При гипергомоцистеинемии назначали Ангиовит® или Пентавит®. Препараты протейна С и антитромбина III при их врожденном дефиците использовали по показаниям. **Результаты.** После назначения дабигатрана только у одного пациента был зарегистрирован рецидив ТЭЛА, обусловленный низкой приверженностью к лечению. У других больных, которым были назначены прямые оральные антикоагулянты, не зарегистрировано рецидивов тромботических осложнений. При применении дабигатрана и апиксабана не диагностировано геморрагических осложнений. У 5 пациентов, получавших ривароксабан, отмечались незначительные носовые кровотечения; в трех случаях они прекратились при снижении дозы с 20 до 15–10 мг, два пациента были переведены на дабигатран. Угрожающих жизни пациентов кровотечений не зарегистрировано. **Заключение.** Дабигатран, ривароксабан и апиксабан являются эффективными и безопасными препаратами для противотромботической терапии. Отсутствие необходимости постоянного лабораторного контроля и крайне редкие геморрагические осложнения дают возможность их использования у пациентов, проживающих в отдаленных от крупных медицинских центров районах. Лишь 10 пациентов, находящихся под нашим наблюдением с диагнозом «гематогенная тромбофилия», в настоящее время принимают варфарин. Своевременная диагностика варианта гематогенной тромбофилии и назначение адекватной противотромботической терапии способствует безрецидивному течению заболевания.

Ключевые слова: наследственная гематогенная тромбофилия, вторичная профилактика тромбообразования, дабигатран, ривароксабан, апиксабан.

SECONDARY PREVENTION OF THROMBOSIS WITH DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS FOR HEREDITARY HEMATOGENOUS THROMBOPHILIA

Контактная информация

Валерий Владимирович Войцеховский, д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: voitsehovskij@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Valeriy V. Voytsekhovskiy, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Associate Professor, Head of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: voitsehovskij@yandex.ru

Для цитирования:

Войцеховский В.В. Вторичная профилактика тромбообразования прямыми оральными антикоагулянтами при наследственной гематогенной тромбофилии. 2021. Вып.79. С.110–116. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-110-116

For citation:

Voytsekhovskiy V.V. Secondary prevention of thrombosis with direct oral anticoagulants for hereditary hematogenous thrombophilia. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (79):110–116 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-110-116

V.V.Voytsekhovskiy

Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

SUMMARY. **Aim.** The article describes the experience of using direct oral anticoagulants – drugs Dabigatran, Rivaroxaban and Apixaban for the secondary prevention of thrombosis in patients with the most common variants of hereditary hematomogenous thrombophilia. **Materials and methods.** 86 patients were under observation: 53 men, 33 women. Only the registered fact of thrombosis, thromboembolism, ischemia or organ infarction was the basis for the diagnosis of hematomogenous thrombophilia and further secondary prevention of thrombosis. In 80 cases, there was a combined form of thrombophilia. In addition to hereditary factors, there were acquired thrombogenic factors. Dabigatran etexilate (Pradaxa®) for the prevention of thrombus formation was prescribed to 41 patients aged 20 to 60 years; duration of admission from 12 months to 9 years, the dose of the drug was selected individually from 150 to 300 mg per day. Rivaroxaban (Xarelto®) for the prevention of thrombus formation was prescribed to 25 patients aged 18 to 54 years, duration of admission from 12 months to 7 years, the dose of the drug is 10-20 mg per day. Apixaban (Eliquis®) was prescribed to 10 patients, aged 30 to 50 years, the duration of admission was from 6 months up to 2 years, dosage 5-10 mg per day. For hyperhomocysteinemia, Angiovit® or Pentavit® was prescribed. Protein C and antithrombin III preparations with their congenital deficiency were used according to indications. **Results.** After Dabigatran was prescribed, only one patient had a recurrent pulmonary embolism due to low adherence to treatment. In other patients who were prescribed direct oral anticoagulants, no recurrence of thrombotic complications was recorded. No hemorrhagic complications were diagnosed with the use of Dabigatran and Apixaban. In 5 patients receiving Rivaroxaban, there were minor epistaxis; in three cases they stopped when the dose was reduced from 20 to 15-10 mg, two patients were transferred to dabigatran. No life-threatening bleeding has been reported. **Conclusion.** Dabigatran, Rivaroxaban and Apixaban are effective and safe drugs for antithrombotic therapy. The absence of the need for constant laboratory monitoring and extremely rare hemorrhagic complications makes it possible to use them in patients living in areas remote from large medical centers. Only 10 patients under our supervision with a diagnosis of “hematomogenous thrombophilia” are currently taking warfarin. Timely diagnosis of the variant of hematomogenous thrombophilia and the appointment of adequate anti-thrombotic therapy contributes to the relapse-free course of the disease.

Key words: hereditary hematomogenous thrombophilia, secondary prevention of thrombus formation, dabigatran, rivaroxaban, apixaban.

Под термином «тромбофилия» (повышенная склонность к тромбозам) понимают наследственные и приобретенные состояния, характеризующиеся чрезмерной склонностью организма к тромбообразованию в различных кровеносных сосудах [1]. Всемирная организация здравоохранения и Международное общество по тромбозу и гемостазу (ISTH) в 1995 г. определили наследственную тромбофилию как необычную наклонность к тромбозу с ранним возрастным началом, отягощенностью семейного анамнеза, степенью тяжести тромбоза, непропорциональной известному причинному фактору и эпизодам рецидива тромбозов [2]. Наиболее частыми вариантами тромбофилий являются: дефицит антитромбина, протеина С, протеина S, резистентность к активированному протеину С, мутация фактора V Лейден, мутация протромбина G20210A, гипергомоцистеинемия, гомозиготное носительство термолабильного варианта метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), антифосфолипидных антител, увеличение активности фактора VIII или сниженный уровень протеина Z [3]. Обсуждается большая роль в патологическом тромбообразовании мутации ингибитора активатора плазминогена – PAI-1 [4, 5]. Термин «тромбофилия» формально правомочен при наличии клиники тромбоза, тромбоэмболии, ишемии, инфарктов органов, репродуктивных потерь и только в сочетании с лабораторной картиной и генетическим подтверждением [4].

Неотложная терапия острого тромбоза у больных гематогенными тромбофилиями проводится в соответ-

ствии с принятыми стандартами лечения этого осложнения [6, 7]. Для вторичной профилактики тромбообразования препаратом выбора длительно являлся варфарин. Однако в процессе применения этого препарата определился и ряд его недостатков. В первую очередь, это необходимость частого лабораторного контроля в связи с высоким риском кровотечений. Ввиду особенностей Российской Федерации – низкой плотности населения на больших территориях, значительной отдаленности ряда населенных пунктов от медицинских центров и т.д., во многих районах нет возможности не только контролировать МНО, но и систематически наблюдать пациента. Другие, реже встречающиеся осложнения терапии варфарином – диарея, повышение активности печеночных трансаминаз, остеопороз, экзема, некроз кожи, васкулиты, алопеция. Варфарин противопоказан при дефиците физиологических антикоагулянтов – протеинов С и S. У части больных отмечается генетически обусловленная высокая резистентность к кумаринам.

Применение парентеральных антикоагулянтов с целью профилактики тромбообразования обременительно для больного и часто заканчивается низкой приверженностью к лечению. Наиболее эффективными и удобными в применении считаются прямые оральные антикоагулянты – прямой ингибитор тромбина дабигатран [8] и прямые ингибиторы фактора Ха – ривароксабан [9] и апиксабан [10]. Проведенные исследования показали большую эффективность и безопасность новых оральных антикоагулянтов по сравнению с вар-

фаринном. Последний в настоящее время является препаратом выбора только у больных с искусственными клапанами сердца и при ряде других кардиохирургических вмешательств [11].

При проведении сравнительных исследований по эффективности и безопасности дабигатрана и ривароксабана была показана одинаковая эффективность в качестве профилактики тромбообразования, в то же время при приеме дабигатрана отмечен меньший уровень геморрагических осложнений, в том числе и связанных с летальным исходом [12], что особенно важно у пациентов старше 75 лет [13]. До недавнего времени противники замены варфарина на новые оральные антикоагулянты приводили в качестве аргумента отсутствие антидотов при развитии кровотечения на фоне их приема. Однако риск развития кровотечений в данном случае гораздо ниже, чем при приеме варфарина. И в настоящее время антидот дабигатрана зарегистрирован к применению, в том числе и в Российской Федерации [14, 15].

В доступной литературе немного работ, посвященных вторичной профилактике тромбообразования прямыми оральными антикоагулянтами у пациентов с гематогенной тромбофилией. Поэтому целью данной публикации явилось изложение личного опыта применения дабигатрана, ривароксабана и апиксабана при наиболее распространенных вариантах гематогенной тромбофилии.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ эффективности вторичной антитромботической терапии у 86 пациентов с диагнозом «гематогенная тромбофилия», в том числе мужчин – 53 (63%), женщин – 33 (37%). Возраст пациентов на момент диагностики «гематогенной тромбофилии»: 17-20 лет – 5 больных, 21-30 лет – 28, 31-40 лет – 38, 41-50 лет – 10, 51-60 лет – 5 пациентов.

При постановке данного диагноза использовали подход, согласно которому только зарегистрированный факт тромбоза, тромбоэмболии, ишемии или инфарктов органов является основанием для постановки диагноза «гематогенная тромбофилия» и проведения в дальнейшем профилактики тромбообразования; носительство генетических факторов повышенной свертываемости крови без клинических проявлений и изменений в коагулограмме обозначается термином «факторы тромбогенного риска»; наличие при этом определенных лабораторными методами гиперкоагуляции или активации тромбоцитов, но без зарегистрированных фактов тромботических осложнений – термином «состояние тромботической готовности» [4].

В 80 случаях диагностирована комбинированная форма гематогенной тромбофилии, когда у одного пациента имело место сочетание нескольких наследственных и приобретенных тромбогенных факторов, и лишь у 6 пациентов имела место мутация только одного гена. Кроме нескольких клинически значимых ге-

нетических мутаций и/или дефицита физиологических антикоагулянтов имели место приобретенные факторы – гипергомоцистеинемия и антифосфолипидный синдром (АФС). Среди клинически значимых тромбогенных факторов у этих 86 больных были диагностированы: мутации F5 Лейден в 40 случаях, протромбин F2 G20210A – у 25 больных, MTHFR – у 46, PAI-1 (ингибитор активаторов плазминогена-1) – у 48, дефицит антитромбина III – у 6 и протеина C – у 13 пациентов; гипергомоцистеинемия – у 33, первичный АФС – у 10 пациентов. В исследование включены только случаи АФС в сочетании с различными вариантами наследственных гематогенных тромбофилий. Другие случаи первичного и вторичного АФС в данное исследование не включались.

Молодой возраст пациентов, отсутствие у них видимых провоцирующих факторов для развития тромботических осложнений, отягощенный наследственный анамнез, явились основанием для проведения современных методов исследования системы гемостаза, включая генетические.

Результаты исследования

У 50 больных из данной когорты заболевание дебютировало тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА); в 11 случаях в дебюте заболевания имел место ишемический инсульт; в 3 случаях – инфаркт миокарда; в 22 – патология вен нижних конечностей. Но при полном обследовании патология глубоких или поверхностных вен нижних конечностей разной степени выраженности диагностирована у 59 пациентов. К тому моменту, как эти больные были направлены к гематологу и им был верифицирован диагноз, у большинства в анамнезе уже имели место множественные сосудистые осложнения.

Неотложная терапия тромбозов различных локализаций проводилась в соответствии с принятыми стандартами [6, 7]. В дальнейшем перевод на оральные антикоагулянты осуществляли при отсутствии патологии, предрасполагающей к кровотечениям (язвы и эрозии слизистой желудочно-кишечного тракта). При наличии эрозивного гастрита (20 больных), язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки (4 пациента), язвенного колита (1 пациент) проводили специальную терапию до достижения ремиссии. В это время профилактика тромбообразования проводилась с использованием Фраксипарина (надропарин кальция) или Клексана (эноксапарин натрия). После достижения ремиссии указанной выше патологии пациентов переводили на современные оральные антикоагулянты.

Препарат дабигатрана (Pradaxa®, Boehringer Ingelheim, Германия) для профилактики тромбообразования был назначен 41 больному (возраст от 20 до 60 лет) с наследственной гематогенной тромбофилией. В анамнезе имели место: у 26 пациентов – ТЭЛА (в 14 случаях рецидивирующая), у 6 – ишемический инсульт, у 2 – инфаркт миокарда, у 25 больных имела место па-

тология сосудов нижних конечностей. Диагностированы следующие тромбогенные факторы: мутации F5 (Лейден) в 20 случаях, протромбина F2 G20210A – в 10, MTHFR в – 20, PAI-1 в – 19, дефицит антитромбина III – в 3, протеина C в 7 случаях; гипергомоцистеинемия была у 15, АФС – у 3 пациентов. Длительность приема дабигатрана составляла от 12 месяцев до 9 лет. Доза препарата подбиралась индивидуально от 150 до 300 мг в сутки, чаще – 220 мг в сутки (110 мг × 2 раза).

Препарат ривароксабана (Xarelto®, Bayer AG, Германия) для профилактики тромбообразования назначен 25 больным (возраст от 18 до 54 лет) с наследственной гематогенной тромбофилией. В анамнезе диагностированы: у 15 пациентов – ТЭЛА (в 5 случаях рецидивирующая), у 4 – ишемический инсульт, у 1 – инфаркт миокарда, в 18 случаях имела место патология сосудов нижних конечностей. Диагностированы следующие тромбогенные факторы: мутации F5 (Лейден) в 12 случаях, протромбина F2 G20210A – в 11, MTHFR в – 13, PAI-1 – в 19; дефицит антитромбина III – в 3, протеина C – в 6 случаях; гипергомоцистеинемия – в 10, АФС – в 1 случае. Длительность приема ривароксабана составляла от 12 месяцев до шести лет. Доза препарата 10-20 мг в сутки. Начинали прием ривароксабана с суточной дозы 20 мг и только при плохой переносимости или необходимости дополнительного назначения дезагрегантов дозу снижали до 15-10 мг.

Препарат аликсабана (Eliquis®, Pfizer Inc., США) для вторичной профилактики тромбообразования мы используем непродолжительное время. Этот препарат назначен 10 пациентам в возрасте от 30 до 50 лет, время приема – от 6 месяцев до 2 лет. В анамнезе: ТЭЛА – в 4, тромбоз глубоких вен нижних конечностей в 6 случаях. Диагностированы: мутации F5 (Лейден) в 5 случаях, протромбина F2 G20210A – в 2, MTHFR в – 5, PAI-1 – в 5, гипергомоцистеинемия – в 3 случаях. Доза препарата составила 5-10 мг в сутки (2,5-5 мг × 2 раза).

При гипергомоцистеинемии назначали Ангиовит или Пентовит. Препараты протеина C и антитромбина III при их врожденном дефиците использовали по показаниям.

После назначения дабигатрана только у одного пациента был зарегистрирован рецидив ТЭЛА, который был обусловлен низкой приверженностью к лечению и нерегулярным приемом препарата. У других больных, получавших дабигатран или ривароксабан, не было зарегистрировано рецидивов угрожающих жизни тромботических осложнений. При применении дабигатрана не диагностировано геморрагических осложнений. В то же время у 5 пациентов, получавших ривароксабан, отмечались незначительные носовые кровотечения; в 3 случаях они прекратились при снижении дозы с 20 до 15-10 мг, 2 пациента были переведены на дабигатран. Среди 10 больных, получавших аликсабан, рецидивов тромботических осложнений и кровотечений отмечено не было; в 1 случае у пациента с низкой при-

верженностью к лечению отмечалось обострение посттромбофлебитического синдрома. Угрожающих жизни пациентов кровотечений и гематом не было зарегистрировано ни в одном случае при применении прямых оральных антикоагулянтов в качестве профилактической антитромботической терапии. Нарушений функции печени и почек при применении этих препаратов также не было зарегистрировано.

При этом 40 пациентов проживали в отдаленных районах и не могли регулярно контролировать показатели коагулограммы.

Лишь 10 больных, находящихся под нашим наблюдением с диагнозом «гематогенная тромбофилия», в настоящее время принимают варфарин. У 5 из них в анамнезе была диагностирована ТЭЛА (в 2 случаях рецидивирующая), у 1 пациентки – ишемический инсульт, у всех больных диагностирована патология сосудов нижних конечностей. Во всех случаях имела место комбинированная форма гематогенной тромбофилии: мутации F5 (Лейден) – 3, протромбина F2 G20210A – 2, MTHFR – 8, PAI-1 – 5, гипергомоцистеинемия – 5, АФС – 6 случаев. Это пациенты, проживающие в областном центре, давно применяющие данный препарат, хорошо контролируемые показатели коагулограммы (в первую очередь МНО) и отказавшиеся переходить на новые оральные антикоагулянты в силу вышеуказанных причин или по финансовым соображениям.

Обсуждение результатов исследования

Препараты дабигатрана, ривароксабана и аликсабана являются эффективным средством профилактики тромбообразования у больных наследственными гематогенными тромбофилиями. Угрожающих жизни кровотечений или кровоизлияний при применении прямых оральных антикоагулянтов не зарегистрировано. Высокая эффективность, редкие геморрагические осложнения прямых оральных антикоагулянтов позволяют использовать эти препараты у пациентов, проживающих в отдаленных от крупных медицинских центров районах, где нет возможности регулярного контроля показателей коагулограммы. В этом их большое преимущество по сравнению с широко ранее применявшимся в таких ситуациях варфарином, при приеме которого высок риск кровотечений и необходим постоянный контроль МНО. Варфарин в настоящее время является препаратом выбора только у больных с искусственными клапанами сердца и при ряде других кардиохирургических вмешательств.

При наличии патологии слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (эрозивный гастрит, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, язвенный колит) или других заболеваний, связанных с вероятностью локальных кровотечений, риск развития геморрагических осложнений возрастает. До достижения ремиссии вышеуказанных заболеваний противотромботическую терапию пациентам с наследственной ге-

матогенной тромбофилией следует проводить низкомолекулярными гепаринами, и только при достижении ремиссии назначать оральные антикоагулянты. В дальнейшем должно проводиться динамическое наблюдение за состоянием коморбидной патологии и профилактика последней. Необходимо контролировать функцию печени и почек при наличии соответствующих заболеваний.

При комбинированных формах тромбофилии, сочетающейся с дефицитом физиологических антикоагулянтов, по показаниям необходимо дополнительное назначение их коммерческих препаратов. При наличии гипергомоцистеинемии эффективны препараты, содержащие высокие дозы фолиевой кислоты и витамин В12 (Ангиовит, Пентовит), до нормализации уровня гомотеина, в дальнейшем профилактический прием этих препаратов.

В подавляющем большинстве случаев имеет место комбинированная форма гематогенной тромбофилии, поэтому в подобных ситуациях при сочетании дефи-

цита физиологических антикоагулянтов, гипергомоцистеинемии, гиперагрегационного синдрома с другими клинически значимыми тромбогенными факторами, помимо указанной выше специфической терапии необходимо назначение оральных антикоагулянтов.

Таким образом, своевременная диагностика варианта гематогенной тромбофилии и назначение адекватной противотромботической терапии способствует безрецидивному течению заболевания.

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The author declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice, 5th ed. / Colman R.W., Marder V.J., Clowes A.W. George J.N., Goldhaber S.Z. (eds). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. 1827 p. ISBN: 0-7817-4996-4
2. World Health Organization: Inherited Thrombophilia: Report of a Joint WHO. International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) Meeting. Geneva: WHO, 1995. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/60879>
3. Bates S.M., Greer I., Pabinger I. Sofaer S., Hirsh J. Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) // Chest. 2008. Vol.133, Suppl. 6. P.844–886. doi: 10.1378/chest.08-0761
4. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности / А.П.Момот, Л.П.Цыпкина, И.А.Тараненко и др.; под науч. ред. А.П. Момота. Барнаул: Изд-во Алтайского гос. ун-та, 2011. 138 с. ISBN: 978-5-7904-1176-2
5. Lin J., August P. Genetic thrombophilias and preeclampsia: a meta-analysis // Obstet. Gynecol. 2005. Vol.105, №1. P.182–192. doi: 10.1097/01.AOG.0000146250.85561.e9
6. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) // Флебология. 2015. Т.9, №4-2. С.1–52.
7. Васильев С.А., Марголин О.В., Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С. Рекомендации по диагностике и лечению тромбозов при тромбофилиях // Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови / под. ред. В.Г.Савченко. М.: Практика, 2018. С.391–400. ISBN: 978-5-89816-164-4
8. Diener H.C., Connolly S., Ezekowitz M.D., Wallentin L., Reilly P.A., Yang S., Xavier D., Di Pasquale G., Yusuf S. Efficacy and Safety of Dabigatran compared with Warfarin Dabigatran in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial // Lancet Neurol. 2010. Vol.9, №12. P.1157–1163. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70274-X
9. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W., Breithardt G., Halperin J.L., Hankey G.J., Piccini J.P., Becker R.C., Nessel C.C., Paolini J.F., Berkowitz S.D., Fox K.A., Califf R.M. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2011. Vol.365, №10. P.883–891. doi: 10.1056/NEJMoa1009638
10. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., Lopes R.D., Hylek E.M., Hanna M., Al-Khalidi H.R., Ansell J., Atar D., Avezum A., Bahit M.C., Diaz R., Easton J.D., Ezekowitz J.A., Flaker G., Garcia D., Gerdle B.J., Golitsyn S., Goto S., Hermosillo A.G., Hohnloser S.H., Horowitz J., Mohan P., Jansky P., Lewis B.S., Lopez-Sendon J.L., Pais P., Parkhomenko A., Verheugt F.W., Zhu J., Wallentin L. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2011. Vol.365, №11. P.981–992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039
11. McKellar S.H., Abel S., Camp C.L., Suri R.M., Ereth M.H., Schaff H.V. Effectiveness of dabigatran etexilate for thromboprophylaxis of mechanical heart valves // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2011. Vol.14, №6. P.1410–1416. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.02.011
12. Gorst-Rasmussen A., Lip G.Y.H., Larsen T.B. Rivaroxaban versus warfarin and dabigatran in atrial fibrillation: comparative effectiveness and safety in Danish routine care // Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 2016. Vol.25, №11.

P.1236–1244. doi: 10.1002/pds.4034

13. Graham D.J., Reichman M.E., Wernecke M., Hsueh Y.H., Izem R., Southworth M.R., Wei Y., Liao J., Goulding M.R. Mott K., Chillarige Y., MaCurdy T.E., Worrall C., Kelman J.A. Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Beneficiaries Treated With Dabigatran or Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation // *JAMA Intern. Med.* 2016. Vol.176, №11. P.1662–1671. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.5954

14. Reilly P.A., van Ryn J., Grottke O., Glund S., Stangier J. Idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran: mode of action, pharmacokinetics and pharmacodynamics, and safety and efficacy in phase 1 subjects // *Am. J. Med.* 2016. Vol.129, Suppl.11. P.64–72. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.06.007>

15. Войцеховский В.В. Особенности проведения инвазивных вмешательств и остановки кровотечения у пациентов, получающих терапию дабигатраном // *Амурский медицинский журнал.* 2018. №4(24). С.64–73. doi: 10.22448/AMJ.2018.4.64-73

REFERENCES

1. Colman R.W., Marder V.J., Clowes A.W. George J.N., Goldhaber S.Z., editors. Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. ISBN: 0-7817-4996-4

2. World Health Organization: Inherited Thrombophilia: Report of a Joint WHO. International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) Meeting. Geneva: WHO; 1995. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/60879>

3. Bates S.M., Greer I., Pabinger I. Sofaer S., Hirsh J. Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133(Suppl. 6):S844–S886. doi: 10.1378/chest.08-0761

4. Momot A.P., editor. Modern methods for recognizing the state of thrombotic readiness. Barnaul; 2011 (in Russian). ISBN: 978-5-7904-1176-2

5. Lin J., August P. Genetic thrombophilias and preeclampsia: a meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 2005; 105(1):182–192. doi: 10.1097/01.AOG.0000146250.85561.e9

6. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEC). *Flebologiya* 2015; 9(4-2):1–52 (in Russian).

7. Vasiliev S.A., Margolin O.V., Moiseeva T.N., Al-Radi L.S. Recommendations for the diagnosis and treatment of thrombosis in thrombophilia. In: Savchenko V.G., editor. Diagnostic algorithms and protocols for the treatment of diseases of the blood system. Moscow: Praktika; 2018:391–400 (in Russian). ISBN: 978-5-89816-164-4

8. Diener H.C., Connolly S., Ezekowitz M.D., Wallentin L., Reilly P.A., Yang S., Xavier D., Di Pasquale G., Yusuf S. Efficacy and Safety of Dabigatran compared with Warfarin Dabigatran in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol.* 2010; 9(12):1157–1163. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70274-X

9. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W., Breithardt G., Halperin J.L., Hankey G.J., Piccini J.P., Becker R.C., Nessel C.C., Paolini J.F., Berkowitz S.D., Fox K.A., Califf R.M. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(10):883–891. doi: 10.1056/NEJMoa1009638

10. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., Lopes R.D., Hylek E.M., Hanna M., Al-Khalidi H.R., Ansell J., Atar D., Avezum A., Bahit M.C., Diaz R., Easton J.D., Ezekowitz J.A., Flaker G., Garcia D., Geraldes M., Gersh B.J., Golitsyn S., Goto S., Hermosillo A.G., Hohnloser S.H., Horowitz J., Mohan P., Jansky P., Lewis B.S., Lopez-Sendon J.L., Pais P., Parkhomenko A., Verheugt F.W., Zhu J., Wallentin L. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(11):981–992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039

11. McKellar S.H., Abel S., Camp C.L., Suri R.M., Ereth M.H., Schaff H.V. Effectiveness of dabigatran etexilate for thromboprophylaxis of mechanical heart valves. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011; 14(6):1410–1416. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.02.011

12. Gorst-Rasmussen A., Lip G.Y.H., Larsen T.B. Rivaroxaban versus warfarin and dabigatran in atrial fibrillation: comparative effectiveness and safety in Danish routine care. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2016; 25(11):1236–1244. doi: 10.1002/pds.4034

13. Graham D.J., Reichman M.E., Wernecke M., Hsueh Y.H., Izem R., Southworth M.R., Wei Y., Liao J., Goulding M.R. Mott K., Chillarige Y., MaCurdy T.E., Worrall C., Kelman J.A. Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Beneficiaries Treated With Dabigatran or Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA Intern. Med.* 2016; 176(11):1662–1671. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.5954

14. Reilly P.A., van Ryn J., Grottke O., Glund S., Stangier J. Idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran: mode of action, pharmacokinetics and pharmacodynamics, and safety and efficacy in phase 1 subjects. *Am. J. Med.* 2016; 129(11S):S64–S72. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.06.007>

15. Voytsekhovskiy V.V. Peculiarities of carrying out invasive interventions and stopping bleeding in patients getting dabigatran therapy. *Amur Medical Journal* 2018; (4):64–73 (in Russian). doi: 10.22448/AMJ.2018.4.64-73

Информация об авторах:

Валерий Владимирович Войцеховский, д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: voitsehovskij@yandex.ru

Author information:

Valeriy V. Voytsekhovskiy, MD, PhD, DSc (Med.), Associate Professor, Head of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy; e-mail: voitsehovskij@yandex.ru

Поступила 01.02.2021

Принята к печати 15.02.2021

Received February 01, 2021

Accepted February 15, 2021

УДК 614.2(615.8:616-08-071):575.113

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-117-126

ПЕРСПЕКТИВЫ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

М.В.Антонюк^{1,2}, Н.С.Юбицкая¹, Т.А.Гвозденко^{1,2}, С.В.Лебедев²

¹Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73-г

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2

РЕЗЮМЕ. Персонализированный подход с учетом генотипа, индивидуальных особенностей пациента предоставляет широкие возможности для более эффективной профилактики, лечения и реабилитации. В обзоре представлены основные направления развития персонализированной медицины. Обосновывается перспективность развития персонализированной восстановительной медицины, включающей применение немедикаментозных методов. Обсуждаются исследования, свидетельствующие о влиянии физических факторов на геном. Показано, что лечебные эффекты физиотерапевтических факторов генетически детерминированы. Успехи в области физиогенетики обосновывают необходимость разработки и внедрения в практику персонализированных восстановительных технологий.

Ключевые слова: персонализированная восстановительная медицина, физические факторы, геном, профилактика, лечение, реабилитация.

PROSPECTS FOR PERSONALIZED REHABILITATIVE MEDICINE

M.V.Antonyuk^{1,2}, N.S.Yubitskaya¹, T.A.Gvozdenko^{1,2}, S.V.Lebedev²

¹Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation

²Pacific State Medical University, 4 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation

SUMMARY. A personalized approach, taking into account the genotype and individual characteristics of the patient, provides great opportunities for more effective prevention, treatment and rehabilitation. The review is focused on the main directions of personalized medicine. Prospects for the development of personalized rehabilitative medicine, including the use of non-drug methods, are described. Studies showing the influence of physical factors on the genome are discussed. It has been shown that the effects of physiotherapeutic factors are genetically determined. Advances in the field of physiogenetics indicate the need for developing and implementing personalized rehabilitative technologies.

Key words: personalized rehabilitative medicine, physical factors, genome, prevention, treatment, rehabilitation.

Персонализированный подход – мировой тренд здравоохранения, который основывается на результатах оценки его уникальных генетических, геномных, клинических и средовых характеристик. Разработка и внедрение технологий персонализированной медицины регламентированы в Стратегии развития меди-

цинской науки в Российской Федерации до 2025 года и Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации до 2035 года [1, 2]. Базис персонализированной медицины формируют достижения молекулярной медицины, которая бурно развивается во всем мире. В ее задачи входит изучение нормального

Контактная информация

Наталья Сергеевна Юбицкая, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, Россия, г. Владивосток, ул. Русская, 73г. E-mail: natalia.yb@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Natalia S. Yubitskaya, MD, PhD (Med.), Staff Scientist of Laboratory of Rehabilitative Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation. E-mail: natalia.yb@mail.ru

Для цитирования:

Антонюк М.В., Юбицкая Н.С., Гвозденко Т.А., Лебедев С.В. Перспективы персонализированной восстановительной медицины // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып. 79. С. 117–126. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-117-126

For citation:

Antonyuk M.V., Yubitskaya N.S., Gvozdenko T.A., Lebedev S.V. Prospects for personalized rehabilitative medicine. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (79):117–126 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-117-126

состояния человека и патологического процесса с точки зрения работы генов, функционирования белков-посредников, отвечающих за доставку информации к различным органам и системам организма, взаимодействия клеток между собой.

Решающим шагом в создании основ персонализированной медицины явилось открытие генома человека, идентификация аллельных вариантов (полиморфизмов) генов, определяющих уникальное генетическое своеобразие каждого человека, и детерминирующих его предрасположенность к различным заболеваниям. Имеющиеся генетические особенности или детерминанты, которые не меняются в течение жизни, обуславливают его предрасположенность к тому или иному заболеванию. Задолго до полной расшифровки генома человека были установлены генетические маркеры (мутантные гены) и генетическая изменчивость локуса (полиморфизм) для более чем 25 мультифакториальных неинфекционных заболеваний, таких как гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, бронхиальная астма, остеопороз и др. [3, 4]. Наибольшее число работ по определению персонализированных геномных характеристик связано с онкологией [5, 6].

С начала XXI века персонализированная медицина начала бурно развиваться, прежде всего, в направлении персонализации фармакотерапии [7, 8]. Одной из мотиваций развития фармакогенетики явился поиск причин неэффективности фармакотерапии по данным разных авторов для 30-60% пациентов с высокой частотой возникновения побочных эффектов [9]. Сегодня доказано, что на эффективность и безопасность фармакотерапии влияет носительство конкретных генетических маркеров [10–13]. Наибольшее клиническое значение имеют полиморфизмы генов, контролирующих синтез и работу ферментов биотрансформации лекарственных средств, а также транспортных белков-переносчиков, участвующих в процессах всасывания, распределения и выведения лекарственных средств. Активно изучается генетический полиморфизм ферментов биотрансформации I, II фазы – цитохром P450 (CYP), глюкуронилтрансфераза (UGT) и др., и транспортеров лекарственных средств (ABCB1, SLCO1B1 и др.), белковых компонентов рецепторов и транспортных каналов на клеточной мембране [11, 14, 15]. Установлены зависимости индивидуальной чувствительности пациентов к фармакотерапии от полиморфизма генов для ряда лекарственных средств – ингибиторов протонной помпы, антикоагулянтов, ангинальных, гипотензивных, бронхолитических препаратов [16–19]. Информацию о связи «ген–лекарственная реакция» включают в специальные фармакогеномные базы данных, которые могут быть использованы при разработке лекарств и назначении медикаментозной терапии [20–23].

Основным постулатом персонализированной медицины является положение о том, что для каждой бо-

лезни и каждого патологического проявления организма имеется молекулярно-генетическая мишень, которую можно использовать как для диагностики заболевания, так и для лекарственного воздействия. Главная цель персонализированной медицины – оптимизировать и персонализировать профилактику и лечение, избежать нежелательных побочных эффектов через выявление индивидуальных особенностей организма. Лечебные препараты при персонализированной медицине являются представителями таргетной терапии (target – цель), которые действуют точно.

Сегодня концепция персонализированной медицины включает следующие направления [24, 25]:

- предсказание на основе геномных данных вероятности возникновения того или иного заболевания с последующей разработкой профилактической индивидуальной схемы [26, 27];
- переход от традиционной клинической к персонализированной диагностике заболевания с учетом индивидуальных показателей пациента, в т.ч. биомаркеров различной молекулярной природы, с последующим сохранением биоматериала в течение всей его жизни [28, 29];
- выбор тактики лечения с учетом индивидуальных показателей пациентов, в т.ч. мониторинг лечения посредством биомаркеров, так называемая тераностика [30, 31];
- фармакологические аспекты, включающие индивидуальный подбор лекарственных средств путем сочетания геномных предсказаний и терапевтического лекарственного мониторинга [32, 33].

Персонализация в лечении не должна ограничиваться только лекарственной терапией, необходимо учитывать возможности применения и нелекарственных, в частности, физических методов лечения. Физиотерапевтические методы доказали свою эффективность и являются основой восстановительной медицины и реабилитации. Установлено, что ответная реакция организма на воздействие физических факторов и лечебные эффекты в популяции пациентов формируется по трем различным вариантам [34]. В наиболее многочисленной когорте (60-70% пациентов) происходит последовательное динамичное улучшение клинико-функциональных показателей после каждой последующей процедуры. В этой когорте пациентов ухудшения состояния на фоне проводимой немедикаментозной терапии не бывает. В другой когорте (20-30% пациентов) в течение первых процедур наблюдается стабильное состояние («плато») или ухудшение клинико-функциональных показателей с последующей положительной динамикой после 3-5 процедур. В третьей когорте (до 10% пациентов) происходит немонотонное изменение (прирост и снижение) клинико-функциональных показателей после каждой процедуры в течение первых 3-5 процедур курса с последующей положительной динамикой. Тип ответной реакции зависит от ряда факторов, среди ко-

торых большое значение имеют фенотипические особенности.

Лечебно-профилактический эффект физиотерапевтических факторов может снижаться при синтропии (наличие двух и более связанных между собой заболеваний). Так, при коморбидном течении хронического холецистита и метаболического синдрома эффективность санаторно-курортного лечения снижается на 16% [35]. Клиническая эффективность стандартного санаторно-курортного комплекса у больных бронхиальной астмой и ожирением снижается на 11,8% [36]. Учитывая, что фенотип формируется на основе генотипа, закономерным является вопрос персонализации восстановительного лечения, учитывающего индивидуальные характеристики пациента. Однако количество публикаций, освещающих роль полиморфизма генов в формировании эффектов лечебных физических факторов и их влиянии на геном человека, весьма ограничено.

По мнению Г.Н.Пономаренко, В.С.Улащик [34] физические факторы можно рассматривать как перспективный инструмент воздействия на молекулярно-генетическом уровне. Клетка, как основополагающая структура, первой воспринимает внешнее воздействие, в том числе физиотерапевтическое [34]. С этих позиций изучение отклика клеточных и субклеточных структур на физиотерапевтическое воздействие является актуальным и обоснованным направлением фундаментальных исследований в области восстановительной медицины. Проблеме генетической детерминации индивидуальной чувствительности больных к лечебным физическим факторам посвящен ряд исследований, выполненных на кафедре курортологии и физиотерапии Военно-медицинской академии имени С.М.Кирова. Выполненные работы заложили основы физиогенетики – раздела физиотерапии, изучающего индивидуальную чувствительность больных к лечебным физическим факторам, закономерности их влияния на функциональные свойства генома (экспрессию, нестабильность, межгенные взаимодействия и др.) и связанные с ним различные звенья патогенеза заболевания [37].

Разрабатывая персонализированный подход к лазеротерапии при сердечно-сосудистых заболеваниях, О.Б.Крысюк и соавт. [38] выявили различные детерминанты эффективности низкоинтенсивного лазерного излучения у кардиологических больных. При этом состав детерминант эффективности у кардиологических больных при наличии сочетанной патологии зависел от основного заболевания. Доказано, что наиболее выраженные лечебные эффекты низкоинтенсивного лазерного излучения при изолированных и сочетанных формах гипертонической болезни обусловлены монозиготным D/D-полиморфизмом/гена ангиотензин-превращающего фермента; при изолированных и сочетанных формах ишемической болезни сердца – монозиготным Glu/Glu-полиморфизмом гена эндоте-

лиальной синтазы оксида азота; при гипертонической болезни в сочетании с метаболическим синдромом – монозиготным 0/0-полиморфизмом гена рецептора брадикинина II типа; при гипертонической болезни в сочетании с ишемической болезнью сердца – монозиготным T/T-полиморфизмом гена ангиотензиногена. Авторами разработаны математические модели прогноза эффективности низкоинтенсивной лазеротерапии кардиологических больных. Основу прогнозных моделей составили фенотипические и генетические детерминанты эффективности лазеротерапии – факторы, характеризующие клинический, метаболический и гемодинамический статус кардиологического пациента, а также полиморфизм генов, определяющих патогенез сердечно-сосудистой патологии. Разработанные математические модели дают возможность избирательно назначать лазеротерапию тем пациентам, у которых имеется достоверно высокий прогноз эффективности данного лечения. Предложена концепция персонализированной лазеротерапии у кардиологических больных, основанная на представлении о том, что эффективность лазеротерапии определяет гетерогенная совокупность показателей geno- и фенотипа пациента – детерминант эффективности [38].

В настоящее время с помощью лазерного излучения изучают геном человека и даже говорят о возможности его контроля при применении лазера и нанотехнологий [39]. Однако механизмы активации генетических структур остаются неясными. В работах Г.Е.Брилль и соавт., выполненных в разные годы [40–43], в эксперименте изучено влияние инфракрасного лазера на генетический аппарат клетки. Установлено, что облучение животных инфракрасным лазером влияет на содержание депротейдизированной ДНК, а также общего уровня РНК в клетках тимуса, селезенки и лимфатических узлов [40]. В более поздних работах изучалось влияние линейно-поляризованного лазерного излучения красной области спектра ($\lambda=660$ нм, 1 Дж/см²) на процесс дегидратационной самоорганизации коровых гистонов H2A и H2B, формирующих нуклеосому. Гистоны – белки, входящие в состав хроматина, которые выполняют в ядре две основные функции: участвуют в упаковке нитей ДНК и осуществляют эпигенетическую регуляцию процессов транскрипции, репликации и репарации. Механизмы самоорганизации гистоновых белков и влияние физических факторов на этот процесс изучены недостаточно. В проведенных исследованиях показано, что лазерное излучение красного диапазона спектра оказывает влияние на структурообразование гистонов. При этом существует дифференциальная чувствительность различных классов гистонов к лазерному воздействию. По мнению авторов, изменения структуры и функции гистонов являются результатом структурных перестроек водного матрикса [41–43].

Проведены исследования возможности персонификации применения ультрафиолетового излучения – наиболее распространенного постоянно действующего

природного физического фактора. Благодаря своим лечебным свойствам метод ультрафиолетового облучения нашел широкое применение. Известно также, что ультрафиолетовое излучение может влиять на геном человека, легко повреждая структуры ДНК. Это может приводить к возникновению опасных мутаций даже далеко от места «контакта» [44]. Поэтому требуется обоснованный подбор терапевтических доз, которые вызывают максимальные положительные сдвиги в организме в сторону саногенеза. В исследовании Г.Н.Понмаренко и соавт. [45] определялись генетические детерминанты эффективности средневолнового ультрафиолетового облучения больных псориазом. Установлено, что терапевтический эффект ультрафиолетовой фототерапии больных псориазом реализуется посредством р53-зависимых механизмов программируемой клеточной гибели. Ген р53 характеризуется полиморфизмом Arg/Pro в кодоне 72, аллели которого имеют различную функциональную активность. По мнению авторов, присутствие у больных псориазом аргининового варианта белка р53 способствует более интенсивной индукции программируемой клеточной гибели под действием ультрафиолетовых лучей, в первую очередь клеток Лангерганса и Т-лимфоцитов в области псориазических высыпаний. Авторы показали, что наличие у пациента пролинового аллеля снижает терапевтический эффект ультрафиолетового облучения.

Интересны работы, освещающие роль генов в реализации лечебных эффектов климатотерапии. Показано, что эффективность климатотерапии зависит от полиморфизма изучаемых генов и максимальна у больных с GG-полиморфизмом гена Ca²⁺-АТФазы, GT-полиморфизмом гена фосфоламбана, ArgGly-полиморфизмом гена beta1-адренорецептора и 19/19-полиморфизмом гена инсулиноподобного фактора роста 1-го типа. Выявлено аддитивное взаимодействие генов Ca²⁺-АТФазы и beta1-адренорецептора в формировании кардиотонического эффекта климатотерапии [46].

Дискутируется генотоксический эффект, опосредованный внутривенными инфузиями озонированного физиологического раствора. Продемонстрировано индуцируемое озонотерапией обратимое одностороннее повреждение ДНК в лейкоцитах человека *in vitro*, опосредованное формированием H₂O₂ [47]. В работах О.Ю.Кытиковой и соавт. показано, что с помощью медицинского озона можно управлять генотоксическим эффектом окислительного стресса у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [48]. Исследуя 8-ОНдГ как маркер окислительной модификации ДНК у пациентов с ХОБЛ зрелого, пожилого и старческого возраста авторы убедительно продемонстрировали возраст-зависимое оксидативное повреждение ДНК при ХОБЛ [49]. При изучении действия медицинского озона в условиях *in vitro* и *in vivo* в различных режимах дозирования у лиц старших воз-

растных групп доказано, что пролонгированный курс внутривенных инфузий озонированного физиологического раствора в низких концентрациях позволяет предотвращать окислительное повреждение геномного аппарата клетки, вызванное хроническим воспалением у пациентов с ХОБЛ [50, 51]. Результаты исследования подтверждают целесообразность персонализации в выборе физиотерапевтических методов.

Необходимость дальнейшего развития персонализированной восстановительной медицины очевидна. Это помогает избежать неэффективных методов воздействия или его осложнений. Однако разработка персонализированных восстановительных технологий и внедрение в практику сопряжено с большими трудностями (организационными, экономическими, кадровыми). К тому же ученые, занимающиеся этой проблемой, подчеркивают, что выявленные генетические предикторы эффективности физических факторов нельзя признать окончательными при оценке эффекта взаимодействия двух и более генов. Персонализированная физиотерапия может рассматриваться шире, чем предсказание эффекта лечения, основанное на генетическом анализе. Для усиления персонализированных подходов, как отмечают специалисты, необходимо в клинических рекомендациях расширять разделы по выбору лечения с учетом возрастных, гендерных аспектов, коморбидности, функциональных, метаболических детерминант эффективности [52].

Заключение

Разработка персонализированных подходов восстановительного лечения с использованием физиотерапевтических методов находится в начале пути своего развития. Успехом являются доказательства генетической детерминированности лечебных эффектов физиотерапевтических факторов, а также непосредственного влияния физических факторов на геном клеток. Знание профильных биомаркеров позволяет принимать решение о назначении лечебных физических факторов и прогнозировать лечебный эффект, исходя из индивидуального профиля генной экспрессии пациента. Концепция дальнейшего становления персонализированной восстановительной медицины предполагает взаимосвязь между диагностикой заболевания с учетом генетических и фенотипических характеристик пациента и выбором тактики лечения, включающей клинко-генеалогический анализ и определение профильных биомаркеров не только для коррекции лекарственной терапии, но и для проведения адекватных генотипу лечебно-профилактических мероприятий. Несмотря на то, что на персонализированную медицину возлагаются большие надежды, а исследования показывают обнадеживающие результаты в профилактике и лечении ряда хронических заболеваний, существует еще много нерешенных проблем. Реализация идей персонализированной восстановительной медицины требует скоординированного усилия специалистов и

заинтересованных сторон в области здравоохранения.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Указ Президента Российской Федерации от 06.06.2019 г. №254 «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года». URL: <https://clck.ru/SKi9>
2. Указ Президента Российской Федерации от 01.12.2016 г. №642 «О Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации». URL: <https://clck.ru/SKiCV>
3. Brunette C.A., Miller S.J., Majahalme N., Hau C., MacMullen L., Advani S., Ludin S.A., Zimolzak A.J., Vassy J.L. Pragmatic Trials in Genomic Medicine: The Integrating Pharmacogenetics In Clinical Care (I-PICC) Study // Clin. Transl. Sci. 2020. Vol.13, Iss.2. P.381–390. <https://doi.org/10.1111/cts.12723>
4. Раскина К.В., Мартынова Е.Ю., Перфильев А.В., Сычев Д.А., Шуев Г.Н., Фатхутдинов И.Р., Мусиенко С.В., Никогосов Д.А., Жегулина И.О., Бавыкина Л.Г., Потешкин Ю.Е. От персонализированной к точной медицине // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017. Т.13, №1. С.69–79. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-69-79>
5. Бурденный А.М., Лукина С.С., Заварыкина Т.М., Пронина И.В., Бреннер П.К., Капралова М.А., Аткарская М.В., Филиппова Е.А., Иванова Н.А., Круглова М.П., Белова М.В., Бахрушина Е.О., Брага Э.А., Логинов В.И. Фармакогенетика лекарственных веществ при раке молочной железы и новые возможности улучшения их биодоступности // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2019. Т.63, №4. С.137–150. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2019.04.137-150>
6. Боброва О.П., Дыхно Ю.А., Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Зырянов С.К. Фармакокинетические и фармакогенетические аспекты персонализированной анальгетической терапии фентанилом ТТС в онкологии // Сибирский онкологический журнал. 2018. Т.17, №3. С.94–100. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2018-17-3-94-100>
7. Krebs K., Milani L. Translating pharmacogenomics into clinical decisions: do not let the perfect be the enemy of the good // Human Genomics. 2019. Vol.13. Article number 39. <https://doi.org/10.1186/s40246-019-0229-z>
8. Relling M.V., Evans W.E. Pharmacogenomics in the clinic // Nature. 2015. Vol.526, №7573. P.343–350. <https://doi.org/10.1038/nature15817>
9. Горбат Т.В., Нечесова Т.А., Ливенцева М.М., Коробко И.Ю. Артериальная гипертензия и гипомагния: патогенетические возможности эффективного контроля артериального давления // Лечебное дело. 2015. №1(41). С.7–10.
10. Насырова Р.Ф., Сивакова Н.А., Иващенко Д.В., Сосин Д.Н., Ершов Е.Е., Сосина К.А., Ахметова Л.Ш., Воликова О.В., Бейбалалева Т.З., Незнанов Н.Г. Фармакогенетика антипсихотик-индуцированных метаболических нарушений: актуальное состояние проблемы // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева. 2016. №3. С.67–80. URL: https://www.bekhterevreview.com/jour/article/view/33?locale=ru_RU#
11. Хохлов Л.К., Лукьянов Н.Е. Фармакогенетика антидепрессантов: от генетических находок к предсказательным стратегиям // Acta Biomedica Scientifica. 2019. Т.4, №2. С.33–43. <https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.2.5>
12. Davis M.E. Glioblastoma: Overview of Disease and Treatment // Clin. J. Oncol. Nurs. 2016. Vol.20, №5. P.2–8. doi: 10.1188/16.CJON.S1.2-8
13. Weinshilboum R.M., Wang L. Pharmacogenomics: Precision Medicine and Drug Response // Mayo Clin. Proc. 2017. Vol.92, №11. P.1711–1722. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.09.001
14. Zhou Y., Ingelman-Sundberg M., Lauschke V.M. Worldwide distribution of cytochrome P450 alleles: a meta-analysis of population-scale sequencing projects // Clin. Pharmacol. Ther. 2017. Vol.102, №4. P.688–700. doi: 10.1002/cpt.690
15. Xie Q., Xiang Q., Mu G., Ma L., Chen S., Zhou S., Hu K., Zhang Z., Cui Y., Jiang J. Effect of ABCB1 Genotypes on the Pharmacokinetics and Clinical Outcomes of New Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis // Curr. Pharm. Des. 2018. Vol.24, №30. P.3558–3565. doi: 10.2174/1381612824666181018153641
16. Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Пинелис В.Г., Тюменцева Е.С. Фармакогенетика и индивидуализированный подход к терапии бронхиальной астмы // Бюллетень сибирской медицины. 2017. Т.16, №2. С.20–31. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-2-20-31>
17. Кропачева Е.С. Фармакогенетика антитромботических препаратов: современное состояние проблемы // Атеротромбоз. 2018. №2. С.115–129. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-115-129>
18. Леонова М.В. Новые данные по фармакогенетике в развитии артериальной гипертензии и влиянию на эффективность амлодипина // Фармакогенетика и фармакогеномика. 2018. №1. С.4–8. <https://doi.org/10.24411/2588->

0527-2018-10001

19. Raymond J., Imbert L., Cousin T., Duflo T., Varin, R., Wils J., Lamoureux F. Pharmacogenetics of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review // *J. Pers. Med.* 2021. Vol.11, №1. Article number 37. <https://doi.org/10.3390/jpm11010037>

20. van der Wouden C.H., Cambon-Thomsen A., Cecchin E., Cheung K.C., Dávila-Fajardo C.L., Deneer V.H., Dolžan V., Ingelman-Sundberg M., Jönsson S., Karlsson M. O, Kriek M., Mitropoulou C., Patrinos G.P., Pirmohamed M., Samwald M., Schaeffeler E., Schwab M., Steinberger D., Stingl J., Sunder-Plassmann G., Toffoli G., Turner R. M., van Rhenen M. H., Swen J.J., Guchelaar H-J. Implementing pharmacogenomics in Europe: design and implementation strategy of the ubiquitous pharmacogenomics consortium // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2017. Vol.101, №3. P.341–358. doi: 10.1002/cpt.602

21. Богуш Н.В. Персонализированная медицина в России: современное состояние и основные направления развития // *Инновации в здоровье нации: сборник материалов VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, 2018. С.41–45.*

22. Докукина Т.В., Гилеп А.А., Голубева Т.С., Махров М.В., Гайдукевич И.В. Совершенствование фармакогенетического тестирования с целью персонализации терапии – доктрина мирового развития здравоохранения // *Медицинские Новости.* 2017. №5. С.45–49.

23. Белушкина Н.Н., Чемезов А.С., Пальцев М.А. Генетические исследования мультифакториальных заболеваний в концепции персонализированной медицины // *Профилактическая медицина.* 2019. Т.22, №3. С.26–30. <https://doi.org/10.17116/profmed20192203126>

24. Дедов И.И. Персонализированная медицина // *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2019. Т.74, №1. С.61–70. <https://doi.org/10.15690/vramn1108>

25. Personalized Medicine Coalition (PMC). URL: <http://www.personalizedmedicinecoalition.org>

26. Patrinos G.P., Mitropoulou C. Measuring the value of pharmacogenomics evidence // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2017. Vol.102, №5. P.739–741. <https://doi.org/10.1002/cpt.743>

27. Scudellari M. Genomics contest underscores challenges of personalized medicine // *Nat. Med.* 2012. Vol.18, №3. Article number 326. <https://doi.org/10.1038/nm0312-326>

28. Volpi S., Bult C.J., Chisholm R.L., Deverka P.A., Ginsburg G.S., Jacob H.J., Kasapi M., McLeod H.L., Roden D.M., Williams M.S., Green E.D., Rodriguez L.L., Aronson S., Cavallari L.H., Denny J.C., Dressler L.G., Johnson J.A., Klein T. E., Leeder J. S., Piquette-Miller M., Perera M., Rasmussen-Torvik L.J., Rehm H.L., Ritchie M.D., Skaar T.C., Wagle N., Weinshilboum R., Weitzel K.W., Wildin R., Wilson J., Manolio T.A., Relling M.V. Research directions in the clinical implementation of pharmacogenomics: an overview of US programs and projects // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2018. Vol.103, №5. P.778–86. <https://doi.org/10.1002/cpt.1048>

29. Hoggatt J. Personalized medicine – trends in molecular diagnostics: exponential growth expected in the next ten years // *Mol. Diagn. Ther.* 2011. Vol.15, №1. P.53–55. <https://doi.org/10.2165/11534880-000000000-00000>

30. Chiari-Andréo B.G., Abuçafy M.P., Manaia E.B., da Silva B.L., Rissi N.C., Oshiro-Júnior J.A., Chiavacci L. A. Drug Delivery Using Theranostics: An Overview of its Use, Advantages and Safety Assessment // *Current Nanoscience.* 2020. Vol.16, №1. P.3–14. <https://doi.org/10.2174/1573413715666190618162321>

31. Hodgson D.R., Wellings R., Harbron C. Practical perspectives of personalized health care in oncology // *N. Biotechnol.* 2012. Vol.2, №6. P.656–664. <https://doi.org/10.1016/j.nbt.2012.03.001>

32. Letai A. Functional precision cancer medicine – moving beyond pure genomics // *Nat. Med.* 2017. Vol.23, №9. P.1028–1035. <https://doi.org/10.1038/nm.4389>

33. Wu J., Izpisua Belmonte J.C. Stem cells: a renaissance in human biology research // *Cell.* 2016. Vol.165, №7. P.1572–1585. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.043>

34. Пономаренко Г.Н., Улащик В.С. Физиотерапия: молекулярные основы. СПб, 2014. 288 с.

35. Антонюк М.В., Гвозденко Т.А., Юбицкая Н.С., Шатилов И.Н. Санаторно-курортное лечение больных хроническим холециститом в сочетании с метаболическим синдромом // *Курортная медицина.* 2016. №3. С. 40–45.

36. Царева У.В., Демеев Я.А., Скачков О.А., Швердина Е.А. Лечение больных бронхиальной астмой, ассоциированной с ожирением в условиях санатория «Океанский» // *Военно-медицинский журнал.* 2015. Т.336, №6. С.25–29.

37. Пономаренко Г.Н. Актуальные вопросы физиотерапии: Избранные лекции. СПб, 2010. 238 с.

38. Крысюк О.Б., Обрезан А.Г., Пономаренко Г.Н. Проблемы персонализированной медицины в клинике внутренних болезней // *Вестник Санкт-Петербургского университета.* 2006. Сер.11, №1. С.16–22.

39. Steube A., Schenk T., Tretyakov A., Saluz H. High-intensity UV laser ChIP-seq for the study of protein-DNA interactions in living cells // *Nat. Commun.* 2017. Vol.8, №1. Article number 1303. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01251-7>

40. Брилли Г.Е., Бугаева И.О. Изменение содержания депротенизированной ДНК и уровня РНК в клетках лимфоидных органов при облучении животных инфракрасным лазером // *Лазерная медицина.* 2005. Т.9, №3. С.48–

52.

41. Брилли Г. Е., Егорова А. В., Бугаева И. О., Ушакова О. В., Матюшкина О. Л. Различная реакция коровых гистонов H2A и H2B на воздействие красного лазера // Саратовский научно-медицинский журнал. 2017. Т.13, №3. С.469–472.

42. Брилли Г.Е., Егорова А.В., Дубовицкий В.А., Власкин С.В. Гистоны – возможные триггеры влияния электромагнитных излучений на клеточный геном // Материалы XXXVIII международной научно-практической конференции «Применение лазеров в медицине и биологии». Ялта, 2012. С.97–98.

43. Брилли Г.Е., Егорова А.В., Бугаева И.О., Постнов Д.Э. Лазерное излучение красной области спектра влияет на процесс структурообразования коровых гистонов // Лазерная медицина. 2013. Т.17, №3. С.23–27.

44. Müller S., Fritz Y., Wagenknecht H.A. Control of Energy Transfer Between Pyrene and Perylene Nucleosides by the Sequence of DNA-Templated Supramolecular Assemblies // Chemistry Open. 2020. Vol.9, №4. P.389–392. <https://doi.org/10.1002/open.201900346>

45. Хайрутдинов В.Р., Пилюгин П.В., Пономаренко Г.Н., Самцов А.В., Имянитов Е.Н. Генетические детерминанты эффективности средневолнового ультрафиолетового облучения больных псориазом // Вопросы курортологии и лечебной физической культуры. 2010. №6. С.3–5.

46. Ковлен Д.В., Тишакова А.Ю., Готов О.С., Москаленко М.В., Демин Г.С., Бицадзе А.Н., Чернышев А.В., Братова Н.М., Иващенко Т.Э., Обрезан А.Г., Пономаренко Г.Н. Генетические детерминанты эффективности климатотерапии больных с хронической сердечной недостаточностью // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2007. Т.143, №1. С.32–37.

47. Lee T.H., Kang T.H. DNA Oxidation and Excision Repair Pathways // Int. J. Mol. Sci. 2019. Vol. 20, №23. Article number 6092. <https://doi.org/10.3390/ijms20236092>

48. Кытикова, О.Ю., Гвозденко Т.А. К вопросу о генетической токсичности биоокислительной терапии // Образование и наука: современное состояние и перспективы развития: сб. науч. трудов по материалам междунар. науч.-практ. конференции. Тамбов, 2015. Т.3. С.37–39. ISBN: 978-5-9907209-6-1

49. Кытикова О.Ю., Гвозденко Т.А., Виткина Т.И., Новгородцев А.Д. Генотоксический эффект окислительного стресса у больных хронической обструктивной болезнью легких старшего возраста // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2015. №56. С.46–49.

50. Кытикова О.Ю., Новгородцев А.Д., Гвозденко Т.А. Патофизиологические мишени озонотерапии в геронтологии и гериатрии. Владивосток: Дальнаука, 2016. 223 с.

51. Кытикова О.Ю., Гвозденко Т.А. Уровень оксидативного повреждения ДНК как маркер безопасности озонотерапии // Теоретические и прикладные аспекты современной науки: материалы VIII междунар. науч.-практ. конференции. Белгород, 2015. №8-1. С.118–120.

52. Гвозденко Т.А., Антонюк М.В., Виткина Т.И., Кытикова О.Ю., Юренко А.В. Дифференцированное применение озонотерапии в восстановительном лечении больных хронической обструктивной болезнью легких. Медицинская технология. Владивосток, 2016. 16 с.

REFERENCES

1. Decree of the President of the Russian Federation dated 06.06.2019 No.254 "On the Strategy for the Development of Healthcare in the Russian Federation for the Period until 2025" (in Russian). Available at: <https://clck.ru/SKi9e>

2. Decree of the President of the Russian Federation dated 01.12.2016 No.642 "On the Strategy of Scientific and Technological Development of the Russian Federation" (in Russian). Available at: <https://clck.ru/SKiCV>

3. Brunette C.A., Miller S.J., Majahalme N., Hau C., MacMullen L., Advani S., Ludin S.A., Zimolzak A.J., Vassy J.L. Pragmatic Trials in Genomic Medicine: The Integrating Pharmacogenetics In Clinical Care (I-PICC) Study. *Clin. Transl. Sci.* 2020; 13(2):381–390. <https://doi.org/10.1111/cts.12723>

4. Raskina K.V., Martynova E.Ju., Perfilyev A.V., Sychev D.A., Shuev G.N., Fathutdinov I.R., Musienko S.V., Nikogosov D.A., Zhegulina I.O., Bavykina L.G., Poteshkin Y.E. From personalized to precision medicine. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017; 13(1):69–79 (in Russian). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-69-79>

5. Burdenny A.M., Lukina S.S., Zavarykina T.M., Pronina I.V., Brenner P.K., Kapralova M.A., Atkarskaya M.V., Filippova E.A., Ivanova N.A., Kruglova M.P., Belova M.V., Bahrushina E.O., Braga E.A., Loginov V.I. Pharmacogenetics of drugs in breast cancer and new approaches for improvement of their bioavailability. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya = Pathological Physiology and Experimental Therapy* 2019; 63(4):137–150. (in Russian). <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2019.04.137-150>

6. Bobrova O.P., Dyhno Y.A., Shnyder N.A., Petrova M.M., Zyryanov S.K. Pharmacokinetic and pharmacogenetic aspects of personalized analgetic therapy with fentanil TTS in clinical oncology. *Siberian journal of oncology* 2018;17(3):94–100. (in Russian). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2018-17-3-94-1000>

7. Krebs K., Milani L. Translating pharmacogenomics into clinical decisions: do not let the perfect be the enemy of the good. *Human Genomics* 2019; 13:39. <https://doi.org/10.1186/s40246-019-0229-z>

8. Relling M.V, Evans W.E. Pharmacogenomics in the clinic. *Nature* 2015; 526(7573):343–350. doi: 10.1038/nature15817
9. Gorbat T.V., Nechesova T.A., Liventseva M.M., Korobko I.Yu. Arterial hypertension and hypomagnesemia: pathogenetic possibilities of effective blood pressure control. *Lechebnoe delo* 2015; (1):7–10 (in Russian).
10. Nasyrova R.F., Sivakova N.A., Ivashchenko D.V., Sosin D.N., Ershov E.E., Sosina K.A., Akhmetova L.S., Volikova O.V., Beybalayeva T.Z., Neznanov N.G. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced metabolic disturbances: state-of-the-art. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology* 2016; (3):67–80. (in Russian).
11. Khokhlov L.K., Lukyanov N.E. Pharmacogenetics of antidepressants: from genetic findings to predictive strategies. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)* 2019; 4(2):33–43 (in Russian) <https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.2.5>
12. Davis M.E. Glioblastoma: Overview of Disease and Treatment. *Clin. J. Oncol. Nurs.* 2016; 20 (5 Suppl.):S2–8. doi: 10.1188/16.CJON.S1.2-8
13. Weinshilboum R.M., Wang L. Pharmacogenomics: Precision Medicine and Drug Response. *Mayo Clin. Proc.* 2017; 92(11):1711–1722. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.09.001
14. Zhou Y., Ingelman-Sundberg M., Lauschke VM. Worldwide distribution of cytochrome P450 alleles: a meta-analysis of population-scale sequencing projects. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2017; 102(4):688–700. doi: 10.1002/cpt.690
15. Xie Q., Xiang Q., Mu G., Ma L., Chen S, Zhou S., Hu K, Zhang Z, Cui Y., Jiang J. Effect of ABCB1 Genotypes on the Pharmacokinetics and Clinical Outcomes of New Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr. Pharm. Des.* 2018; 24(30):3558–3565. doi: 10.2174/1381612824666181018153641
16. Balabolkin I.I., Bulgakova V.A., Pinelis V.G., Tyumentseva E.S. Pharmacogenetics and individualized approach to the therapy of bronchial asthma. *Bulletin of Siberian Medicine* 2017; 16(2):20–31 (in Russian). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-2-20-31>
17. Kropacheva E.S. Pharmacogenetics of antithrombotic drugs: status update on the problem. *Aterotromboz = Atherothrombosis* 2018; (2):115–129 (in Russian). <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-115-129>
18. Leonova M.V. New data on pharmacogenetics in development of arterial hypertension and effectiveness of amlodipine. *Farmakogenetika i farmakogenomika* 2018; (1):4–8. (in Russian). <https://doi.org/10.24411/2588-0527-2018-10001>
19. Raymond J., Imbert L., Cousin T., Duflo T., Varin, R., Wils J., Lamoureux F. Pharmacogenetics of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review. *J. Pers. Med.* 2021; 11(1):37. <https://doi.org/10.3390/jpm11010037>
20. van der Wouden C.H., Cambon-Thomsen A., Cecchin E., Cheung K.C., Dávila-Fajardo C.L., Deneer V.H., Dolžan V., Ingelman-Sundberg M., Jönsson S., Karlsson M. O, Kriek M., Mitropoulou C., Patrinos G.P., Pirmohamed M., Samwald M., Schaeffeler E., Schwab M., Steinberger D., Stingl J., Sunder-Plassmann G., Toffoli G., Turner R. M., van Rhenen M. H., Swen J.J., Guchelaar H-J. Implementing pharmacogenomics in Europe: design and implementation strategy of the ubiquitous pharmacogenomics consortium. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2017; 101(3):341–58. doi: 10.1002/cpt.602
21. Bogush N.V. Personalized medicine in Russia: current state and main directions of development. In: Innovations in the health of the nation: Proceedings of the VI All-Russian Scientific and Practical Conference. St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University; 2018: 41–45 (in Russian).
22. Dokukina T.V., Gilep A.A., Golubeva T.S., Makhrov M.V., Haidukevich I.V. The development of pharmacogenetic testing to personalize therapy – global health development doctrine. *Meditsinskie novosti* 2017; (5):45–49 (in Russian).
23. Belushkina N.N., Chemezov A.S., Paltsev M.A. Genetic studies of multifactorial diseases in the concept of personalized medicine. *The Russian Journal of Preventive Medicine* 2019; 22(3):26–30 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/profmed20192203126>
24. Dedov I.I. Personalized Medicine. *Annals of the Russian academy of medical sciences* 2019; 74(1):61–70. doi: 10.15690/vramn1108
25. Personalized Medicine Coalition (PMC). Available at: <http://www.personalizedmedicinecoalition.org>
26. Patrinos G.P., Mitropoulou C. Measuring the value of pharmacogenomics evidence. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2017; 102(5):739–741. <https://doi.org/10.1002/cpt.743>
27. Scudellari M. Genomics contest underscores challenges of personalized medicine. *Nat. Med.* 2012; 18(3):326. <https://doi.org/10.1038/nm0312-326>
28. Volpi S., Bult C.J., Chisholm R.L., Deverka P.A., Ginsburg G.S., Jacob H.J., Kasapi M., McLeod H.L., Roden D.M., Williams M.S., Green E.D., Rodriguez L.L., Aronson S., Cavallari L.H., Denny J.C., Dressler L.G., Johnson J.A., Klein T. E., Leeder J. S., Piquette-Miller M., Perera M., Rasmussen-Torvik L.J., Rehm H.L., Ritchie M.D., Skaar T.C., Wagle N., Weinshilboum R., Weitzel K.W., Wildin R., Wilson J., Manolio T.A., Relling M.V. Research directions in the clinical implementation of pharmacogenomics: an overview of US programs and projects. *Clin. Pharmacol Ther.* 2018; 103(5):778–786. <https://doi.org/10.1002/cpt.1048>
29. Hoggatt J. Personalized medicine – trends in molecular diagnostics: exponential growth expected in the next ten years. *Mol. Diagn. Ther.* 2011; 15(1):53–55. <https://doi.org/10.2165/11534880-000000000-00000>
30. Chiari-Andréo B.G., Abuçafy M.P., Manaia E.B., da Silva B.L., Rissi N.C., Oshiro-Júnior J.A., Chiavacci L.A.

Drug Delivery Using Theranostics: An Overview of its Use, Advantages and Safety Assessment. *Current Nanoscience* 2020; 16(1):3–14. <https://doi.org/10.2174/1573413715666190618162321>

31. Hodgson D.R., Wellings R., Harbron C. Practical perspectives of personalized health care in oncology. *N. Biotechnol.* 2012; 29(6):656–664. <https://doi.org/10.1016/j.nbt.2012.03.001>

32. Letai A. Functional precision cancer medicine—moving beyond pure genomics. *Nat. Med.* 2017; 23(9):1028–1035. <https://doi.org/10.1038/nm.4389>

33. Wu J., Izpisua Belmonte J.C. Stem cells: a renaissance in human biology research. *Cell* 2016; 165(7): 1572–1585. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.043>

34. Ponomarenko G.N., Ulashchik B.C. *Physiotherapy: Molecular Basics*. St. Petersburg; 2014 (in Russian).

35. Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A., Yubitskaya N.S., Shatilov I.N. Sanatorium-resort treatment of patients with chronic cholecystitis in combination with metabolic syndrome. *Kurortnaya meditsina* 2016; (3):40–45 (in Russian).

36. Tsareva U.V., Demeev Ya.A., Skachkov O.A., Sheverdina E.A. Treatment of patients with bronchial asthma associated with obesity in a health resort "Okeanskiy". *Voенно-медицинский журнал* 2015; 336(6):25–29 (in Russian).

37. Ponomarenko G.N. *Topical issues of physiotherapy: Selected lectures*. St. Petersburg; 2010 (in Russian).

38. Krysyuk O.B., Obrezan A.G., Ponomarenko G.N. Problems of personalized medicine in the clinic of internal diseases. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta* 2006; (1):16–22 (in Russian).

39. Steube A., Schenk T., Tretyakov A., Saluz H. High-intensity UV laser ChIP-seq for the study of protein-DNA interactions in living cells. *Nat. Commun.* 2017; 8(1):1303. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01251-7>

40. Brill G.E., Bugaeva I.O. Changes of deproteidized DNA and RNA levels in the cells of lymphatic tissues after infra-red laser irradiation of animals. *Lazernaya meditsina* 2005; 9(3):48–52 (in Russian).

41. Brill G.E., Egorova A.V., Bugaeva I.O., Ushakova O.V., Matyushkina O.L. Different reaction of core histones H2a and H2b to the red laser radiation. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2017; 13(3):469–472 (in Russian).

42. Brill G.E., Egorova A.V., Dubovitskiy V.A., Vlaskin S.V. Histones – possible triggers of the influence of electromagnetic radiation on the cellular genome. In: *Proceedings of the XXXVII International Scientific and Practical Conference "Application of lasers in medicine and biology"*. Yalta; 2012: 97–98 (in Russian).

43. Brill G.E., Egorova A.V., Bugaeva I.O., Postnov D.E. Red laser light effects at the structure formation of core histones. *Lazernaya meditsina* 2013; 17(3):23–27 (in Russian).

44. Müller S., Fritz Y., Wagenknecht H.A. Control of Energy Transfer Between Pyrene- and Perylene-Nucleosides by the Sequence of DNA-Templated Supramolecular Assemblies. *Chemistry Open* 2020; 9(4):389–392. <https://doi.org/10.1002/open.201900346>

45. Khairutdinov V.R., Pilyugin N.V., Ponomarenko G.N., Samtsov A.V., Imyanitov E.N. Genetic determinants of the efficiency of medium-wavelength ultraviolet irradiation of patients presenting with psoriasis. *Voprosy kurortologii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury* 2010; (6):3–5 (in Russian).

46. Kovlen D.V., Tishakova A.Yu., Glotov O.S., Moskalenko M.V., Demin G.S., Bitsadze A.N., Chernyshev A.V., Bratova N.M., Ivashchenko T.E., Obrezan A. G., Ponomarenko G.N. Genetic determinants of the effectiveness of climatotherapy in patients with chronic heart failure. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2007; 143(1):26–31 (in Russian). doi: 10.1007/s10517-007-0008-z

47. Lee T.H., Kang T.H. DNA Oxidation and Excision Repair Pathways. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(2):6092. <https://doi.org/10.3390/ijms20236092>

48. Kytikova O.Yu., Gvozdenko T.A. On the issue of genetic toxicity of biooxidative therapy. In: *Proceedings of the International Scientific and Practical Conference "Education and Science: Current State and Development Prospects"*. Tambov; 2015: 3:37–39 (in Russian). ISBN: 978-5-9907209-6-1

49. Kytikova O.Yu., Gvozdenko T.A., Vitkina T.I., Novgorodtsev A.D. Genotoxic effect of oxidative stress in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2015; 56:46–49 (in Russian).

50. Kytikova O.Yu., Gvozdenko T.A., Novgorodtsev A.D. Pathophysiological targets of ozonotherapy in gerontology and geriatrics. Vladivostok: Dal'nauka; 2016 (in Russian).

51. Kytikova O.Yu., Gvozdenko T.A. The level of oxidative damage to DNA as a safety marker of ozonotherapy. In: *Theoretical and applied aspects of modern science: Materials of the VIII International Scientific-Practical Conference*. 2015; (8-1):118–120 (in Russian).

52. Gvozdenko T.A., Antonyuk M.V., Vitkina T.I., Kytikova O.Yu., Yurenko A.V. Differentiated application of ozone therapy in the rehabilitation treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: Medical technology. Vladivostok; 2016 (in Russian).

Информация об авторах:

Марина Владимировна Антонок, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией восстановительного лечения, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; профессор института клинической неврологии и реабилитационной медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2492-3198>; e-mail: antonyukm@mail.ru

Наталья Сергеевна Юбицкая, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9225-0837>; e-mail: natalia.yb@mail.ru

Татьяна Александровна Гвозденко, д-р мед. наук, профессор РАН, главный научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, директор Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения; профессор института клинической неврологии и реабилитационной медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6413-9840>; e-mail: vfdnz@mail.ru

Сергей Васильевич Лебедев, канд. мед. наук, директор института клинической неврологии и реабилитационной медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: lebedev@tgmu.ru

Author information:

Marina V. Antonyuk, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Laboratory of Rehabilitative Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment; Professor of Institute of Clinical Neurology and Rehabilitation Medicine; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2492-3198>; e-mail: antonyukm@mail.ru

Natalia S. Yubitskaya, MD, PhD (Med.), Staff Scientist of Laboratory of Rehabilitative Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9225-0837>; e-mail: natalia.yb@mail.ru

Tat'yana A. Gvozdenko, MD, PhD, DSc (Med.), Professor of RAS, Main Staff Scientist of Laboratory of Rehabilitative Treatment, Director of the Vladivostok Branch of Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; Professor of Institute of Clinical Neurology and Rehabilitation Medicine; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6413-9840>; e-mail: vfdnz_nch@mail.ru

Sergey V. Lebedev, MD, PhD (Med.), Director of the Institute of Clinical Neurology and Rehabilitation Medicine, Pacific State Medical University; e-mail: lebedev@tgmu.ru

Поступила 10.02.2021
Принята к печати 24.02.2021

Received February 10, 2021
Accepted February 24, 2021

УДК 796.077.2:616-036.886[(616.127+616.12-008.331.1)616-073.432.19]:575.22

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-127-140

НЕКОТОРЫЕ АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ «СПОРТИВНОГО СЕРДЦА» (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). ЧАСТЬ II

Ю.В.Вахненко, И.Е.Доровских, Е.Н.Гордиенко, М.А.Черных

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

РЕЗЮМЕ. Электрокардиография занимает особое место среди значительного перечня других методов диагностики патологии сердечно-сосудистой системы атлетов. Нередко ее результаты существенно отличаются от таковых в общей популяции, являясь следствием адаптации сердца к экономному функционированию в покое и сверхинтенсивной работе на тренировках и соревнованиях. Данный обзор посвящен особенностям «спортивной электрокардиограммы (ЭКГ)», в частности, тем ее изменениям, которые не являются поводом для отстранения атлетов от физических нагрузок, но в сочетании с известными факторами способны привести к более серьезным изменениям вплоть до внезапной сердечной смерти. Описаны фатальные нарушения ритма у спортсменов, возможные при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта, синдромах патологии ионных каналов, аритмогенной дисплазии правого желудочка и др. Особое внимание обращено на аритмии вследствие синдрома дисплазии соединительной ткани. Знания этих вопросов необходимы для выбора правильной тактики в отношении спортсмена с изменениями на ЭКГ и в протоколе суточного холтеровского мониторирования ЭКГ, а врач, имеющий отношение к спортивной медицине, должен быть осведомлен об особенностях «электрофизиологического ремоделирования» спортивного сердца, нормальной и патологической «спортивной ЭКГ», о состояниях, чреватых развитием серьезных нарушений ритма и алгоритмах обследования сердечно-сосудистой системы спортсмена.

Ключевые слова: спортивное сердце, электрокардиограмма спортсмена, нарушения реполяризации, аритмии, патология ионных каналов, дисплазия соединительной ткани, синкопальные состояния.

SOME TOPICAL ASPECTS OF THE PROBLEM OF “ATHLETE’S HEART” (REVIEW). PART II

Yu.V.Vakhnenko, I.E.Dorovskikh, E.N.Gordienko, M.A.Chernykh

Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

SUMMARY. Electrocardiography occupies a special place among a significant list of other methods for diagnosing the pathology of the cardiovascular system of athletes. Often its results differ significantly from those in the general population, being a consequence of the adaptation of the heart to economical functioning at rest and super-intensive work in training and competitions. This review focuses on the features of the “athlete’s electrocardiogram (ECG)”. In particular, those changes that are not a reason for removing athletes from physical activity, but in combination with known factors can lead to more serious changes up to sudden cardiac death. Fatal rhythm disorders in athletes are described, possible in Wolff-Parkinson-White syndrome, syndrome of ion channel pathology, arrhythmogenic dysplasia of the right ventricle, etc. Particular attention is paid to arrhythmia due to connective tissue dysplasia syndrome. Knowledge of these issues is necessary to choose the right tactics for an athlete with changes to the electrocardiogram and in the protocol of daily Holter monitoring of the electrocardiogram, and a doctor related to sports medicine should be aware of the features of “electrophysiological remodeling” of the athlete’s heart, normal and pathological “sports electrocardiogram”, about conditions

Контактная информация

Юлия Викторовна Вахненко, канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: gen-45@rambler.ru

Correspondence should be addressed to

Yulia V. Vakhnenko, MD, PhD (Med.), Assistant of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: gen-45@rambler.ru

Для цитирования:

Вахненко Ю.В., Доровских И.Е., Гордиенко Е.Н., Черных М.А. Некоторые актуальные аспекты проблемы «спортивного сердца» (обзор литературы). Часть II // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып. 79. С. 127–140. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-127-140

For citation:

Vakhnenko Yu.V., Dorovskikh I.E., Gordienko E.N., Chernykh M.A. Some topical aspects of the problem of "athlete's heart" (review). Part II. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (79):127–140 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-127-140

accompanied with the development of serious rhythm disorders and algorithms for examining the cardiovascular system of the athlete.

Key words: athlete's heart, athlete's electrocardiogram, disorders of repolarization, arrhythmias, pathology of ion channels, connective tissue dysplasia, syncopal states.

Особое место в диагностике патологии сердечно-сосудистой системы спортсменов занимает электрокардиография (ЭКГ), результаты которой существенно отличаются от таковых в общей популяции. Поэтому ЭКГ атлетов является особым разделом функциональной диагностики. Многие ее особенности рассматривают как вариант нормы и проявления адаптации сердца к экономному функционированию в покое и сверхинтенсивной работе в процессе тренировок, другими словами, следствием «электрофизиологического ремоделирования» миокарда [1, 2]. К таким изменениям при отсутствии клинических симптомов и органической патологии в 2010 году были отнесены: синусовая брадикардия не реже 30 в минуту, неполная блокада правой ножки пучка Гиса с уширением комплекса до 0,14 мс включительно, синдром ранней реполяризации желудочков, атриовентрикулярная блокада (АВБ) I степени при длительности интервала PQ не более 0,40 мс, ЭКГ-признаки гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) [3], а в 2017 году к ним были добавлены: ювенильный тип ЭКГ с инверсией зубца Т в отведениях V1-V3 у лиц в возрасте до 16 лет включительно, специфические изменения электрической активности лиц с темным цветом кожи, синусовая аритмия, эктопический предсердный ритм или ритм АВ-соединения, АВБ II степени типа Mobitz I. При этом отмечено, что ЭКГ-картину необходимо трактовать только в контексте с данными анамнеза и других дополнительных методов диагностики, предусмотренных алгоритмом углубленного медицинского обследования спортсмена, позволяющим вынести объективное суждение о том, расценивать выявленные изменения как следствие патологии или как проявление физиологического ремоделирования (адаптации) [4].

В начальных стадиях хронического перенапряжения на ЭКГ у 17% спортсменов, среди которых преобладают представители циклических видов спорта, как правило, выявляются изменения конечной части комплекса QRST: снижение амплитуды зубцов Т, их уплощение и инверсия в различных отведениях, что связывают с повышением тонуса парасимпатической вегетативной нервной системы, метаболическими влияниями, положением и ротацией сердца, гипервентиляцией, перенесенными заболеваниями, например, миокардитом. Кстати, изменение структуры зубца Т и сегмента ST может быть прогностическим признаком будущей желудочковой экстрасистолии [5, 6]. Показано, что подобные изменения встречаются у 40% спортсменов высокой квалификации и только у 11% лиц, занимающихся массовым спортом. У большинства они имеют некоронарогенную природу, однако, в ряде случаев, даже в отсутствие видимых клинических проявлений, являются предвестниками внезапной сер-

дечной смерти. Причинами депрессии сегмента ST могут быть гипертрофия миокарда, дилатация полостей сердца, патология коронарных артерий, электролитные нарушения и др. В связи с этим изменения процессов реполяризации у атлетов заслуживают особого внимания [7–9].

Самым частым изменением ЭКГ спортсмена является синусовая брадикардия, которая особенно выражена у юных пловцов, лыжников и представителей восточных единоборств. Частота сердечных сокращений (ЧСС) менее 60 в минуту считается признаком хорошей тренированности кардиореспираторной системы. В качестве нижней границы нормы для этого показателя экспертная группа кардиологов (Сиэтл, 2012 г.) предложила значение 30 ударов в минуту в случае отсутствия жалоб и обратимости брадикардии в течение 6 недель после прекращения физических нагрузок. Паузы менее 1750 мс в отсутствии пресинкопальных и синкопальных состояний, органического заболевания сердца, при нормальной толерантности к физическим нагрузкам с адекватным возрастанием ЧСС не считают поводом для ограничений тренировок [10]. Однако выраженная синусовая брадикардия, сочетающаяся с клиническими симптомами, требует углубленного обследования для исключения патологии сердца, в первую очередь – синдрома слабости синусового узла. Таким атлетам выполняются 12-канальная ЭКГ, суточное холтеровское мониторирование ЭКГ и, по показаниям, чреспищеводное электрофизиологическое исследование сердца [11].

Распространенность аритмий у юных непрофессиональных спортсменов составляет 54,4%. Потенциально опасные изменения ЭКГ определяются у 14,6% атлетов. При этом удлинение и укорочение интервала QT, фибрилляция и трепетание предсердий имеют место в 4,8% случаев [12]. Вариантом нормы для атлетов считаются синусовая аритмия (при этом резкая аритмия с разницей между сердечными циклами от 0,31 до 0,60 секунд регистрируется у 3,6%) и бессимптомная миграция водителя ритма без выраженной брадикардии (на практике эта аритмия нередко является поводом для отстранения от тренировок). По данным разных исследователей АВ блокада I степени регистрируется у 10–33% спортсменов, тренирующихся на выносливость. АВ блокада II степени Мобитц I фиксируется у 40% из них и часто купируется в процессе физической нагрузки, что свидетельствует о высокой тренированности спортсмена [13]. В отличие от нее, АВ блокада Мобитц II считается маркером потенциальной сердечной патологии. Вместе с тем, любая АВ блокада является поводом для исключения синдрома перетренированности и заболевания сердца. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса характерна для 50%

лиц, тренирующихся на выносливость. При обнаружении полной блокады правой ножки пучка Гиса атлету должны быть выполнены ЭКГ, холтеровское мониторирование, проба с физической нагрузкой и ЭхоКГ, после чего бессимптомные пациенты без АВБ и желудочковых нарушений ритма на фоне стресс-тестов могут быть допущены к тренировкам без ограничений. Полная блокада левой ножки пучка Гиса считается неблагоприятным диагностическим признаком и требует комплексного обследования спортсмена, после которого он может быть допущен к занятиям на тех же условиях, что и при блокаде правой ножки пучка Гиса, и под регулярным наблюдением кардиолога [14, 15].

Патологическими изменениями спортивной ЭКГ считаются: выраженная синусовая брадикардия (менее 30 в минуту или паузы более 3 с); амплитуда зубца Р в отведениях II, III или V1 >0,25 мВ; отклонение электрической оси сердца более +120° или от -30 до -90°; амплитуда зубцов R или S >2 мВ в стандартных отведениях, зубца S V1 или V2 >3 мВ или зубца R V5 или V6 >3 мВ; патологический зубец Q с длительностью более 0,04 и амплитудой >25% соответствующего зубца R в двух и более отведениях; амплитуда зубца R в V1 >0,5 мВ; укорочение интервала QT (менее 320 мс); удлинение QT (более 470 мс для мужчин и 480 мс для женщин); синдром предвозбуждения желудочков (PR-интервал <120 мс); длительность QRS >140 мс; полная блокада левой ножки пучка Гиса; депрессия ST \geq 0,5 мм в двух и более отведениях; инверсия зубца T >1 мм в двух и более отведениях; желудочковая экстрасистолия (более 2 за 10 с) или более опасные желудочковые нарушения ритма; наджелудочковая тахикардия; фибрилляция и/или трепетание предсердий; укорочение интервала PQ с дельта-волной или без нее; AV-блокада I степени, когда PQ не сокращается при гипервентиляции или физической нагрузке); одноименные блокады II и III степени и некоторые другие изменения ЭКГ [16, 17]. Серьезные нарушения ритма чаще выявляются у спортсменов, тренирующихся на выносливость и выполняющих высокие кардионагрузки. Так, значительный риск фибрилляции предсердий подтвержден для старшей возрастной группы элитных бегунов-любителей (марафонцев), у которых на высоте физической нагрузки наблюдается увеличение сердечных биомаркеров – тропонина и мозгового натрийуретического пептида, значения которых, к счастью, у большинства из них нормализуются в короткое время [18].

Юных спортсменов с суправентрикулярными экстрасистолами или кратковременными пароксизмами тахикардии, при отсутствии других симптомов и исключении органических заболеваний сердца, в занятиях спортом не ограничивают. Исходя из клинической ситуации, им показаны ЭКГ, ЭхоКГ, холтеровское мониторирование и нагрузочные тесты. Спортсмены с диагностированным синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW) должны быть отстранены от занятий до выполнения радиочастотной абляции дополнительных

путей проведения и последующих реабилитационных мероприятий в течение 4 недель после операции при условии, что пароксизмы тахикардии или синкопе не возобновляются, а на ЭКГ отсутствуют признаки феномена WPW и нарушений АВ-проводимости. Позднее их наблюдают не реже 1 раза в год [19, 20].

Спортсменам с желудочковой экстрасистолией необходимо исключить органическую кардиальную патологию посредством вышеперечисленных методик. Для функциональных экстрасистол, имеющих ваготоническое происхождение, характерно урежение их частоты на высоте нагрузки или при введении симпатомиметиков. Если перебои в работе сердца при этих обстоятельствах, напротив, учащаются и исчезают после длительного перерыва в тренировочном процессе, если в динамике наблюдения число экстрасистол возрастает, особенно актуально исключение органических заболеваний (врожденных пороков развития, аномалий коронарных артерий, гипертрофической кардиомиопатии, аритмогенной дисплазии правого желудочка, опухолей сердца) [21, 22]. Согласно Российским и Европейским рекомендациям по допуску к занятиям спортом, атлеты без сердечно-сосудистой патологии с асимптомной мономорфной желудочковой экстрасистолией, не увеличивающейся при нагрузке, с частотой менее 2000 в сутки могут быть допущены до любых спортивных нагрузок. Если частота экстрасистол более 2000 в сутки, имеются парные, групповые экстрасистолы и/или прогрессирование аритмии при нагрузке, занятия спортом прерываются на 3-6 месяцев. У большинства спортсменов после указанного перерыва в тренировочном процессе экстрасистолия купируется и возобновляется после возвращения к занятиям в незначительном объеме, что позволяет сделать заключение о существенной роли физического перенапряжения в ее происхождении [23]. Частая аллоритмия, парные, групповые экстрасистолы и пробежки желудочковой тахикардии даже в отсутствие органического поражения сердца являются признаком срыва адаптации и требуют лечения и реабилитации на фоне изменения объема, характера и режима нагрузок. Интересно, что желудочковая экстрасистолия высоких градаций так же, как и нарушения проводимости, достоверно чаще регистрируются у спортсменов с концентрической гипертрофией и концентрическим ремоделированием ЛЖ и ассоциируются с неблагоприятным прогнозом для здоровья и продолжения физической активности [24].

Группа итальянских ученых, изучавших «спортивные» желудочковые аритмии у спортсменов, подтвердили, что они не всегда являются адаптивными. Специалисты наблюдали за 120 юными атлетами с частой желудочковой экстрасистолией (от 1340 до 8141 в сутки) на протяжении 3 лет. Все они после исключения органической патологии сердца получили разрешение тренироваться. Однако в течение последующих 36 месяцев 33% из них самостоятельно отказались от

занятий спортом, что привело к значительному регрессу аритмии у каждого из этой группы. Среди всех обследованных так же были выделены лица с фракцией выброса ЛЖ по Симпсону менее 55%. При этом у большинства из них, в отличие от атлетов с нормальной фракцией выброса, регистрировались экстрасистолы наиболее высоких градаций (в среднем до 12000 за сутки), которые в течение 3 лет существенно не регрессировали. На основании этого исследователи сделали вывод, что высокая исходная частота экстрасистол у спортсменов (5873 в сутки) является предиктором снижения сократительной функции ЛЖ (фракции выброса). После получения результатов этой работы в последнем руководстве итальянских авторов о допуске к занятиям спортом количество внеочередных сокращений желудочков перестало быть определяющим в этом вопросе, уступив место наличию у атлетов с экстрасистолией кардиальной патологии [25, 26].

Желудочковые тахикардии в практике детских кардиологов (а среди спортсменов большой удельный вес имеет группа лиц детского и юношеского возраста) встречаются значительно реже, чем наджелудочковые, и вполне могут быть предикторами неблагоприятного прогноза [27]. Вопрос о допуске к тренировкам юных спортсменов с желудочковой тахикардией решается по аналогии с желудочковой экстрасистолией. У бессимптомных атлетов с идиопатической неустойчивой аритмией, нормальными результатами ЭхоКГ и отсутствием связи пароксизмов тахикардии с физической нагрузкой, ограничения к занятиям спортом отсутствуют, а сами спортсмены должны проходить медицинский осмотр с привлечением кардиолога и использованием всех вышеперечисленных методик 1 раз в год. Если желудочковая тахикардия провоцируется физической нагрузкой и сопровождается клинической симптоматикой, выполняется электрофизиологическое исследование сердца для выявления очага аритмии и решения вопроса о радиочастотной абляции. Через 3 месяца после операции при отсутствии жалоб и рецидивов аритмии атлеты могут вернуться к занятиям любыми видами спорта и проходить медицинское обследование 2 раза в год. Если по каким-либо причинам радиочастотную абляцию выполнить невозможно, занятия любыми видами спорта любой интенсивности, за исключением IA класса по J.H.Mitchell, запрещаются [28].

В последнее время спортивные кардиологи уделяют пристальное внимание так называемым первичным электрическим заболеваниям сердца. Это связано с прогрессом в области молекулярной генетики и клеточной электрофизиологии, позволившим раскрыть природу редких наследственных заболеваний (каналопатий), приводящих к электрической нестабильности сердца с развитием внезапной аритмической смерти [29, 30]. Сегодня к ним относят врожденные синдромы удлиненного интервала QT, катехоламинергическую

желудочковую тахикардию, синдром Бругада, синдром укороченного интервала QT, «идиопатическую» фибрилляцию желудочков. Их основным методом диагностики является сбор семейного анамнеза, стандартная ЭКГ (поскольку каждое из заболеваний имеет свой типичный ЭКГ-паттерн), а также ЭКГ-обследование ближайших родственников атлета. При синдроме удлиненного или короткого интервала QT, синдроме Бругада запрещаются все виды спорта при наличии синкопе или асистолии в анамнезе [31, 32]. При отсутствии симптомов и случаев внезапной смерти в семье после проведения пробы с физической нагрузкой разрешаются занятия видами спорта не выше класса IA по классификации J.H.Mitchell et al. [33]. При катехоламинергической желудочковой тахикардии запрещаются все виды спорта даже после имплантации кардиовертера-дефибриллятора. Подробно вопросы допуска к занятиям спортом и ограничений к ним, выбора оптимальной спортивной специализации описаны в соответствующих отечественных и зарубежных рекомендациях, перечисленных в списке литературных источников.

Описанные нарушения ритма могут провоцироваться, в том числе, электролитным дисбалансом (гипер- и гипокалиемией, гипер- и гипокальциемией, гипер- и гипомagneзиемией), а также метаболическими расстройствами (ацидозом и алкалозом), имеющими место при интенсивных физических усилиях и коррелирующими с изменениями на ЭКГ. Доказано, что в организме атлетов периодически выявляется дефицит некоторых минералов и микроэлементов. К «минералам риска» относят железо, йод, магний, кальций и калий. С 1 литром пота атлет теряет 0,7-1,2 мг железа и 42 мкг йода, что соответствует 60-70% количества железа, ежедневно поступающего в организм с пищей, и 50% среднего потребления йода. Поэтому экспресс-диагностика уровня электролитов крови и включение в программу восстановительных мероприятий приема сбалансированного состава минералов и микроэлементов имеет принципиальное значение при занятиях спортом [34].

Отдельную проблему представляет допуск к тренировочному и соревновательному процессу спортсменов с синдромом ранней реполяризации желудочков (СРРЖ), который выявляется у 9% молодых спортсменов с высокой физической работоспособностью, тренирующихся на выносливость, при отсутствии жалоб и других изменений ЭКГ. Синдром также имеет место у атлетов с явными признаками миокардиодистрофии хронического физического перенапряжения, включая выраженные клинические проявления. Этот «парасимпатический» ЭКГ-феномен считается доброкачественным, если исчезает при физической нагрузке. При этом должны отсутствовать факторы риска внезапной сердечной смерти и субъективные жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы, а также исключен синдром вегетативной дисфункции. При выявлении клинически

значимых нарушений ритма и проводимости при холтеровском мониторировании ЭКГ (экстрасистолия, синоатриальная блокада II степени, АВБ II степени Мобитц 2, АВБ II степени Мобитц 1 в период бодрствования и т.д.) занятия спортом лицами с СРРЖ должны быть ограничены. При наличии пограничных изменений в протоколах холтеровского мониторирования (выраженная синусовая аритмия, синусовая брадикардия, АВБ I степени с PQ менее 0,25 с и др.) рекомендовано проведение лекарственной пробы с атропином. При ее отрицательном результате указанные изменения считаются функциональными и ограничения к нагрузкам отсутствуют. Помимо этого необходимо обращать внимание на локализацию феномена СРРЖ и j-волны на стандартной ЭКГ. Если они регистрируются в отведениях II, III, avF, существует высокий риск фибрилляции желудочков или внезапной сердечной смерти во время ишемии миокарда, что объясняет необходимость ограничения интенсивных физических нагрузок и занятий спортом в этой ситуации. Если СРРЖ определяется в отведениях V₄-V₆, показано проведение тредмил-теста или велоэргометрии: сохранение признаков СРРЖ при достижении целевой ЧСС (не менее 170 в минуту) может являться признаком электрической нестабильности миокарда и причиной для ограничений физических нагрузок [35, 36].

Особую роль в формировании реакции сердца на физические нагрузки играет синдром дисплазии соединительной ткани (СДСТ), который достоверно чаще встречается среди молодых спортсменов (до 48,56%), нежели в общей популяции. При этом удельный вес атлетов с несколькими – пятью и более признаками СДСТ – зависит от их специализации (пловцы – 66,67%, футболисты – 55,26%, баскетболисты и волейболисты – 53,33%, единоборства – 20,69% [37]. В качестве стигм СДСТ чаще всего называют гиперэластичность кожи, голубые склеры, мягкие ушные раковины, арахнодактилию и гипермобильность суставов. Нередко они сочетаются с дефицитом массы тела, болезнями костно-мышечной системы (сколиоз, плоскостопие), миопией, вегетососудистой дистонией, заболеваниями органов пищеварения [38]. Среди соматических проявлений синдрома преобладают изменения сердечно-сосудистой (25,5%) и дыхательной (10%) систем. Среди кардиальных проявлений СДСТ преобладают аномально расположенные хорды ЛЖ и пролапс митрального клапана, а также их сочетания. Имеются указания на прямую корреляцию между числом дополнительных хорд и уровнем физической активности человека. У 37,7% лиц с нарушениями процессов реполяризации миокарда на ЭКГ обнаружен пролапс митрального клапана. От 17 до 27,8% спортсменов имеют дополнительные хорды ЛЖ, у 28% наблюдается сочетание двух этих проблем [39]. На ЭКГ и при холтеровском мониторировании при СДСТ регистрируются следующие аритмии: синусовая тахикардия (21,6%), синусовая брадикардия (12,9%),

синусовая аритмия (50%), миграция водителя ритма по предсердиям (48,3%), одиночная наджелудочковая экстрасистолия (85,3%), в том числе частая (9,5%), парная (56,9%) и групповая (31%) наджелудочковая экстрасистолия, пароксизмальная наджелудочковая тахикардия (22,4%), пароксизмальная фибрилляция предсердий (0,9%), одиночная желудочковая экстрасистолия (62,9%), в том числе частая (18,1%), парная (30,2%) и групповая (16,4%) желудочковая экстрасистолия, нарушения синоатриального проведения (12,9%), внутрипредсердные блокады (2,6%), нарушения атриовентрикулярного проведения (14,7%) и внутрижелудочковой проводимости (19,8%), короткий интервал PQ (12,9%), паузы асистолии > 2,5 с (11,2%). При чреспищеводном электрофизиологическом исследовании сердца у них верифицируют вегетативную дисфункцию синусового узла (12,1%), вегетативную дисфункцию синоатриального проведения (12,1%), синдром слабости синусового узла (2,6%), синдром WPW (9,5%), синдром Клерка-Леви-Кристеско (1,7%), вегетативную дисфункцию атриовентрикулярного проведения (8,6%) [40].

У лиц с дополнительными хордами ЛЖ на ЭКГ чаще выявляются признаки СРРЖ и синдрома предвозбуждения желудочков (30,2 и 9,3%, соответственно). Многие авторы высказываются о негативном влиянии дисплазии соединительной ткани на адаптацию кардиореспираторной системы спортсменов к физическим нагрузкам, отмечая снижение их аэробной производительности и нарушение биомеханики миокарда, в том числе, увеличение его структурной и функциональной асинхронности, по сравнению с теми, у которых признаки СДСТ отсутствуют. Наиболее существенное изменение этих параметров имеет место у атлетов с сочетанием пролапса митрального клапана и аномальным расположением хорд. Многие специалисты высказываются о необходимости дальнейших исследований в этом направлении [41]. Отдельную группу спортсменов с СДСТ составляют высокорослые атлеты с марфаноподобной внешностью, для которых характерен больший, чем в группе здоровых лиц, диаметр аорты (40 мм и более) и сниженные показатели физической работоспособности. В отношении них необходимо более тщательное динамическое наблюдение во избежание формирования аневризмы аорты и ее расслоения. Имеются клинические наблюдения, когда такие спортсмены нуждались в пластике аорты [42, 43]. Ряд исследователей указывают на связь между дисплазией соединительной ткани и внезапной сердечной смертью вследствие угрожающих жизни нарушений ритма. Результаты аутопсий 24 случаев внезапной сердечной смерти спортсменов молодого возраста свидетельствуют, что в 98% случаев умершие имели множественные фенотипические признаки СДСТ и дополнительные трабекулы в ЛЖ [44]. Прямая корреляция установлена между наличием фибрилляции предсердий, СРРЖ и выраженностью клинических

проявлений СДСТ. При этом отмечается тенденция к увеличению электрической систолы предсердий, времени проведения импульса по предсердиям и величин конечного диастолического и ударного объемов ЛЖ [45]. Все перечисленное свидетельствует о том, что атлеты с признаками СДСТ нуждаются в пристальном внимании спортивных врачей, комплексном кардиологическом обследовании и динамическом наблюдении, конкретные алгоритмы которых изложены в Методических рекомендациях Центра лечебной физкультуры и спортивной медицины Федерального медико-биологического агентства России [46].

Эпидемиологические исследования дают основание утверждать, что распространенность дисплазии соединительной ткани у российских детей неуклонно возрастает, как и удельный вес молодых спортсменов с этой патологией [47]. В указанных выше Национальных рекомендациях по допуску спортсменов с отклонениями со стороны сердечно-сосудистой системы к тренировочно-соревновательному процессу указано, что спортсмены с пролапсом митрального клапана допускаются к занятиям всеми видами спорта при отсутствии сердечных аритмий и нарушения сократительной способности миокарда. Атлеты с синдромом Марфана, диагностированным с учетом Гентских критериев, отстраняются от занятий спортом так же, как и лица с сосудистой формой синдрома Элерса-Данлоса, по причине высокого риска внезапной смерти. В методических рекомендациях «Медицинские противопоказания к учебно-тренировочному процессу и участию в спортивных соревнованиях» [46] говорится о том, что одиночные дополнительные трабекулы ЛЖ не считаются противопоказанием к занятиям спортом, но являются поводом для углубленного и более частого контроля состояния сердечно-сосудистой системы с применением ЭКГ, ЭхоКГ, тонометрии не реже 1 раза в 4 месяца. Причина такого внимания к данному проявлению СДСТ заключается в том, что, располагаясь в приточном или отточном отделах ЛЖ, трабекулы могут способствовать локальному феномену сверхвысоких скоростей, обуславливая травматизацию и развитие фиброза. Во-вторых, имея в своей структуре аномальные пути проведения электрических импульсов, трабекулы могут стать причиной желудочковых нарушений ритма [48].

Нарушениям ритма отводится ведущая роль в списке причин внезапной сердечной смерти в спорте, которая среди спортсменов в 2,4 раза выше, чем в общей популяции, и чаще всего наступает вследствие аритмогенного синдрома – фибрилляции желудочков и желудочковой тахикардии без пульса, а также брадиаритмий – электромеханической диссоциации и асистолии без пульса (по разным данным – 56-80% всех случаев внезапной сердечной смерти). Их независимыми предикторами являются удлинение интервала QT более 440 мс, синкопальные и пресинкопальные состояния, причины которых могут быть диагностиро-

ваны с помощью ЭКГ или холтеровского мониторирования. Нередко эти аритмии являются следствием гипертрофической кардиомиопатии, связанной с заменами Arg403Gln, Arg453Cys, Arg719Trp, Arg719Gln, Arg249Gln в гене тяжелой цепи b-миозина, InsG791 в гене миозинсвязывающего белка C и AspI75Asn в гене a-тропомиозина [49]. По данным ряда авторов это заболевание является причиной внезапной смерти молодых спортсменов в 48,3% случаев. Фатальные аритмии так же развиваются у атлетов с синдромом WPW (2%) и патологией ионных каналов (4%). Последние ассоциируют с синкопе, случаями ранней внезапной сердечной смерти в семье и типичными ЭКГ-признаками – удлинением или укорочением интервала QT, синдромом Бругада, полиморфными катехоламинергическими желудочковыми тахикардиями [50]. В связи с тем, что аутопсийная диагностика электрофизиологической патологии сердца невозможна, в случае необъяснимой внезапной сердечной смерти при вынесении заключения патологоанатом должен учитывать данные архивной медицинской документации и мнение кардиолога. Помимо этого, при невыясненных причинах смерти в спорте показана посмертная генетическая экспертиза («молекулярное вскрытие») [51]. С высоким риском смерти в спорте ассоциируется аритмогенная дисплазия правого желудочка (АДПЖ), которая объясняет развитие правожелудочковой экстрасистолии и пароксизмальной желудочковой тахикардии с трансформацией в фибрилляцию желудочков и посмертно диагностируется у 3-4% спортсменов, внезапно умерших во время соревнований или тренировок [52]. Данную патологию связывают с дефектом гена, ответственного за синтез α -актина, структурно гомологичного концевому домену дистрофина. Этот ген обнаружен на 14-й хромосоме (14q23-q24). Другими клиническими проявлениями АДПЖ являются различные сочетания блокад правой и левой ножек пучка Гиса, АВБ, выраженная синусовая брадикардия, синоатриальная блокада, удлинение интервала QT, синдром Бругада, изменение зубца Т в правых грудных отведениях. Спортсмены с возможным или определенным диагнозом АДПЖ должны быть отстранены от занятий любыми видами спорта, за исключением развлекательных [53, 54].

Важным разделом спортивной кардиологии является изучение природы синкопальных состояний, которые встречаются у 6,8-9,2% атлетов, преимущественно среди девушек (84%). При этом удельный вес лиц с обмороками в общей популяции достоверно ниже, чем в группе элитных спортсменов. Их максимальная частота приходится на возраст 15 лет. Помимо вазовагальных обмороков, которые составляют до 90% эпизодов потери сознания в интересующем нас юношеском возрасте, в 5-10% случаев имеют место кардиальные синкопе с одновременным потенциальным риском внезапной кардиальной. Они обусловлены внезапным и значительным снижением

сердечного выброса вследствие аритмии или структурных изменений сердца. У абсолютного большинства пациентов с синкопе выявляют и другие клинические симптомы, а также особенности физикального и инструментального обследования. Прежде всего, должны быть исключены гипертрофическая кардиомиопатия, врожденные аномалии коронарных артерий, АДПЖ, врожденный аортальный стеноз, дилатационная кардиомиопатия и миокардит, легочная гипертензия (идиопатическая или вторичная), опухоли сердца [55]. Наибольшее число эпизодов синкопе зарегистрировано у баскетболистов (10,5%), дзюдоистов (10,3%), в художественной гимнастике (9,1%), фигурном катании (8,0%), волейболе (7,4%). В остальных дисциплинах частота обмороков не превышает 5%. В процессе масштабной работы Л.М.Макарова и соавт. [56] показано, что из 1687 обследованных спортсменов обмороки в анамнезе имели 113 человек (преимущественно – девушки высокого роста или находящиеся на диете). Лицам с подозрением на врожденные/семейные заболевания с риском внезапной смерти регистрировали ЭКГ и проводили молекулярно-генетические тесты. Особое внимание, помимо перечисленных выше органических заболеваний сердца, уделяли первичным нарушениям электрической активности сердца – скорректированному интервалу QT, признакам синдромов Бругада и преждевременного возбуждения желудочков, наличию желудочковых тахикардий (в том числе, катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии) или опасных брадиаритмий (АВБ высокой степени, синдром слабости синусового узла). Однако у всех 113 спортсменов с обмороками в анамнезе был подтвержден их нейромедиаторный механизм. Синдром удлиненного интервала QT впервые выявлен и генетически подтвержден только у 0,24% из общего числа обследованных, причем синкопальные состояния у них в анамнезе отсутствовали [56]. Между тем, у 17% молодых спортсменов, умерших внезапно, ранее имели место синкопальные и пресинкопальные состояния, но только в единичных случаях у них были диагностированы структурные изменения сердца и сосудов. Поэтому большинство специалистов убеждены, что любой спортсмен с обмороками в анамнезе должен быть отстранен от занятий спортом до установления

их окончательной причины, как минимум, во избежание травмы во время бессознательного состояния, а атлеты с подтвержденными каналопатиями нуждаются в пристальном наблюдении кардиологов [57]. Не менее важен врачебный контроль для атлетов с повторными эпизодами потери сознания, у которых имеются показатели ЭКГ, признанные для спортсмена патологическими, и у которых в процессе динамического наблюдения возросли число и продолжительность значимых пауз и появились дополнительные нарушения ритма, а физическая нагрузка приводит к неадекватному ей повышению частоты синусовых сердечных сокращений, усугублению прежних или формированию новых серьезных аритмий [58].

В данном обзоре авторы остановились лишь на некоторых важнейших аспектах проблемы здоровья спортсменов, которые на протяжении многих десятилетий и до сих пор являются предметом научных дискуссий. Несмотря на накопленный в мире опыт, наличие официально утвержденных алгоритмов действия в отношении атлетов в определенных клинических случаях, на практике нередко имеют место сложные ситуации, дающие специалисту повод для серьезных тревог и сомнений. Это связано с тем, что врач допускает своего «экстремального» подопечного не к банальной работе, а к тренировкам в условиях предельных нагрузок, или, наоборот, бывает вынужден отстранить профессионала от занятий спортом, что радикально влияет на образ жизни и судьбу последнего. Поэтому не подлежит сомнению, насколько серьезными знаниями должен обладать доктор, имеющий отношение к спортивной медицине, и как высока его ответственность за принятые решения.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Михайлова А.В., Смоленский А.В. Перенапряжение спортивного сердца // Лечебная физкультура и спортивная медицина. 2009. №12(72). С.26–32.
2. Lithwick D.J., Fordyce C.B., Morrison B.N., Nazzari H., Krikler G., Isserow S., Heilbron B., Taunton J. Pre-participation screening in the young competitive athlete: International recommendations and a Canadian perspective // BCMJ. 2016. Vol.58, №3. P.145–151.
3. Corrado D., Pelliccia A., Heidbuchel H., Sharma S., Link M., Basso C., Biffi A., Buja G., Delise P., Gussac I., Anastakis A., Borjesson M., Bjørnstad H.H., Carrè F., Deligiannis A., Dugmore D., Fagard R., Hoogsteen J., Mellwig K.P., Panhuyzen-Goedkoop N., Solberg E., Vanhees L., Drezner J, Estes N.A. 3rd, Iliceto S., Maron B.J., Peidro R., Schwartz P.J., Stein R., Thiene G., Zeppilli P., McKenna W.J. Recommendations for interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete // Eur. Heart J. 2010. Vol.31, №2. P.243–259. doi: 10.1093/eurheartj/ehp473
4. Sharma S., Drezner J.A., Baggish A., Papadakis M., Wilson M.G., Prutkin J.M., Gerche A.L., Ackerman M.J., Bor-

Jesson M., Salerno J.C., Asif I.M., Owens D.S., Chung E.H., Emery M.S., Froelicher V.F., Heidbuchel H., Adamuz C., Asplund C.A., Cohen G., Harmon K.G., Marek J.C., Molossi S., Niebauer J., Pelto H.F., Perez M.V., Riding N.R., Saarel T., Schmied C.M., Shipon D.M., Stein R., Vetter V.L., Pelliccia A., Corrado D. International Recommendations for Electrocardiographic Interpretation in Athletes // *J Am Coll Cardiol*. 2017. Vol.69, №8. P.1057–1075. doi: 10.1016/j.jacc.2017.01.015.

5. Drezner J.A. Standardised criteria for ECG interpretation in athletes: a practical tool // *Br. J. Sports Med*. 2012. Vol.46, Suppl. 1. P.6–8. doi:10.1136/bjsports-2012-091703

6. Комолятова В.В., Макаров Л.М., Федина Н.Н., Кисилева И.И. Микровольтная альтернация зубца Т у юных элитных спортсменов // *Кардиология*. 2015. Т.55, №1. С.43–46.

7. Безуглая В. Перенапряжение сердечно-сосудистой системы у спортсменов: причины, проявления, диагностика, профилактика // *Наука в олимпийском спорте*. 2016. №1. С.33–39.

8. Вахненко Ю.В. Обоснование необходимости медицинской реабилитации спортсменов, тренирующихся в условиях резко континентального климата // *Аллергология и иммунология*. 2012. Т.13, №1. С.59–60.

9. Павлов В.И. Дифференциальная диагностика электрокардиографических изменений при ишемической болезни сердца и спортивных стрессорных влияниях // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016. Т.15, №3. С.49–51. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-49-51>

10. Drezner J.A., Ackerman M.J., Anderson J., Ashley E., Asplund C.A., Baggish A.L., Börjesson M., Cannon B.C., Corrado D., DiFiori J.P., Fischbach P., Froelicher V., Harmon K.G., Heidbuchel H., Marek J., Owens D.S., Paul S., Pelliccia A., Prutkin J.M., Salerno J.C., Schmied C.M., Sharma S., Stein R., Vetter V.L., Wilson M.G. Electrocardiographic interpretation in athletes: the ‘Seattle Criteria’ // *Br. J. Sports Med*. 2013. Vol.47, №3. P.122–124. doi: 10.1136/bjsports-2012-092067

11. Павлов В.И., Пачина А.В., Коледова Д.Н., Иванова Ю.М., Гвинианидзе М.В., Резепов А.С., Орджоникидзе З.Г., Бадтиева В.А., Исаева Ж.С., Плотников С.Г. Привычные изменения ЭКГ спортсмена – современный подход // *Медицинский алфавит*. 2018. Т.1, №14. С.21–26.

12. Балыкова Л. А., Варлашина К. А., Ивянский С. А., Лазарева Д. В., Власова Е. И. Распространенность нарушений ритма и проводимости сердца у юных спортсменов // *Огарев-online*. 2019. №2. С.1–7. URL: <http://journal.mrsu.ru/arts/rasprostranennost-narushenij-ritma-i-provodimosti-serdca-u-yunyx-sportsmenov>

13. Гарганеева Н.П., Таминова И.Ф., Ворожцова И.Н. Электрокардиографический контроль сердечно-сосудистой системы у спортсменов в процессе подготовки к соревнованиям // *Российский кардиологический журнал*. 2017. №12. С.36–40. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-36-40>

14. Балыкова Л.А., Ивянский С.А., Чигинева К.Н. Актуальные проблемы медицинского сопровождения детского спорта // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017. Т.62, №2. С.6–11. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-2-6-11>

15. Балыкова Л.А., Ивянский С.А., Громова Е.В., Варлашина К.А., Щекина Н.В., Давыдов П.А. Патогенетические аспекты формирования дезадаптационных изменений сердечно-сосудистой системы, опосредованных интенсивными физическими нагрузками // *Вестник Мордовского университета*. 2016. Т.26, №3. С.336–348. doi: 10.15507/0236-2910.026.201603.336-348

16. Biffi A., Delise P., Zeppilli P., Giada F., Pelliccia A., Penco M., Casasco M., Colonna P., D’Andrea L., Gazale G., Inama G., Spataro A., Vilella A., Marino P., Pirelli S., Romano V., Cristiano A., Bettini R., Thiene G., Furlanello I., Corrado D. Italian cardiological guidelines for sports eligibility in athletes with heart disease: part 1 // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2013. Vol.14, №7. P.477–499. doi: 10.2459/JCM.0b013e32835f6a21

17. Drezner J.A., Fischbach P., Froelicher V., Marek J., Pelliccia A., Prutkin J.M., Schmied C.M., Sharma S., Wilson M.G., Ackerman M.J., Anderson J., Ashley E., Asplund C.A., Baggish A.L., Börjesson M., Cannon B.C., Corrado D., DiFiori J.P., Harmon K.G., Heidbuchel H., Owens D.S., Paul S., Salerno J.C., Stein R., Vetter V.L. Normal electrocardiographic findings: recognising physiological adaptations in athletes // *Br. J. Sports Med*. 2013. Vol.47, №3. P.125–136. doi: 10.1136/bjsports-2012-092068

18. Predel H. Marathon run: cardiovascular adaptation and cardiovascular risk // *Eur. Heart J*. 2014. Vol.35, №44. P.3091–3098. doi: 10.1093/eurheartj/eh502

19. Алексеева Д.Ю., Иванова И.Ю., Попов С.В., Земсков И.А., Васичкина Е.С. Тактика ведения спортсменов детско-юношеских школ с синдромом/феноменом Вольфа-Паркинсона-Уайта на примере двух клинических случаев // *Анналы аритмологии*. 2018. Т.15, №3. С.136–141. doi: 10.15275/annaritm.2018.3.1

20. Niebauer J., Börjesson M., Carre F., Caselli S., Palatini P., Quattrini F., Serratos L., Adami P.E., Biffi A., Pressler A., Schmied C., Buuren F., Panhuyzen-Goedkoop N., Solberg E., Halle M., Gerche A., Papadakis M., Sharma S., Pelliccia A. Recommendations for participation in competitive sports of athletes with arterial hypertension: a position statement from the sports cardiology section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) // *Eur. Heart J*. 2018. Vol.39, №40. P.3664–3671. doi: 10.1093/eurheartj/ehy511

21. Иванова О.М., Иванова М.А. Острая ишемическая болезнь сердца у детей, занимающихся в спортивных

секциях // Спортивная медицина: наука и практика. 2015. №4. С.10–20.

22. Sheikh N., Papadakis M., Schnell F., Panoulas V., Malhotra A., Wilson M., Carré F., Sharma S. Clinical Profile of Athletes With Hypertrophic Cardiomyopathy // *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2020. Vol.8, №7. e0034549. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.114.003454

23. Комолятова В.Н., Макаров Л.М., Колосов В.О., Киселева И.И., Федина Н.Н. Электрокардиографические особенности у юных элитных спортсменов // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского*. 2013. Т.92, №3. С.136–140.

24. Жикина Н.П., Козиолова Н.А., Бушмакина А.В., Коннова О.Л. Ремоделирование сердца у молодых спортсменов высокого мастерства // Спортивная медицина: наука и практика. 2016. Т.6, №3. С.38–43. doi: 10.17238/ISSN2223-2524.2016.3.38

25. Delise P, Lanari E, Sitta N., Centa M., Allocca G., Biffi F. Influence of training on the number and complexity of frequent VPBs in healthy athletes // *J. Cardiovasc. Med*. 2011. Vol.12, №3. P.157–161. doi: 10.2459/JCM.0b013e32834102ea

26. Delise P, Sitta N., Lanari E., Berton G., Centa M., Allocca G., Cati A., Biffi A. Long-Term Effect of Continuing Sports Activity in Competitive Athletes With Frequent Ventricular Premature Complexes and Apparently Normal Heart // *Am. J. Cardiol*. 2013. Vol.112, №9. P.1396–1402. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.06.032

27. Biffi A., Maron B., Culasso F., Verdile L., Fernando F., Di Giacinto B., Di Paolo F.M., Spataro A., Delise P., Pelliccia A. Patterns of ventricular tachyarrhythmias associated with training, deconditioning and retraining in elite athletes without cardiovascular abnormalities // *Am. J. Cardiol*. 2011. Vol.107, №5. P.697–703. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.10.049

28. Лутфуллин И.Я., Сафина А.И. Современные аритмологические критерии допуска к спортивным тренировкам и соревнованиям детей и подростков // *Практическая медицина*. 2011. 5(53). С.25–29.

29. Скуратова Н.А. «Спортивное» сердце: критерии, дифференциальная диагностика // *Кардиология в Беларуси*. 2017. Т.9, №5. С.980–990.

30. Giustetto C., Gaita F. Sudden cardiac death in athletes with an apparently normal heart: the channelopathies // *G. Ital. Cardiol. (Rome)*. 2008. Vol.9, №10 (Suppl. 1). P.78–82.

31. Гордеева М.В., Митрофанова Л.Б., Пахомов А.В., Велеславова О.Е., Берман М.В., Лаврентюк Г.П., Платонов П.Г., Шубик Ю.В. Внезапная сердечная смерть молодых людей // *Вестник аритмологии*. 2012. №68. С. 34–44.

32. Шарыкин А.С., Бадтиева В.А. Нарушения электрической активности сердца, препятствующие участию в учебно-тренировочном процессе и спортивных соревнованиях на этапах спортивного совершенствования и высшего спортивного мастерства // *Лечебная физкультура и спортивная медицина*. 2018. №6(151). С.13–20.

33. Mitchell J.H., Haskell W., Snell P., Van Camp S.P. Task Force 8: classification of sportshell // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2005. Vol.45, №8. P.1364–1367. doi: 10.1016/j.jacc.2005.02.015

34. Иорданская Ф.А., Цепкова Н.К., Ипатенко О.Н., Клеев В.В. Электрокардиограмма и уровень электролитов крови в мониторинге текущего функционального состояния спортсменов // *Теория и практика физической культуры*. 2006. №4. С.55–58.

35. Скуратова Н.А., Беляева Л.М. Значение тредмил-теста и кардиоинтервалографии в «спорных» вопросах допуска детей к занятиям спортом // *Проблемы здоровья и экологии*. 2012. №2. С.95–99.

36. Скуратова Н.А. Синдром ранней реполяризации желудочков у детей и подростков: диагностический алгоритм при допуске к физическим нагрузкам // *Проблемы здоровья и экологии*. 2016. №4. С.96–100.

37. Мандриков В.Б., Зубарева Е.В., Рудаскова Е.С., Адельшина Г.А., Агеева В.А. Систолическая функция сердца у спортсменов с признаками дисплазии соединительной ткани // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2019. №2(70). С.97–100. doi: 10.19163/1994-9480-2019-2(70)-97-100

38. Калаева Г.Ю., Хохлова О.И., Деев И.А., Самойлова Ю.Г. Распространенность и клиническая характеристика дисплазии соединительной ткани у подростков // *Педиатрическая фармакология*. 2017. Т.14. №5. С.373–379. <https://doi.org/10.15690/pf.v14i5.1785>

39. Самусев Р.П., Зубарев Е.В., Рудаскова Е.С., Адельшина Г.А., Алтынбаева И.Э. О зависимости частоты выявления ложных хорд левого желудочка от уровня физической активности // *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2017. Т.6, №3. С.71–74. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2017-6-3-71-74>

40. Ягода А.В., Новикова М.В., Гладких Н.Н. Факторы риска прогностически значимых нарушений сердечного ритма при дисплазии соединительной ткани // *Архивъ внутренней медицины*. 2015. №1. С.60–63. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2015-0-1-60-63>

41. Тимохина В.Э., Мехдиева К.Р., Бляхман Ф.А. Дисплазия соединительной ткани у юных и молодых спортсменов: обзор литературы // *Человек. Спорт. Медицина*. 2018. Т.18, №3. С.101–112. doi: 10.14529/hsm180310

42. Ходасевич Л.С., Чупрова С.Н., Абакумов А.А., Хечумян А.Ф. Внезапная сердечная смерть в спорте: факторы риска, нозологическая характеристика, направления профилактики // Спортивная медицина: наука и практика. 2016. Т.6, №3. С.76–84. doi: 10.17238/ISSN2223-2524.2016.3.76

43. Gati S., Malhotra A., Sedgwick C., Papamichael N., Dhutia H., Sharma R., Child A.H., Papadakis M., Sharma S. Prevalence and progression of aortic root dilatation in highly trained young athletes // *Heart*. 2019. Vol.105, №12. P.920–

925. doi: 10.1136/heartjnl-2019-314759

44. Бляхман Ф.А., Зиновьева Ю.А., Мехдиева К.Р., Найдич А.М., Соколов С.Ю., Тимохина В.Э. Ложные сухожилия в левом желудочке // Российский кардиологический журнал. 2017. №2. С.87–91. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-87-91>

45. Галактионова М.Ю., Маисеенко Д.А. Нарушение ритма сердца у детей с дисплазией соединительной ткани: клинические и гемодинамические параметры // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016. Т.11, №2. С.283–286. doi: 10.14300/mnnc.2016.11056 ISSN 2073-8137

46. Макарова Г.А., Мирошникова Ю.В., Дидур М.Д. Медицинские противопоказания к учебно-тренировочному процессу и участию в спортивных соревнованиях. Методические рекомендации Центра лечебной физкультуры и спортивной медицины Федерального медико-биологического агентства России. М., 2014. 106 с.

47. Вахненко Ю.В., Уразова Г.Е., Шабуров В.А., Вереветинов А.Н. Нарушения сердечного ритма у кардиологических больных с повышенной диспластической стигматизацией // Амурский медицинский журнал. 2018. №3(23). С.85–86. doi: 10.22448/AMJ.2018.3.85-86

48. Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти (2-е издание). М.: Медпрактика-М. 2018. 247 с.

49. Смоленский А.В., Михайлова А.В. Перспективные направления развития спортивной кардиологии // Лечебная физкультура и спортивная медицина. 2012. 7(103). С.13–22.

50. Пиголкин Ю.И., Шилова М.А., Захаров С.Н., Середа А.П., Жолинский А.В., Круглова И.В., Шигеев С.В. Внезапная смерть лиц молодого возраста во время физической нагрузки // Судебно-медицинская экспертиза. 2019. Т.62, №1. С.50–55. doi: 10.17116/sudmed20196201150

51. Löllgen H., Leyk D., Hansel J. The pre-participation examination for leisure time physical activity general medical and cardiological issues // Dtsch Arztebl. Int. 2010. Vol.107, №42. P.742–749. doi: 10.3238/arztebl.2010.0742

52. Bonny A., Talle M., Fontaine G. Arrhythmogenic Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy: Insights from the Rationale of Disease Nomenclature and Clinical Perspectives // World J. Cardiovasc. Dis. 2015. Vol.5, №8. P.218–226. doi: 10.4236/wjcd.2015.58025

53. Hafe P.V., Freitas J., Costa O. From Cardiac Preparticipation Evaluation to Sudden Cardiac Death // Injuries and Health Problems in Football / ed. by J.Espregueira-Mendes et al. Springer, 2017. P.515–523. ISBN: 978-3-662-53924-8. doi: 10.1007/978-3-662-53924-8_4

54. Maron B.J., Doere J.J., Haas T.S., Tierney D.M., Mueller F.O. Sudden death in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006 // Circulation. 2009. Vol.119, №8. P.1085–1092. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.804617

55. Терещенко С.Ю. Кардиогенные синкопальные состояния у детей и подростков // Вопросы современной педиатрии. 2011. Т.10, №2. С.64–70.

56. Макаров Л.М., Комолятова В.Н., Киселева И.И., Аксенова Н.В., Беспорточный Д.А., Балыкова Л.А., Паршина Т.С. Эпидемиология приступов потери сознания у детей и подростков в спорте высших достижений (исследование ЭПИЗОД-С) // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019. 64 (6). С. 62–67. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-6-62-67>

57. Комолятова В.Н., Макаров Л.М., Федина Н.Н., Киселева И.И., Беспорточный Д.А. Синкопальные состояния у юных элитных спортсменов // Кардиология. 2016. Т.56, №2. С.47–51. doi: 10.18565/cardio.2016.2.47-51.

58. Бойцов С.А., Колос И.П., Лидов П.И., Смоленский А.В., Ардашев А.В., Балыкова Л.А., Барбухатти К.О., Беличенко О.И., Васюк Ю.А., Габрусенко С.А., Гаврилова Е.А., Голицын С.П., Дземешкевич С.Л., Дегтярева Е.А., Караськов А.М., Кисляк О.А., Комолятова В.Н., Крыжановский С.А., Макаров Л.М., Михайлова А.В., Макарова Г.А., Никулина Н.Н., Палеев Н.Р., Палеев Ф.Н., Поляев Б.А., Поляков С.Д., Ревивили А.Ш., Рогоза А.Н., Садыкова Д.И., Сторожаков Г.И., Соколов С.Ф., Смоленский А.В., Сулимов В.А., Терещенко С.Н., Шарькин А.С., Школьникова М.А., Харлап М.С., Якушин С.С. Национальные рекомендации по допуску спортсменов с отклонениями со стороны сердечно-сосудистой системы к тренировочно-соревновательному процессу // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011. Т.7, №6 (Приложение). С.2–60.

REFERENCES

1. Mihailova A.V., Smolensky A.V. Overstrain of athlete's heart. *Lechebnaya fizkul'tura i sportivnaya meditsina* 2009; (12):26–32 (in Russian).

2. Lithwick D.J., Fordyce C.B., Morrison B.N., Nazzari H., Krikler G., Isserow S., Heilbron B., Taunton J. Pre-participation screening in the young competitive athlete: International recommendations and a Canadian perspective. *BCM J.* 2016; 58(3):145–151.

3. Corrado D., Pelliccia A., Heidbuchel H., Sharma S., Link M., Basso C., Biffi A., Buja G., Delise P., Gussac I., Anastakis A., Borjesson M., Bjørnstad H.H., Carrè F., Deligiannis A., Dugmore D, Fagard R., Hoogsteen J., Mellwig K.P, Panhuyzen-Goedkoop N., Solberg E., Vanhees L., Drezner J, Estes N.A. 3rd, Iliceto S., Maron B.J., Peidro R., Schwartz

P.J., Stein R., Thiene G., Zeppilli P., McKenna W.J. Recommendations for interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete. *Eur. Heart J.* 2010; 31(2):243–259. doi: 10.1093/eurheartj/ehp473

4. Sharma S., Drezner J.A., Baggish A., Papadakis M., Wilson M.G., Prutkin J.M., Gerche A.L., Ackerman M.J., Börjesson M., Salerno J.C., Asif I.M., Owens D.S., Chung E.H., Emery M.S., Froelicher V.F., Heidbuchel H., Adamuz C., Asplund C.A., Cohen G., Harmon K.G., Marek J.C., Molossi S., Niebauer J., Pelto H.F., Perez M.V., Riding N.R., Saarel T., Schmied C.M., Shipon D.M., Stein R., Vetter V.L., Pelliccia A., Corrado D. International Recommendations for Electrocardiographic Interpretation in Athletes. *J Am Coll Cardiol.* 2017. 69(8). P.1057–1075. doi: 10.1016/j.jacc.2017.01.015

5. Drezner J.A. Standardised criteria for ECG interpretation in athletes: a practical tool. *Br. J. Sports Med.* 2012; 46(Suppl. 1):6–8. doi:10.1136/bjsports-2012-091703

6. Komolyatova V.V., Makarov L.M., Fedina N.N., Kiseleva I.I. Microvolt T-Wave Alternans in Adolescent Elite Athletes. *Kardiologiya* 2015; 55(1):43–46 (in Russian).

7. Bezuglaia V. Overexertion of the cardiovascular system in athletes: causes, symptoms, diagnosis, prevention. *Science in Olympic sports* 2016; 1:33–39 (in Russian).

8. Vakhnenko Yu.V. Substantiation of necessity of medical rehabilitation of athletes training in conditions of sharply continental climate. *Allergologiya i immunologiya* 2012; 13(1):59–60 (in Russian).

9. Pavlov V.I. Differential diagnostics of electrocardiogram changes in ischemic heart disease and sports stress influences. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2016; 15(3):49–51 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-49-51>

10. Drezner J.A., Ackerman M.J., Anderson J., Ashley E., Asplund C.A., Baggish A.L., Börjesson M., Cannon B.C., Corrado D., DiFiori J.P., Fischbach P., Froelicher V., Harmon K.G., Heidbuchel H., Marek J., Owens D.S., Paul S., Pelliccia A., Prutkin J.M., Salerno J.C., Schmied C.M., Sharma S., Stein R., Vetter V.L., Wilson M.G. Electrocardiographic interpretation in athletes: the ‘Seattle Criteria’. *Br. J. Sports Med.* 2013; 47(3):122–124. doi: 10.1136/bjsports-2012-092067

11. Pavlov V.I., Pachina A.V., Koledova D.N., Ivanova Yu.M., Gvinianidze M.V., Rezepov A.S., Ordzhonikidze Z.G., Badtieva V.A., Isaeva Z.S., Plotnikov S.G. The usual changes in the ECG of the athlete – a modern approach. *Medical alphabet* 2018; 1(14):21–26 (in Russian).

12. Balykova L. A., Varlashina K. A., Ivyansky S. A., Lazareva D. V., Vlasova E. I. Prevalence of arrhythmias and cardiac conduction disorders in young. *Ogarev-online* 2019; (2):1–7 (in Russian). Available at: <http://journal.mrsu.ru/arts/rasprostranennost-narushenij-ritma-i-provodimosti-serdca-u-yunyx-sportsmenov>

13. Garganeeva N.P., Taminova I.F., Vorozhtsova I.N. Electrocardiographic control for cardiovascular system in sportsmen at precompetition training. *Russian Journal of Cardiology* 2017; (12):36–40 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-36-40>

14. Balykova L.A., Ivyansky S.A., Chiginoyva K.N. Medical support of children’s sports: Topical problems. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)* 2017; 62(2):6–11 (in Russian). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-2-6-11>

15. Balykova L.A., Ivyanskiy S.A., Gromova Ye.V., Varlashina K.A., Shchekina N.V., Davydov P.A. Pathogenesis aspects of formation of the disadaptation changes of cardiovascular system, coursed by intensive physical activities. *Vestnik Mordovskogo universiteta = Mordovia University Bulletin* 2016; 3(26):336–348. doi: 10.15507/0236-2910.026.201603.336-348

16. Biffi A., Delise P., Zeppilli P., Giada F., Pelliccia A., Penco M., Casasco M., Colonna P., D’Andrea L., Gazale G., Inama G., Spataro A., Villella A., Marino P., Pirelli S., Romano V., Cristiano A., Bettini R., Thiene G., Furlanello I., Corrado D. Italian cardiological guidelines for sports eligibility in athletes with heart disease: part 1. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)* 2013; 14(7):477–499. doi: 10.2459/JCM.0b013e32835f6a21

17. Drezner J.A., Fischbach P., Froelicher V., Marek J., Pelliccia A., Prutkin J.M., Schmied C.M., Sharma S., Wilson M.G., Ackerman M.J., Anderson J., Ashley E., Asplund C.A., Baggish A.L., Börjesson M., Cannon B.C., Corrado D., DiFiori J.P., Harmon K.G., Heidbuchel H., Owens D.S., Paul S., Salerno J.C., Stein R., Vetter V.L. Normal electrocardiographic findings: recognising physiological adaptations in athletes. *Br. J. Sports Med.* 2013; 47(3): 125–136. doi: 10.1136/bjsports-2012-092068

18. Predel H. Marathon run: cardiovascular adaptation and cardiovascular risk. *Eur. Heart J.* 2014. 35(44):3091–3098. doi: 10.1093/eurheartj/ehf502

19. Alekseeva D.Yu., Ivanova I.Yu., Popov S.V., Zemskov I.A., Vasichkina E.S. Management of Wolff-Parkinson-White syndrome in athletes of youth sports schools on the example of two clinical cases. *Annaly aritmologii* 2018; 15(3):136–141 (in Russian). doi: 10.15275/annaritmol.2018.3.1

20. Niebauer J., Börjesson M., Carre F., Caselli S., Palatini P., Quattrini F., Serratoso L., Adami P.E., Biffi A., Pressler A., Schmied C., Buuren F., Panhuyzen-Goedkoop N., Solberg E., Halle M., Gerche A., Papadakis M., Sharma S., Pelliccia A. Recommendations for participation in competitive sports of athletes with arterial hypertension: a position statement from the sports cardiology section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur. Heart J.* 2018; 39(40):3664–3671. doi: 10.1093/eurheartj/ehy511

21. Ivanova O.M., Ivanova M.A. Acute ischemic heart disease in children involved in sports. *Sportivnaâ medicina: nauka i praktika = Sports medicine: research and practice* 2015; (4):10–20 (in Russian).
22. Sheikh N., Papadakis M., Schnell F., Panoulas V., Malhotra A., Wilson M., Carré F., Sharma S. Clinical Profile of Athletes With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ. Cardiovasc. Imaging* 2020; 8(7):e0034549. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.114.003454
23. Komolyatova V.N., Makarov L.M., Kolosov V.O., Kiseleva I.I., Fedina N.N. Electrocardiographic features in young elite athletes. *Pediatria* 2013; 92 (3):136–140 (in Russian).
24. Zhikina N.P., Koziolova N.A., Bushmakina A.V., Konnova O.L. Cardiac remodeling in young athletes. *Sportivnaâ medicina: nauka i praktika = Sports medicine: research and practice* 2016; 6(3):38–43 (in Russian). doi: 10.17238/ISSN2223-2524.2016.3.38
25. Delise P, Lanari E, Sitta N., Centa M., Allocca G., Biffi F. Influence of training on the number and complexity of frequent VPBs in healthy athletes. *J. Cardiovasc. Med.* 2011; 12(3):157–161. doi: 10.2459/JCM.0b013e32834102ea
26. Delise P, Sitta N., Lanari E., Berton G., Centa M., Allocca G., Cati A., Biffi A. Long-Term Effect of Continuing Sports Activity in Competitive Athletes With Frequent Ventricular Premature Complexes and Apparently Normal Heart. *Am. J. Cardiol.* 2013; 112(9):1396–1402. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.06.032
27. Biffi A., Maron B., Culasso F., Verdile L., Fernando F., Di Giacinto B., Di Paolo F.M., Spataro A., Delise P., Pelliccia A. Patterns of ventricular tachyarrhythmias associated with training, deconditioning and retraining in elite athletes without cardiovascular abnormalities. *Am. J. Cardiol.* 2011; 107(5):697–703. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.10.049
28. Lutfullin I.J., Safina A.I. Modern arrhythmology admission criteria to sports training and competition children and adolescents. *Prakticheskaya meditsina = Practical medicine* 2011; (5):25–29 (in Russian).
29. Skuratova N.A. Athletic heart: criteria, differential diagnostics. *Cardiology in Belarus* 2017; 9(5):980–990 (in Russian).
30. Giustetto C., Gaita F. Sudden cardiac death in athletes with an apparently normal heart: the channelopathies. *G. Ital. Cardiol. (Rome)* 2008; 9(10 Suppl. 1):S78–S82.
31. Gordeeva M.V., Mitrofanova L.B., Pakhomov A.V., Velesvlavova O.E., Berman M.V., Lavtentyuk G.P., Platonov P.G., Shubik Yu.V. Sudden cardiac death in adolescents and young adults. *Journal of Arrhythmology* 2012; 68(68):34–44 (in Russian).
32. Sharykin A.S., Badtieva V.A. Disorders of electric activity of the heart causing difficulties of participation in the educational training process and sports competitions at the stages of sports perfection and higher sports mastery. *Lechebnaya fizkul'tura i sportivnaya meditsina* 2018; (6):13–20 (in Russian).
33. Mitchell J.H., Haskell W., Snell P., Van Camp S.P. Task Force 8: classification of sportshell. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45(8):1364–1367. doi: 10.1016/j.jacc.2005.02.015
34. Iordanskaya F.A., Tsepikova N.K., Ipatenko O.N., Kleev V.V. Electrocardiogram and blood electrolyte level in monitoring the current functional state of athletes. *Teoriya i praktika fizicheskoy kultury* 2006; (4):55–58 (in Russian).
35. Skuratova N.A., Belyaeva L.M. Value of treadmill-test and cardiointervalography in disputable questions of allowing children to go in for sports. *Problemy zdorov'â i èkologii = Health and Ecology Issues* 2012; (2):95–99 (in Russian).
36. Skuratova N.A. Early repolarization syndrome in children and adolescents: diagnostic algorithm to allow children to do physical exercise. *Problemy zdorov'â i èkologii = Health and Ecology Issues* 2016; (4):96–100 (in Russian).
37. Mandrikov V.B., Zubareva E.V., Rudaskova E.S., Adelshina G.A., Ageeva V.A. Systolic heart function in athletes with signs of connective tissue dysplasia. *Bulletin of Volgograd State Medical University* 2019; (2):97–100 (in Russian). doi: 10.19163/1994-9480-2019-2(70)-97-100
38. Kalaeva G.Y., Khokhlova O.I., Deev I.A., Samoilova J.G. The Incidence and Clinical Characteristics of the Connective Tissue Dysplasia in Adolescents. *Pediatric pharmacology* 2017; 14(5):373–379 (in Russian). <https://doi.org/10.15690/pf.v14i5.1785>
39. Samusev R.P., Zubareva E.V., Rudaskova E.S., Adel'shina G.A., Altyndaeva I.E. On the Dependence of the Left Ventricle's False Chords Frequency on the Level of Physical Activity. *Journal of Anatomy and Histopathology* 2017; 6(3):71–74 (in Russian). <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2017-6-3-71-74>
40. Yagoda A.V., Novikova M.V., Gladkikh N.N. Risk factors for prognostically significant heart rhythm disorders in connective tissue dysplasia. *Arhiv' vnutrennej mediciny = Archives of Internal Medicine* 2015; (1):60–63 (in Russian). <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2015-0-1-60-63>
41. Timokhina V.E., Mekhdieva K.R., Blyakhman F.A. Connective Tissue Dysplasia in Young Athletes: Literature Review. *Human. Sport. Medicine* 2018; 18(3):101–112 (in Russian). doi: 10.14529/hsm180310
42. Khodasevich L.S., Chuprova S.N., Abakumov A.A., Hechumyan A.F. Sudden cardiac death in sports: risk factors, nosological features, prevention strategies. *Sportivnaâ medicina: nauka i praktika = Sports medicine: research and practice* 2016; 6(3):76–84 (in Russian). doi: 10.17238/ISSN2223-2524.2016.3.76
43. Gati S., Malhotra A., Sedgwick C., Papamichael N., Dhutia H., Sharma R., Child A.H., Papadakis M., Sharma S. Prevalence and progression of aortic root dilatation in highly trained young athletes. *Heart* 2019; 105(12):920–925. doi:

10.1136/heartjnl-2019-314759

44. Blyakhman F.A., Zinovieva Yu.A., Mekhdieva K.R., Naydich A.M., Sokolov S.Yu., Timokhina V.E. False tendons in the left ventricle. *Russian Journal of Cardiology* 2017; (2):87–91 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-87-91>

45. Galaktionova M.Yu., Maiseenko D.A. Cardiac arrhythmia in children with connective tissue dysplasia: clinical and hemodynamic characteristics. *Medical Bulletin of the North Caucasus* 2016; 11(2):283–286 (in Russian). doi: 10.14300/mnnc.2016.11056 ISSN 2073-8137

46. Makarova G.A., Miroshnikova Yu.V., Didur M.D. Medical contraindications to the educational and training process and participation in sports competitions. Methodological recommendations of the Center for Therapeutic Physical Education and Sports Medicine of the Federal Medical and Biological Agency of Russia. Moscow; 2014 (in Russian).

47. Vakhnenko Yu.V., Urazova G.E., Shaburov V.A., Verevetinov A.N. Cardiac rhythm disorders in cardiological patients with increased dysplastic stigmatization. *Amurskiy Meditsinskiy Zhurnal* 2018; (3):85–86 (in Russian). doi: 10.22448/AMJ.2018.3.85-86

48. Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Belenkov Yu.N., Boytsov S.A. National recommendations for determining the risk and preventing sudden cardiac death. Moscow. Medpraktika-M; 2018 (in Russian).

49. Smolensky A.V., Mikhailova A.V. Fundamental tendencies of the development of sports cardiology. *Lechebnaya fizkul'tura i sportivnaya meditsina* 2012; (7):13–22 (in Russian).

50. Pigolkin Yu.I., Shilova M.A., Zakharov S.N., Sereda A.P., Zholinskiy A.V., Kruglova I.V., Shigeev S.V. The sudden death among the young persons under effect of the different forms of physical loads. *Forensic Medical Expertise* 2019; 62(1):50–55 (in Russian). doi: 10.17116/sudmed20196201150.

51. Löllgen H., Leyk D., Hansel J. The pre-participation examination for leisure time physical activity general medical and cardiological issues. *Dtsch Arztebl. Int.* 2010; 107(42):742–749. doi: 10.3238/arztebl.2010.0742

52. Bonny A., Talle M., Fontaine G. Arrhythmogenic Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy: Insights from the Rationale of Disease Nomenclature and Clinical Perspectives. *World J. Cardiovasc. Dis.* 2015; 5(8):218–226. doi: 10.4236/wjcd.2015.58025

53. Hafe P.V., Freitas J., Costa O. From Cardiac Preparticipation Evaluation to Sudden Cardiac Death. In: Espregueira-Mendes J., João van Dijk C.N., Neyret P., Cohen M., Della Villa S., Pereira H., Oliveira J.M. (editors). *Injuries and Health Problems in Football*. Springer; 2017:515–523. ISBN: 978-3-662-53924-8. doi: 10.1007/978-3-662-53924-8_45

54. Maron B.J., Doere J.J., Haas T.S., Tierney D.M., Mueller F.O. Sudden death in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. *Circulation* 2009; 119(8):1085–1092. doi: 10.1161/CIRCULATION-AHA.108.804617

55. Tereshchenko S. Cardiogenic syncopal states in children and adolescents. *Current Pediatrics* 2011; 10(2):64–70 (in Russian).

56. Makarov L.M., Komolyatova V.N., Kiseleva I.I., Aksenova N.V., Besportochnyi D.A., Balykova L.A., Parshina T.S. Epidemiology of the syncope in children and adolescents in elite sport (EPISODE-S research). *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)* 2019; 64(6):62–67 (in Russian). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-6-62-67>

57. Komolyatova V.N., Makarov L.M., Fedina N.N., Kiseleva I.I., Besportochny D.A. Syncope in young elite athletes. *Kardiologiia* 2016; 56(2):47–51. doi: 10.18565/cardio.2016.2.47-51

58. Boytsov S.A., Kolos I.P., Lidov P.I., Smolensky A.V., Ardashev A.V., Balykova L.A., Barbukhatti K.O., Belichenko O.I., Vasyuk Yu.A., Gabrusenko S.A., Gavrilova E.A., Golitsyn S.P., Dzemeshkevich S.L., Degtyareva E.A., Karaskov A.M., Kislyak O.A., Komolyatova V.N., Kryzhanovsky S.A., Makarov L.M., Mikhailova A.V., Makarova G.A., Nikulina N.N., Paleev N.R., Paleev F.N., Polyayev B.A., Polyakov S.D., Revishvili A.S., Rogoza A.N., Sadykova D.I., Storozhakov G.I., Sokolov S.F., Smolensky A.V., Sulimov V.A., Tereshchenko S.N., Sharykin A.S., Shkolnikova M.A., Kharlap M.S., Yakushin S.S. National recommendations for the admission of athletes with cardiovascular abnormalities to the training and competitive process. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2011; 7(6 Suppl.):2–60 (in Russian).

Информация об авторах:

Юлия Викторовна Вахненко, канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: gen-45@rambler.ru

Author information:

Yulia V. Vakhnenko, MD, PhD (Med.), Assistant of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy; e-mail: gen-45@rambler.ru

Ирина Евгеньевна Доровских, канд. мед. наук, зав. диагностическим отделением Клиники кардиохирургии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: irina_dorovsk@mail.ru

Irina E. Dorovskikh, MD, PhD (Med.), Head of the Diagnostic Department of the Cardiac Surgery Clinic, Amur State Medical Academy; e-mail: irina_dorovsk@mail.ru

Елена Николаевна Гордиенко, д-р мед. наук., профессор, кафедра гистологии и биологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: maks_120204@rambler.ru

Elena N. Gordienko, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Department of Histology and Biology, Amur State Medical Academy; e-mail: maks_120204@rambler.ru

Мария Андреевна Черных, заместитель главного врача по лечебной работе Клиники кардиохирургии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: maria.doc@incloud.com

Maria A. Chernykh, MD, Deputy Chief Physician for Medical Work of the Cardiac Surgery Clinic, Amur State Medical Academy; e-mail: maria.doc@incloud.com

*Поступила 26.01.2021
Принята к печати 10.02.2021*

*Received January 26, 2021
Accepted February 10, 2021*

УДК 612.112.13+611.231-018.7]599.323.4:(616-092.9)

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-141-153

ЗНАЧЕНИЕ АПОПТОЗА И ЭКСТРУЗИИ ДЛЯ СОХРАНЕНИЯ СТРУКТУРЫ ЭПИТЕЛИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Н.П.Красавина, С.С.Целуйко, А.А.Зубов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.

РЕЗЮМЕ. Размножение и поддержание целостности эпителиального пласта требует точно сбалансированной скорости роста и гибели клеток. В переполненных участках ткани часть клеток претерпевает последовательную потерю межклеточных соединений, что приводит к прогрессирующему снижению их числа. Чтобы сохранить неповрежденный барьер, эпителий устраняет погибающие клетки путем экстрюзии. Экстрюзия клеток – уникальное морфологическое явление, присущее эпителию, при котором клетки, подверженные апоптозу или не апоптотические элементы удаляются из ткани, не нарушая при этом симметрию пласта. Во время экстрюзии, участок, предназначенный для апоптоза, за счет сигналов соседних элементов, формирует и сжимает кольцо актомиозинового комплекса, что приводит к удалению погибающих клеток из эпителия. Апоптоз эпителиальных клеток дыхательных путей является основным механизмом уменьшения клеточного числа после гиперпластических изменений в нем, возникающих при воздействии негативных факторов, вирусной или бактериальной инфекции. Авторы демонстрируют свои оригинальные фотографии по экстрюзии эпителиоцитов дыхательных путей.

Ключевые слова: апоптоз, апоптотическая экстрюзия, онкогенная экстрюзия, эпителий дыхательных путей.

IMPORTANCE OF APOPTOSIS AND EXTRUSION FOR PRESERVING THE STRUCTURE OF THE AIRWAY EPITHELIUM

N.P.Krasavina, S.S.Tseluyko, A.A.Zubov

Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

SUMMARY. Reproduction and maintenance of the integrity of the epithelial layer requires a precisely balanced rate of growth and cell death. In overcrowded areas of tissue, some of the cells undergo a consecutive loss of intercellular connections, which leads to a progressive decrease in their number. To keep the barrier intact, the epithelium eliminates dying cells by means of extrusion. Cell extrusion is a unique morphological phenomenon inherent in the epithelium, in which cells prone to apoptosis or non-apoptotic elements are removed from the tissue, thus breaking the symmetry of the layer. During extrusion, the site intended for apoptosis, due to signals from neighboring elements, forms and compresses the ring of the actomyosin complex, which leads to the removal of dying cells from the epithelium. Apoptosis of epithelial cells of the respiratory tract is the main mechanism for a decrease in the cell number after hyperplastic changes in it, arising from exposure to negative factors, viral or bacterial infection. In the review, the authors demonstrate the original photographs of the extrusion of airway epithelial cells.

Key words: apoptosis, apoptotic extrusion, oncogenic extrusion, airway epithelium.

Апоптоз – форма запрограммированной гибели клеток, в результате чего происходит обновления тканей во время развития и в постнатальном периоде. Апоптоз

является основной причиной ежедневного оборота более 150 млрд клеток в здоровом организме человека. Основная задача этого процесса для организма заклю-

Контактная информация

Надежда Павловна Красавина, д-р мед. наук, профессор, кафедра гистологии и биологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: nadyagma@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Nadezhda P. Krasavina, PhD, DSc (Med.), Professor, Department of Histology and Biology, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: nadyagma@mail.ru

Для цитирования:

Красавина Н.П., Целуйко С.С., Зубов А.А. Значение апоптоза и экстрюзии для сохранения структуры эпителия дыхательных путей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.79. С.141–153. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-141-153

For citation:

Krasavina N.P., Tseluyko S.S., Zubov A.A. Importance of apoptosis and extrusion for preserving the structure of the airway epithelium. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (79):141–153 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-141-153

чается в предотвращении высвобождения клеточного содержимого в окружающую среду, способного спровоцировать воспалительные или аутоиммунные реакции [1, 2]. В настоящее время выявлено большое число генов, которые кодируют вещества, необходимые для регуляции апоптоза [3, 4]. Гомеостатическая регуляция нормального объёма клеточной массы осуществляется циклической продукцией факторов роста, стимулирующих митоз, и «факторов смерти», индуцирующих гибель клеток. Известно, что некоторые факторы роста в равной степени могут стимулировать митоз и подавлять апоптоз. Апоптоз характеризуется основными морфологическими и биохимическими критериями, для которых характерно: конденсация хроматина в ядре, образование пузырьков на мембране, фрагментация цитоплазмы с последующим фагоцитозом фрагментов, отсутствие воспалительного процесса, межнуклеосомное расщепление ДНК кальций- и магний-зависимыми эндонуклеазами [5, 6]. При различных состояниях может наблюдаться как ускорение, так и замедление апоптоза. Все факторы, усиливающие или ослабляющие апоптоз, могут действовать прямо на механизм гибели клетки или опосредованно, путем влияния на регуляцию транскрипции. Апоптоз играет жизненно важную роль в процессе эмбрионального развития высших позвоночных и включен в реализацию многих морфогенетических процессов [7, 8]. Повышенная активность апоптоза является звеном в патогенезе ишемических повреждений разных органов, поэтому проблема клеточной альтерации и смерти приобретает с каждым годом все больший интерес.

К основным назначениям апоптоза можно отнести поддержание количественного баланса клеток в активно пролиферирующих тканях взрослого организма, что встречается при гиперплазии тканей, клеточной смерти, вызванной слабым повреждением, своевременной «выбраковкой» клеток с дефектной ДНК [2, 9]. Однако клетки не жестким образом предтерминированы к самоуничтожению, они должны получить сигнал к включению программы гибели, причем, возможно, сигнал воспринимается клеткой лишь незадолго до срока ее физиологической гибели.

Инициация апоптоза происходит по двум основным путям: первый опосредован специфическими рецепторами смерти, расположенными на клеточной поверхности, а второй связан с нарушениями целостности мембраны митохондрий [1, 4, 10]. Оба пути включают в себя сложную цепь биохимических событий, выполняемых семейством цистеиновых белков, называемых каспазами. Первый путь связан с активацией специфических рецепторов смерти и дальнейшей активацией каспазы-8, которая, в свою очередь, активирует непосредственно киллерные каспазы [6]. Кроме того, каспаза-8 может активировать и митохондриальный путь развития апоптоза путем активации белка Bid, который приводит к выпуску цитохрома С. Развитие апоптоза по тому или иному пути зависит от типа клеток [4].

Наибольший интерес представляет второй путь развития апоптоза. Сигналы, инициализирующие запуск апоптоза, активируют проапоптозные белки семейства Bcl-2, приводя к выпуску цитохрома С в цитоплазму и далее соединение его с цитоплазматическим фактором Apaf-1 (Apoptosis Protease Activating Factor 1), в результате чего образуется комплекс «цитохром С – Apaf-1» [3, 9, 10]. С возрастом способность организма адекватно реагировать на сигналы апоптоза утрачивается, в связи с чем происходит выживание патологически опасных клеток, что ведёт к развитию различных болезней. С другой стороны, усиливается гибель клеток, необходимых для нормальной жизнедеятельности организма, в частности, в иммунной системе провоцируется дисрегуляция цитокинов, возникает дисбаланс в антиоксидантной системе, снижается сопротивляемость организма инфекциям [1, 7, 11]. Все это, а также многие другие причины, в конечном итоге ведут к изменениям в различных органах и системах организма и приводят к нарушению процесса апоптоза.

Экструзия – особое морфологическое явление, присутствующее эпителиальной ткани и эндотелию, при котором клетки физически изгоняются из ткани. Особенно оно уникально в том случае, когда пораженные клетки как бы «выскакивают» из своей исходной ткани, причем надо учитывать, что все клетки связаны между собой межклеточными контактами [7, 12]. Экструзия клеток характеризуется двумя признаками нарушения симметрии клеточного пласта: первое – потеря плоской симметрии из-за выдавливания клеток в апикальном или базальном направлениях, второе – потеря механической однородности внутри слоев, т.е. клетки, которым суждено быть подвергнутым экструзии, становятся биохимически и механически отличными от своих соседей [11–14]. Экструзия клеток вызывается множеством различных причин, от апоптоза до экспрессии онкогенов, в связи с чем остается неясным вопрос: как экструзия влияет на апоптоз и трансформацию эпителиальных клеток [8, 15].

Гибель может играть биологически полезную роль в экструзии тех клеток, выживание которых вредно для организма в целом: например, клеток-мутантов или клеток, поражённых вирусом. Уничтожение поражённых вирусом клеток путём апоптоза обеспечивает минимальное повреждение тканей по сравнению с другими механизмами смерти (рис. 1). При этом фрагментация ДНК имеет исключительно важное значение, так как она предупреждает перенос генетического материала при фагоцитировании апоптозных телец.

Экструзия включает две формы нарушения симметрии. Во-первых, изменяется геометрическая симметрия ткани за счет выталкивания клеток в направлении ортогональной плоскости данного слоя. При этом удаление клеток происходит либо в апикальном, либо в базальном направлениях, что обычно ведет к движению клеток во внешнюю среду, либо они попадают внутрь организма [16–18]. Во-вторых, совершенно очевидно,

что важные биохимические и биомеханические свойства клеток, предназначенных для удаления, отличаются от окружающих их соседних элементов [17–20].

Особенностью явления экстрюзии является разнообразие биологических процессов, для которых это характерно. Например, это может возникать, когда эпителиальные клетки подвергаются апоптозу, либо когда они экспрессируют онкогены, а также в том случае, когда эпителий становится переполненным [12], либо клетки инфицированы внутриклеточными организмами, такими, как сальмонеллы [21]. В ряде случаев экстрюзию можно понимать как способ сохранения гомеостаза ткани, либо участие в дифференцировке клеток [22]. Таким образом, можно предположить, что экстрюзия может быть общей реакцией на разнообразные биологические процессы. Вероятно, разные формы экстрюзии необходимо рассматривать как отдельные явления.

В настоящее время наиболее известны и разработаны вопросы двух форм экстрюзии: апоптотическая и онкогенная [23, 24]. В обеспечении экстрюзии могут участвовать разные механизмы, которые ответственны за одинаковые морфологические проявления этого процесса [5, 25]. Например, базальный выход трансформированных клеток из эпителиального пласта часто связан с локальной деградацией структуры базальной мембраны (рис. 2). В любом случае нельзя упускать из виду ключевую особенность процесса экстрюзии, а именно участие эпителиальных клеток, которые окружают элементы, подлежащие экстрюзии [26, 27]. Примером служит E-кадгерин, являющийся основным компонентом межклеточных соединений в эпителии. И апоптоз, и онкогенная экстрюзия ингибируются, если E-кадгерин в эпителии истощается, особенно в тех участках, из которых необходимо удалить клетки [24, 28, 29]. Концепция неавтономности клеток в эпителиальном пласте подкрепляется доказательствами того, что форма клетки, её цитоскелет и сигнальные пути изменены в соседних элементах, что часто отражает нарушение биохимической симметрии, и эти изменения могут быть ограничены локальной средой в экстрюзированных элементах [27, 30].

Поэтому логически возникает целый ряд вопросов, требующих решения по определению апоптотической и онкогенной экстрюзии:

- какие соответствующие биохимические или механические изменения происходят в экстрюзированных клетках, которые ответственны за запуск процесса экстрюзии?
- как соседние клетки участвуют в реакции экстрюзии?
- в каком направлении происходят изменения в экстрюзированном участке и как они согласуются с изменениями в соседних клетках?

Большое значение в этом случае имеет апикальная экстрюзия в эпителии, поскольку поверхность клеток

обращена к внешней среде и позволяет напрямую удалять апоптотические клетки из организма [5, 19]. Экстрюзия, по-видимому, является относительно ранним ответом на апоптоз [31].

Эпителий, состоящий из одного или нескольких слоев клеток, покрывает и защищает органы. Клетки, составляющие эпителиальный пласт, постоянно обновляются путем деления и дифференцировки. Для обеспечения защитного барьера эпителий должен поддерживать определенное число гомеостатических клеток путем сопоставления количества делящихся элементов и погибающих клеток. В эпителии постоянно происходит гибель клеток, что предотвращает перенаселенность из-за пролиферации [2, 32]. Однако неясно, что вызывает гибель клеток в процессе нормального жизненного цикла. Во время гомеостатического обновления деление и рост эпителиальных клеток может вызвать перенаселенность, что приводит к их экстрюзии и последующей гибели из-за потери факторов выживания. Данные результаты позволили предположить, что экстрюзия живой клетки может обеспечить подавление опухоли за счет удаления скопления лишних эпителиальных клеток. Было предложено, что экстрюзия обеспечивает два пути развития: один для поддержания гомеостатических клеток в эпителии, другой для удаления апоптотических (поврежденных) клеток [26, 31].

Эпителий несет дополнительную ответственность за обеспечение основных физиологических функций в организме, а именно, он служит барьером, отделяющим внутреннюю среду от внешней, контролирует поток ионов и воды, поглощает питательные вещества, предотвращает проникновение инфекционных и вредных веществ. Апоптотические клетки подвергаются как химическим, так и механическим изменениям, которые могут запустить процесс экстрюзии [13, 33, 34]. Они продуцируют широкий спектр химических веществ (сигналов), одним из которых является растворимый липид сфингозин-1-фосфат (S_1P), участвующий в апоптотической экстрюзии. Экстрюзия может быть заблокирована путем ингибирования фермента сфингозин-1-киназы, ответственного за синтез S_1P . Апоптотические клетки изменяют свои механические свойства, становятся гиперсократимыми при подготовке к апоптозу [5, 26]. Чтобы определить, используются ли для экстрюзии живых клеток те же факторы, которые контролируют элиминацию апоптотических клеток, были заблокированы сигналы необходимые для экстрюзии при экспериментальной перенаселенности эпителия. При подавлении Р-киназы или сигналов S_1P заметно снижалось процентное содержание экстрюзии как в неапоптотических, так и апоптотических клетках [3]. В тоже время смерть клеток может привести к нарушению барьерной функции. Считают, что экстрюзия клеток обеспечивает удаление апоптотических элементов из пласта, что позволяет сохранить барьерную функцию. В частности, ранний апоптоз эпителиальных

клеток запускает формирование актомиозинового кольца в живых соседних клетках, сжатие его позволяет выдавить разрушающиеся элементы из эпителия. Известно, что сигнал, производимый погибающими клетками, представлен S_1P который активирует сокращение актомиозина в окружающих клетках через S_1P_2 -рецептор. Подавление синтеза S_1P или внеклеточная передача сигналов блокирует экструзию апоптотических клеток. Погибающие клетки, вероятно, используют тот же сигнал что и апоптотические. На основании данных [4, 7, 30, 35], была предложена модель, показывающая как S_1P запускает апоптотическую экструзию клеток. S_1P секретируется в апоптотических клетках, затем переносится на внеклеточную поверхность где он связывается с S_1P_2 рецептором на поверхности окружающих клеток и активирует рецепторы, обеспечивающие сборку и сокращение экструзивного актомиозинового кольца в живой клетке, что приводит её в движение из ячейки, тем самым выделяя из эпителия [3, 36, 37]. Экструзия имеет решающее значение для поддержания подлежащей функции эпителиального барьера, следовательно, появление нарушений в передаче сигнала S_1P_2 рецептора может привести к различным заболеваниям, что связано с нарушением структуры эпителиального барьера [35, 38].

В настоящее время известны два механизма, которые позволяют соседним клеточным элементам воздействовать на погибающие апоптотические клетки и, следовательно, удалять их. Во-первых, сократительное действие соседних клеток может быть усилено, особенно на границе раздела с апоптотической клеткой [39, 40]. Известно, что в процессе экструзии происходит накопление F-актина и миозина II, что приводит к образованию чашеобразной сети актомиозина с повышенной сократительной способностью в соседних клетках и далее к изгнанию апоптотических элементов в апикальном направлении [24, 41, 42]. Во-вторых, механизм сжатия может быть произведен пластинчатыми выступами, которые соседние клетки приобретают в тот момент, когда они мигрируют под апоптотическими элементами. Этот механизм может быть задействован в том случае, если необходимо удалить крупные клетки или небольшие группы [43, 44]. В обоих случаях различные химические и механические сигналы апоптоза могут вызвать ответную реакцию со стороны цитоскелета соседних клеток. Таким образом, оба этих процесса предполагают, что в ответ на сигналы от апоптотических клеток в соседних элементах происходит изменение, и особенно актомиозинового комплекса, обеспечивающего передачу данных между клетками, что лучше всего понятно для рецептора S_1P . Экструзия может блокироваться за счет антагонизма наличия S_1P в соседних клетках. Однако экструзия не подавляется истощением рецептора S_1P в самой апоптотической клетке и вместе с тем она блокируется, когда S_1P_2 истощается в окружающем эпителии [25, 26]. В последнее время были обнаружены некоторые меха-

низмы, связанные с повышением чувствительности к натяжению, в частности с E-кадгеринном, который способен регулировать повышение сократительной способности апоптотической клетки [42, 45].

Экструзия онкогенных клеток происходит в том случае, когда онкогены спорадически экспрессируются в эпителии. У позвоночных онкогенная экструзия обычно осуществляется в апикальном направлении, в то же время нельзя исключить и базальную экструзию [23, 46]. Экструзия может быть вызвана различными онкогенами и представляет собой фундаментальный ответ эпителия на раннюю трансформацию, и по своей сути служит для удаления трансформированных клеток из организма (эпителиальная защита от рака) [47, 48]. Есть данные, указывающие, что для онкогенной экструзии природа передачи сигналов от клетки к клетке более сложная, чем в случае апоптотической экструзии. Механика тканей влияет на эффект онкогенной экструзии [12]: так, на поверхности раздела между эпителиальными клетками механическое натяжение больше в апикальных адгезивных зонах, чем на боковых межклеточных контактных поверхностях, расположенных ниже [26]. Однако увеличение бокового напряжения в межклеточных соединениях нарушает экструзию. Несмотря на множество документально подтверждённых биохимических показателей в ходе онкогенной экструзии, её механизм требует детального и глубокого изучения, в частности, для понимания, каким образом эти изменения приводят к морфологическим проявлениям экструзии [14, 17, 49]. Известно, что экструзия возникает из-за биохимического взаимодействия, которое происходит между онкогенными клетками и их «соседями». Одним из основных вопросов, требующих детальной проверки при онкогенной экструзии, остаётся выяснение проблемы сохранности эпителиального барьера, как это было продемонстрировано при апоптотической экструзии. А так же, как взаимодействие между соседними клетками способствует данному процессу?

Эпителий дыхательных путей в нормальных условиях имеет относительно низкую скорость пролиферации и запрограммирован в процессе развития на обеспечение защиты от повреждений и токсинов окружающей среды путем образования барьера, позволяющего удалить эти вещества. Основная роль эпителия объясняет, почему секреторные (бокаловидные) и реснитчатые клетки, имеющие на апикальной поверхности реснички, являются основными элементами эпителия органов дыхания. Эпителиальный пласт воздухоносных путей служит, в первую очередь, барьером для посторонних частиц и модулятором воспаления [6, 43, 50]. В эпителии дыхательных путей апоптоз выполняет три основных функции: 1 – устранение поврежденных клеток; 2 – восстановление гомеостаза после гиперпластических изменений в эпителии; 3 – контроль над воспалением и, тем самым, поддержание барьерной и противовоспалительной функции.

Апоптоз в эпителиальных клетках дыхательных путей индуцируется вирусными и бактериальными инфекциями, которые разрушают цитоскелет клетки путём воздействия токсинов, а также высоким содержанием кислорода и полициклических углеводородов [51]. Апоптоз в ответ на вирусную инфекцию, вероятно, происходит, как попытка ограничить репликацию вируса, предотвратить стойкое заражение и его распространение. Классические апоптотические эпителиальные клетки морфологически не проявляются во время восстановления эпителия. Возможно, низкая восприимчивость эпителиальных клеток дыхательных путей к апоптозу связана со способностью к уничтожению изолированных проапоптотических элементов, что имеет решающее значение и позволяет обеспечить закрытие, в процессе отторжения клеток, базальной мембраны с соседними клетками.

На пролиферацию и дифференцировку клеток в эпителиальном пласте существенное влияние оказывают процессы экстрюзии эпителиоцитов, что во многом зависит от комплекса внутриклеточных регуляторных механизмов [14, 33, 52].

Убыль эпителиоцитов может осуществляться не только через механизмы апоптоза (запрограммированная гибель клеток), но и за счёт экстрюзии морфологически жизнеспособных элементов [32, 43]. О

жизнеспособности экстрюзированного эпителиоцита свидетельствует морфологически неизменная структура ядра по сравнению с оставшимися клетками в пласте.

Согласно данным прижизненных наблюдений и анализа микроскопических срезов, доля жизнеспособных клеток (сохраненная мерцательная активность, морфологически неизменная структура ядра) не превышает 25% от общего числа элиминируемых эпителиоцитов. Этот механизм обычно запускается по достижении определенного уровня плотности клеток в эпителиальном пласте [43]. Апоптотические клетки распознаются соседними неизменёнными клетками и элиминируются посредством «выталкивания» из пласта (экстрюзии) за счёт актомиозинового сокращения [12]. В работах ряда авторов показана важная роль как апоптоза, так и механизма элиминации (экстрюзии) в многорядном реснитчатом эпителии дыхательных путей, что зависит от повреждения клеток, как в нормальных условиях, так и при патологических процессах (воспаление, гиперплазия) [53]. Перед экстрюзией эпителиальные клетки либо набухают, либо, обезвоживаясь, уплотняются. Матрикс клеток просветляется, местами становится бесструктурным. Органеллы резко уменьшаются в количестве, эндоплазматическая сеть фрагментируется (рис. 2А).

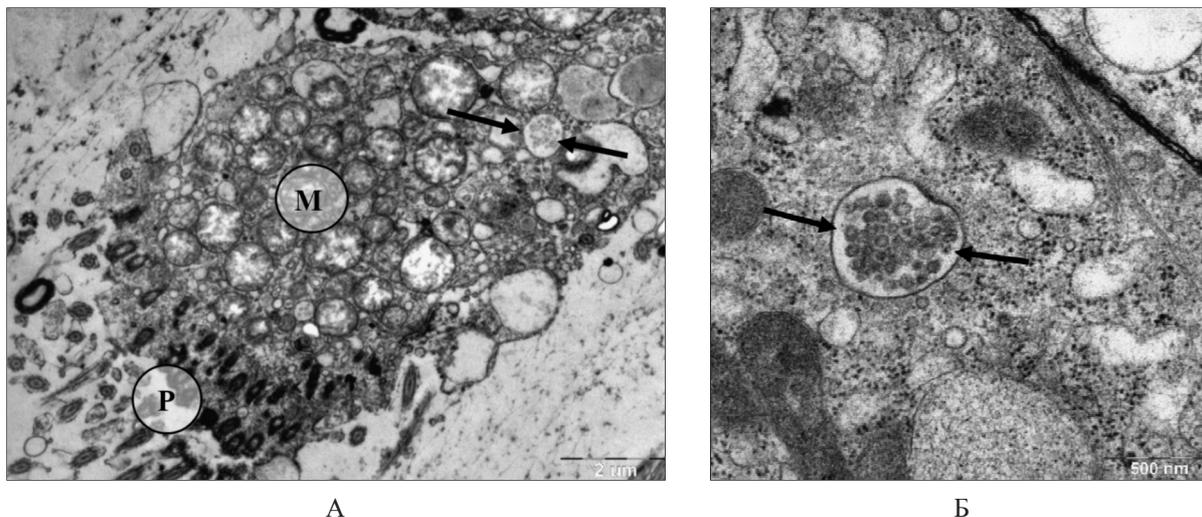


Рис 1. Реснитчатая клетка в просвете трахеи крысы, пораженная вирусом. Стрелками указаны вирусные частицы (А) и их капсиды (Б). М – митохондрии. Р – реснички. Увеличение: А – 23000; Б – 135000 (оригинал авторов).

В процессе возникновения этих изменений, видимо, уменьшается вязкость базальной мембраны, ослабляется плотность межклеточных контактов. По мере экстрюзии из эпителиального пласта, клетки, находящиеся по обе стороны от жизнеспособных элементов, сближаются, образуя интердигитации, десмосомы, соединительные комплексы [12, 32]. Идентификация процесса экстрюзии клеток возможна после появления апикальной части элиминируемой клетки над поверхностью эпителия, затем следует выход ее ядросодержащей части, и в заключение, окончательное

выделение клетки из пласта (рис. 1, 3). Согласно современным представлениям, клеточная экстрюзия помогает восстановить шестигранную организацию ткани с удалением из пласта жизнеспособных клеток неправильной формы [20].

В настоящее время становится очевидным, что эпителий дыхательных путей является ключевым модулятором воспалительных реакций и играет важную роль в обеспечении нормальной иммунной реакции. Для этого эпителий производит не только широкий спектр цитокинов и хемокинов, а также генерирует липиды,

пептидные медиаторы и активные формы кислорода. Это усиливает инфильтрацию воздушных пространств легких лейкоцитами, что влияет на дифференцировку эпителия органов дыхания и процессы клеточной гибели эпителиальных клеток [53]. В многоядном реснитчатом эпителии органов дыхания возможно кратковременное увеличение плотности клеток в пласте, что является естественным процессом и связано либо с пролиферативной активностью, либо с миграцией клеточных элементов. Доказано, что гибель клеток в эпителиальной ткани является ответом на увеличение клеточной плотности [32, 53]. Экструзия поврежденных клеток или элементов в состоянии

апоптоза является важным регуляторным механизмом. Клетки в состоянии апоптоза распознаются неизменными соседними элементами и элиминируются посредством выталкивания из пласта, ядра этих элементов часто изменяют свою локализацию, при этом наблюдается появление их цитоплазмы над поверхностью, а в дальнейшем происходит полное выделение клетки [54]. Достаточно часто в многоядном реснитчатом эпителии происходит экструзия эпителиоцитов без ресничек, а учитывая особенности строения клетки можно предположить, что в процесс вовлечены промежуточные элементы (рис. 3, 4).

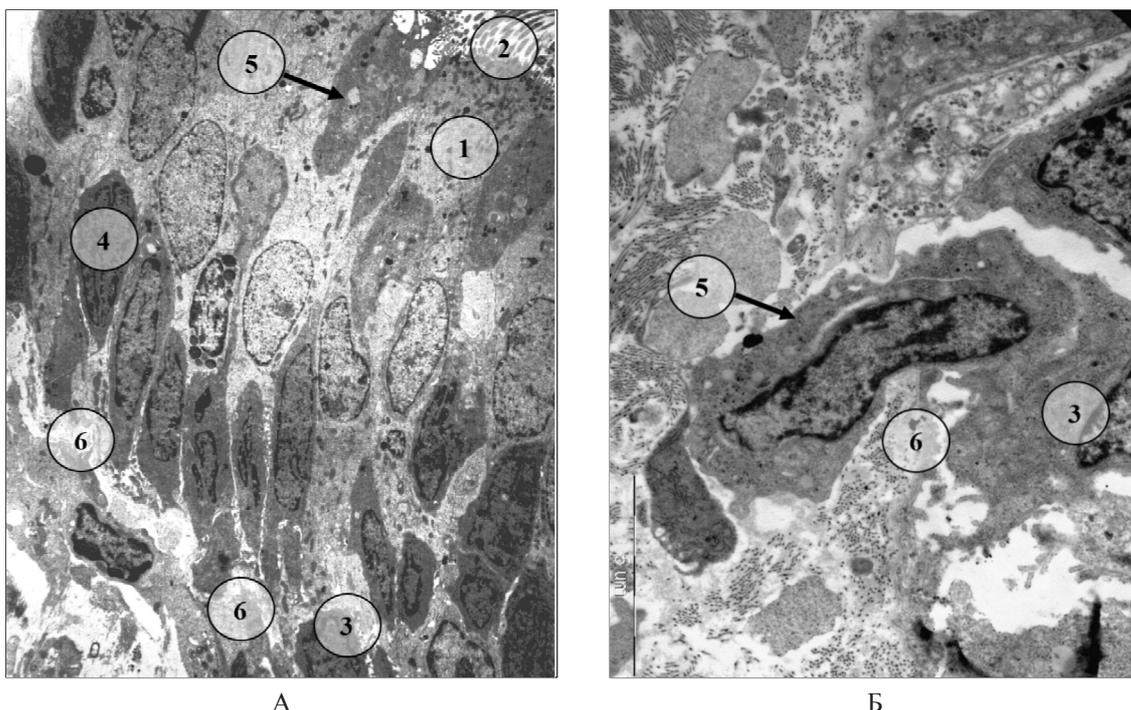


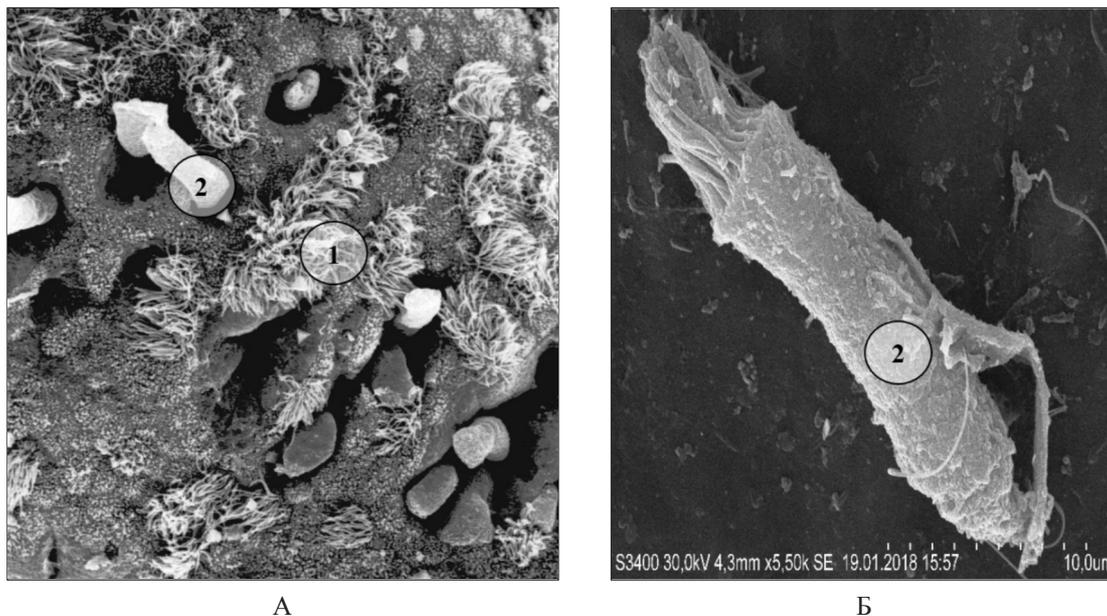
Рис 2. Экструзия эпителиоцитов слизистой оболочки трахеи крысы при общем охлаждении (А – в просвет трахеи, Б – в собственную пластинку слизистой трахеи). 1 – реснитчатая клетка, 2 – реснички, 3 – базальная клетка, 4 – вставочная клетка, 5 – экструзия, 6 – базальная мембрана. Заливка в аралдит, эпон. Окраска уранилацетатом, цитратом свинца. Увеличение: А – 4500; Б – 30000 (оригинал авторов).

Таким образом, экструзии могут подвергаться не только гибнущие эпителиоциты, но и морфологически жизнеспособные, не прошедшие окончательную дифференцировку (рис. 3). В работах некоторых авторов показано, что на 1000 клеток экструзии подвергаются 6 неапоптозных (жизнеспособных), 11 апоптозных и 2 клетки с заблокированным апоптозом [54].

В функционально дифференцированном эпителии трахеи частота эпителиоцитов, находящихся в процессе экструзии, позволила выявить больший процент случаев подобных клеток у старых животных по сравнению с молодыми. Причем, если у молодых интактных животных экструзии обычно подвергаются эпителиоциты с неизменными ядрами, то у старых крыс чаще встречаются клетки, имеющие нетипичное строение ядра. Следовательно, у старых интактных жи-

вотных более часто происходит сброс морфологически измененных клеток из эпителиального пласта [50].

При охлаждении наиболее часто элиминации подвергаются промежуточные клетки, которые являются переходными формами в ходе развития бокаловидных и реснитчатых элементов из базальных клеток (рис. 1). Прежде чем элиминировать, клетки, находящиеся в состоянии апоптоза, уменьшаются в размерах, но при этом разъединение их с соседними элементами происходит постепенно, что свидетельствует о продолжающемся обмене [20]. Проведенные исследования доказывают, что барьерная функция эпителия сохраняется при высоком уровне экструзии, что вероятно связано с динамической реорганизацией десмосом и плотных контактов во время экструзии [12, 32].



А

Б

Рис 3. Растровая электронограмма экстрюзии эпителиоцитов слизистой оболочки трахеи крысы при общем охлаждении. 1 – реснитчатые клетки, 2 – реснитчатая клетка после экстрюзии (Б – в бронхоальвеолярном лаваже). Увеличение: А – 2000; Б – 5500 (оригинал авторов).

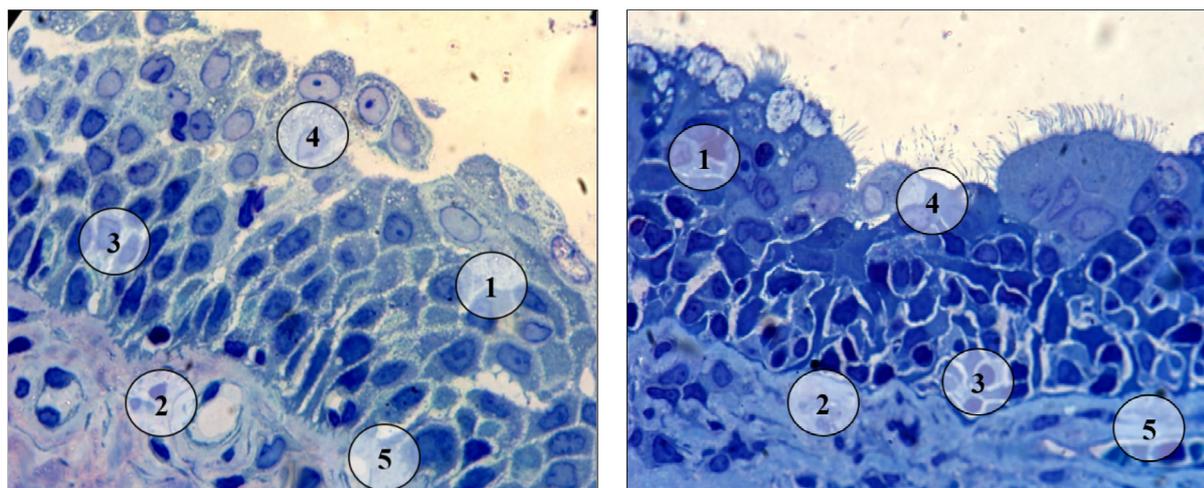


Рис 4. Экстрюзия эпителиоцитов слизистой оболочки трахеи крысы при длительном общем охлаждении организма. 1 – переходный многослойный эпителий, 2 – собственная пластинка, 3 – ядра базальных клеток, 4 – экстрюзия эпителиоцитов в зоне метаплазии, 5 – базальная мембрана. Полутоновый срез. Окраска метиленовым синим. Увеличение: 1000 (оригинал авторов).

Известно, что запуск механизмов экстрюзии жизнеспособных эпителиоцитов может быть связан с увеличением плотности клеток, механическом натяжении пласта, неправильной клеточной геометрии части дифференцированных клеток [32, 43]. Согласно этим представлениям, клеточная экстрюзия помогает восстановлению структурной организации ткани путем удаления из пласта жизнеспособных клеток неправильной формы [12, 20, 32]. Считают, что экстрюзия клеток может происходить и без повреждения структур, причем эти элементы способны достаточно долго сохранять свою жизнеспособность (рис. 3Б). Исследования ряда авторов показывают, что запуск механизмов

экстрюзии жизнеспособных эпителиоцитов может быть связан с увеличением плотности клеток, механическом натяжении пласта, неправильной клеточной геометрии части дифференцированных клеток. Согласно этим представлениям, клеточная элиминация помогает восстановлению структурной организации ткани путем удаления из пласта жизнеспособных клеток неправильной формы [12, 20, 32].

В связи с этим возникает целый ряд вопросов, требующих объяснения, а именно: как эпителий определяет количество клеток, которые необходимо удалить для восстановления исходного состояния? Были ли удалены клетки аномальными или неповрежденными

и существуют ли для этого сигналы, позволяющие определить, какие из клеток должны быть удалены из состава эпителия дыхательных путей? Не совсем понятно, как эпителий восстанавливает нормальные пропорции различных типов эпителиальных клеток.

Изучение способности эпителия дыхательных путей контролировать структуру эпителиального пласта и ход воспаления имеет решающее значение для разработки новых методов лечения заболеваний органов дыхания.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Рябыкина Н.В. Современные представления об апоптозе. Особенности апоптоза лейкоцитов // Естественные науки. 2008. №4. С.87–97.
2. Целуйко С.С., Горбунов М.М., Одиреев А.Н., Килимиченко К.Ф., Григорьев Д.А., Шиккульский А.С., Михайлова П.А., Нестеренко Т.С. Влияние ортостатического вывешивания крыс на морфофункциональную структуру трахеи крыс в эксперименте // Амурский медицинский журнал. 2018. №4(24). С.47–50. doi: 10.22448/AMJ.2018.4.47-50
3. Gu Y., Forostyan T., Sabbadini R., Rosenblatt J. Epithelial cell extrusion requires the sphingosine-1-phosphate receptor 2 pathway // J. Cell Biol. 2011. Vol.193, №4. P.667–676. doi: 10.1083/jcb.201010075
4. Radeff-Huang J., Seasholtz T.M., Matteo R.G., Brown J.H. G protein mediated signaling pathways in lysophospholipid induced cell proliferation and survival // J. Cell. Biochem. 2004. Vol.92, №5. P.949–966. doi:10.1002/jcb.20094
5. Fan Y., Bergmann A. Apoptosis-induced compensatory proliferation. The Cell is dead. Long live the Cell! // Trends Cell Biol. 2008. Vol.18, №10. P.467–473. doi: 10.1016/j.tcb.2008.08.001
6. Holgate S.T. The airway epithelium is central to the pathogenesis of asthma // Allergol. Int. 2008. Vol.57, №1. P.1–10. doi: 10.2332/allergolint. R-07-154
7. Michael M., Meiring J.C., Acharya B.R., Matthews D.R., Verma S., Han S.P., Hill M.M., Parton R.G., Gomez G.A., Yap A.S. Coronin 1B Reorganizes the Architecture of F-Actin Networks for Contractility at Steady-State and Apoptotic Adherens Junctions // Dev. Cell. 2016. Vol.37, №1. P.58–71. doi: 10.1016/j.devcel.2016.03.008
8. Marinari E., Mechotic A., Curran S., Gale J., Duke T., Baum B. Live-cell delamination counterbalances epithelial growth to limit tissue overcrowding // Nature. 2012. Vol.484, №7395. P.542–545. doi: 10.1038/nature10984
9. Davis M.D., Clemens J.J., Macdonald T.L., Lynch K.R. Sphingosine 1-phosphate analogs as receptor antagonists // J. Biol. Chem. 2005. Vol.280, №11. P.9833–9841. doi:10.1074/jbc.M412356200
10. Villeneuve C., Lagoutte E., de Plater L., Mathieu S., Manneville J.-B., Maître J.-L., Chavrier P., Rossé C. aPKC α triggers basal extrusion of luminal mammary epithelial cells by tuning contractility and vinculin localization at cell junctions // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2019. Vol.116, №48. P.24108–24114. doi: 10.1073/pnas.1906779116
11. Fadul J., Rosenblatt J. The forces and fates of extruding cells // Curr. Opin. Cell Biol. 2018. Vol.54. P.66–71. doi.org/10.1016/j.ceb.2018.04.007
12. Ryoo H. D., Gorenc T., Steller H. Apoptotic cells can induce compensatory cell proliferation through the JNK and the Wingless signaling pathways // Dev. Cell. 2004. Vol.7, №4. P.491–501. doi: 10.1016/j.devcel.2004.08.019
13. Kajita M., Sugimura K., Ohoka A., Burden J., Sukanuma H., Ikegawa M., Shimada T., Kitamura T., Shindoh M., Ishikawa S., Yamamoto S., Saitoh S., Yako Y., Takahashi R., Okajima T., Kikuta J., Maijima Y., Ishii M., Tada M., Fujita Y. Filamin acts as a key regulator in epithelial defence against transformed cells // Nat. Commun. 2014. Vol.5. Article number: 4428. doi.org/10.1038/ncomms5428
14. Kocgozlu L., Saw T.B., Le A.P., Yow I., Shagirov M., Wong E., Mège R.-M., Lim C.T., Toyama Y., Ladoux B. Epithelial Cell Packing Induces Distinct Modes of Cell Extrusions // Curr. Biol. 2016. Vol.26, №21. P.2942–2950. doi: 10.1016/j.cub.2016.08.057
15. Baker S., Reddy E.P. Modulation of life and death by the TNF receptor superfamily // Oncogene. 1998. Vol.17, №25. P.3216–3270. doi: 10.1038/sj.onc.1202568
16. Buckley C.D., Tan J., Anderson K.L., Hanein D., Volkmann N., Weis W.I., Nelson W.J., Dunn A.R. Cell adhesion. The minimal cadherin-catenin complex binds to actin filaments under force // Science. 2014. Vol.346, №6209. Article number: 1254211. doi: 10.1126/science.1254211
17. Slattum G., McGee K.M., Rosenblatt J. P115 RhoGEF and microtubules decide the direction apoptotic cells extrude from an epithelium // J. Cell Biol. 2009. Vol.186, №5. P.693–702. doi: 10.1083/jcb.200903079
18. Takeuchi Y., Narumi R., Akiyama R., Vitiello E., Shirai T., Tanimura N., Kuromiya K., Ishikawa S., Kajita M., Tada M., Haraoka Y., Akieda Y., Ishitani T., Fujioka Y., Ohba Y., Yamada S., Hosokawa Y., Toyama Y., Matsui T., Fujita Y. Calcium Wave Promotes Cell Extrusion // Curr. Biol. 2020. Vol.30, №4. P.670–681.e6. doi: 10.1016/j.cub.2019.11.089

19. Bageshri N. N, Alpha S., Jessica L. Teo Symmetry Breaking and Epithelial Cell Extrusion // *Cells*. 2020, Vol.9, №6. Article number: 1416. doi:10.3390/cells9061416
20. Meghana C., Ramdas N., Hameed F.M., Rao M., Shivashankar G.V., Narasimha M. Integrin adhesion drives the emergent polarization of active cytoskeletal stresses to pattern cell delamination // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2011. Vol.108, №22. 9107–9112. doi: 10.1073/pnas.1018652108
21. Rosenblatt J., Raff M.C., Cramer L.P. An epithelial cell destined for apoptosis signals its neighbors to extrude it by an actin- and myosin dependent mechanism // *Curr. Biol*. 2001. Vol.11, №23. P.1847–1857. doi: 10.1016/s0960-9822(01)00587-5
22. Lubkov V., Bar-Sagi D. E-cadherin-mediated cell coupling is required for apoptotic cell extrusion // *Curr. Biol*. 2014. Vol.24, №8. P.868–874. doi.org/10.1016/j.cub.2014.02.057
23. Hatzfeld M., Keil R., Magin T.M. Desmosomes and Intermediate Filaments: Their Consequences for Tissue Mechanics // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol*. 2017, Vol.9, №6. a029157. doi: 10.1101/cshperspect. a029157
24. Kuipers D., Mehonic A., Kajita, M., PeterL., Fujita, Y., Duke T., Charras G., Gale J.E. Epithelial repair is a two-stage process driven first by dying cells and then by their neighbours // *J. Cell Sci*. 2014. Vol.127, Pt 6. P.1229–1241. doi: 10.1242/jcs.138289
25. Eisenhoffer G.T. Rosenblatt J. Bringing balance by force: live cell extrusion controls epithelial cell numbers // *Trends Cell Biol*. 2013. Vol.23, №4. P.185–192. doi: 10.1016/j.tcb.2012.11.006
26. Grieve A.G., Rabouille C. Extracellular cleavage of E-cadherin promotes epithelial cell extrusion // *J. Cell Sci*. 2014. Vol.127, Pt 15. P.3331–3346. doi: 10.1242/jcs.147926
27. Thomas M., Ladoux B., Toyama Y. Desmosomal Junctions Govern Tissue Integrity and Actomyosin Contractility in Apoptotic Cell Extrusion // *Curr. Biol*. 2020. Vol.30, №4. P.682–690.e5, doi: 10.1016/j.cub.2020.01.002
28. Bianconi E., Piovesan A., Facchin F., Beraudi A., Casadei R., Frabetti F., Vitale L., Pelleri M.C., Tassani S., Piva F., Perez-Amodio S., Strippoli P., Canaider S. An estimation of the number of cells in the human body // *Ann. Hum. Biol*. 2013. Vol.40, №6. P.463–471. doi: 10.3109/03014460.2013.807878
29. Wu S.K., Gomez G.A., Michael M., Verma S., Cox H.L., Lefevre J.G., Parton R.G., Hamilton N.A., Neufeld Z., Yap A.S. Cortical F-actin stabilization generates apical–lateral patterns of junctional contractility that integrate cells into epithelia // *Nat. Cell Biol*. 2014. Vol.16, №2. P.167–178. doi: 10.1038/ncb2900
30. Sellin M.E., Müller A.A., Felmy B., Dolowschiak T., Diard M., Tardivel A., Maslowski K.M., Hardt W. D. Epithelium-Intrinsic NAIP/NLRC4 Inflammasome Drives Infected Enterocyte Expulsion to Restrict Salmonella Replication in the Intestinal Mucosa // *Cell Host Microbe*. 2014. Vol.16, №2. P.237–248. doi: 10.1016/j.chom.2014.07.001
31. Kupperman E., An S., Osborne N., Waldron S., Stainier D.Y. A sphingosine-1-phosphate receptor regulates cell migration during vertebrate heart development // *Nature*. 2004. Vol.406, №6792. P.192–195. doi:10.1038/35018092
32. Donehower L.A. Does p53 affect organismal aging? // *J. Cell. Physiol*. 2002. Vol.192, №1. P.23–33. doi.org/10.1002/jcp.10104
33. Estrada R., Zeng Q., Lu H., Sarojini H., Lee J.F., Mathis S.P., Sanchez T., Wang E., Kontos C.D., Lin C.Y., Hla T., Haribabu B., Lee M.J. Up-regulating sphingosine 1-phosphate receptor-2 signaling impairs chemotactic, wound-healing, and morphogenetic responses in senescent endothelial cells // *J. Biol. Chem*. 2008. Vol.283, №44. P.30363–30375. doi:10.1074/jbc.M804392200
34. Tamada M., Perez T.D., Nelson W.J., Sheetz M.P. Two distinct modes of myosin assembly and dynamics during epithelial wound closure // *J. Cell Biol*. 2007. Vol.176, №1. P.27–33. doi: 10.1083/jcb.200609116
35. Coleman M.L., Sahai E.A., Yeo M., Bosch M., Dewar A., Olson M.F. Membrane blebbing during apoptosis results from caspase-mediated activation of ROCK I // *Nat. Cell Biol*. 2001. Vol.3, №4. P.339–345. doi: 10.1038/35070009
36. Kon S., Ishibashi K., Katoh H., Kitamoto S., Shirai T., Tanaka S., Kajita M., Ishikawa S., Yamauchi H., Yako Y., Kamasaki T., Matsumoto T., Watanabe H., Egami R., Sasaki A., Nishikawa A., Kameda I., Maruyama T., Narumi R., Morita T., Sasaki Y., Enoki R., Honma S., Imamura H., Oshima M., Soga T., Miyazaki J.I., Duchon M.R., Nam J.M., Onodera Y., Yoshioka S., Kikuta J., Ishii M., Imajo M., Nishida E., Fujioka Y., Ohba Y., Sato T., Fujita Y. Cell competition with normal epithelial cells promotes apical extrusion of transformed cells through metabolic changes // *Nat. Cell Biol*. 2017. Vol.19, №5. P.530–541. doi: 10.1038/ncb3509
37. Slattum G., McGee K.M., Rosenblatt J. P115 RhoGEF and microtubules decide the direction apoptotic cells extrude from an epithelium // *J. Cell Biol*. 2009. Vol.186, №5. P.693–702. doi:10.1083/jcb.200903079
38. Chiba T., Ishihara E., Miyamura N., Narumi R., Kajita M., Fujita Y., Suzuki A., Ogawa Y., Nishina H. MDCK cells expressing constitutively active Yes-associated protein (YAP) undergo apical extrusion depending on neighboring cell status // *Sci. Rep*. 2016. Vol.6. Article number: 28383. doi: 10.1038/srep28383
39. Miroshnikova Y.A., Le H.Q., Schneider D., Thalheim T., Rubsam M., Bremicker N., Polleux J., Kamprad N., Tarrantola M., Wang I., Balland M., Niessen C.M., Galle J., Wickström S.A. Adhesion forces and cortical tension couple cell proliferation and differentiation to drive epidermal stratification // *Nat. Cell Biol*. 2018. Vol.20, №1. P.69–80. doi: 10.1038/s41556-017-0005-z

40. Monks J., Rosner D., Jon Geske F., Lehman L., Hanson L., Neville M.C., Fadok V.A. Epithelial cells as phagocytes: apoptotic epithelial cells are engulfed by mammary alveolar epithelial cells and repress inflammatory mediator release // *Cell Death Differ.* 2005. Vol.12, №2. P.107–114. doi: 10.1038/sj.cdd.4401517
41. Gude D.R., Alvarez S.E., Paugh S.W., Mitra P., Yu J., Griffiths R., Barbour S.E., Milstien S., Spiegel S. Apoptosis induces expression of sphingosine kinase 1 to release sphingosine-1-phosphate as a “come-and-get-me” signal // *FASEB J.* 2008. Vol.22, №8. P.2629–2638. doi:10.1096/fj.08-107169
42. Shraiman B.I. Mechanical feedback as a possible regulator of tissue growth // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2005. Vol.102, №9. P.3318–3323. doi.org/10.1073/pnas.0404782102
43. Павлов А.В., Есев Л.И. Гистофизиология эпителия трахеи у крыс в постнатальном онтогенезе // *Морфология.* 2014. Т.146, №6. С.80–86.
44. Spiegel S., Milstien S. Sphingosine-1-phosphate: an enigmatic signaling lipid // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2003. Vol.4, №5. P.397–407. doi:10.1038/nrm1103
45. Monier B., Gettings M., Gay G., Mangeat T., Schott S., Guarner A., Suzanne M. Apico-basal forces exerted by apoptotic cells drive epithelium folding // *Nature.* 2015. Vol.518, №7538. P.245–248. doi: 10.1038/nature14152
46. Joaquin A.M. Functional decline in aging and disease: a role for apoptosis // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2001. Vol.49, №9. P.1234–1240. doi: 10.1046/j.1532-5415.2001.04990.x
47. Green D.R. Apoptotic Pathways: the Roads to Ruin // *Cell.* 1998. Vol.94, №6. P.695–698. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81728-6
48. Kajita M., Hogan C., Harris A.R., Dupre-Crochet S., Itasaki N., Kawakami K., Charras G., Tada M., Fujita, Y. Interaction with surrounding normal epithelial cells influences signalling pathways and behavior of Src-transformed cells // *J. Cell Sci.* 2010. Vol.123, Pt 2. P. 171–180. doi: 10.1242/jcs.057976
49. Yonemura S., Wada Y., Watanabe T., Nagafuchi A., Shibata M. Catenin as a tension transducer that induces adherens junction development // *Nat. Cell Biol.* 2010. Vol.12, №6. P.533–542. doi: 10.1038/ncb2055
50. Намаконова В.С., Красавина Н.П., Целуйко С.С. Воздействие низких температур на эпителий дыхательных путей и реакции перекисного окисления липидов в легких крыс различного возраста // *Бюллетень физиологии патологии дыхания.* 2017. Вып.63. С.61–65. doi: 10.12737/article_58e44a39659809.58028076
51. Hill W., Hogan C. Normal epithelial cells trigger EphA2-dependent RasV12 cell repulsion at the single cell level // *Small GTPases.* 2019. Vol.10, №4. P.305–310. doi.org/10.1080/21541248.2017.1324940
52. Kadeer A., Maruyama T., Kajita M., Morita T., Sasaki A., Ohoka A., Ishikawa S., Ikegawa M., Shimada T., Fujita Y. Plectin is a novel regulator for apical extrusion of RasV12-transformed cells // *Sci. Rep.* 2017. Vol.7, Article number: 44328. doi: 10.1038/srep44328
53. Есев Л.И., Павлов А.В. Экструзия клеток эпителия трахеи (прижизненное исследование) // *Морфология.* 2014. Т.146, №6. С.87–90.
54. Kim R.H., Takabe K., Milstien S., Spiegel S. Export and functions of sphingosine-1-phosphate // *Biochim. Biophys. Acta.* 2009. Vol.1791, №7. P.692–696. doi: 10.1016/j.bbailip.2009.02.011

REFERENCES

1. Ryabykina N.V. Modern concepts of apoptosis. Features of apoptosis of leukocytes. *Estestvennye nauki* 2008; (4):87–97 (in Russian).
2. Tseluyko S.S., Gorbunov M.M., Odireev A.N., Kilimichenko K.F., Grigoriev D.A., Shikulsky A.S., Mikhailova P.A., Nesterenko T.S. The effect of orthostatic rat hanging on the morphofunctional structure of rats trachea in an experiment. *Amur Medical Journal* 2018; (4):47–50 (in Russian). doi: 10.22448/AMJ.2018.4.47-50
3. Gu Y., Forostyan T., Sabbadini R., Rosenblatt J. Epithelial cell extrusion requires the sphingosine-1-phosphate receptor 2 pathway. *J. Cell Biol.* 2011; 193(4):667–676. doi: 10.1083/jcb.201010075
4. Radeff-Huang J., Seasholtz T.M., Matteo R.G., Brown J.H. G protein mediated signaling pathways in lysophospholipid induced cell proliferation and survival. *J. Cell. Biochem.* 2004; 92(5):949–966. doi:10.1002/jcb.20094
5. Fan Y., Bergmann A. Apoptosis-induced compensatory proliferation. The Cell is dead. Long live the Cell! // *Trends Cell Biol.* 2008; 18(10):467–473. doi: 10.1016/j.tcb.2008.08.001
6. Holgate S.T. The airway epithelium is central to the pathogenesis of asthma. *Allergol. Int.* 2008; 57(1):1–10. doi: 10.2332/allergolint. R-07-154
7. Michael M., Meiring J.C., Acharya B.R., Matthews D.R., Verma S., Han S.P., Hill M.M., Parton R.G., Gomez G.A., Yap A.S. Coronin 1B Reorganizes the Architecture of F-Actin Networks for Contractility at Steady-State and Apoptotic Adherens Junctions. *Dev. Cell* 2016; №37(1):58–71. doi: 10.1016/j.devcel.2016.03.008
8. Marinari E., Mechotic A., Curran S., Gale J., Duke T., Baum B. Live-cell delamination counterbalances epithelial growth to limit tissue overcrowding. *Nature* 2012; 484(7395):542–545. doi: 10.1038/nature10984
9. Davis M.D., Clemens J.J., Macdonald T.L., Lynch K.R. Sphingosine 1-phosphate analogs as receptor antagonists. *J. Biol. Chem.* 2005; 280(11):9833–9841. doi:10.1074/jbc.M412356200

10. Villeneuve C., Lagoutte E., de Plater L., Mathieu S., Manneville J.-B., Maître J.-L., Chavrier P., Rossé C. aPKC*i* triggers basal extrusion of luminal mammary epithelial cells by tuning contractility and vinculin localization at cell junctions. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2019; 116(48):24108–24114. doi: 10.1073/pnas.1906779116
11. Fadul J., Rosenblatt J. The forces and fates of extruding cells. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2018; 54:66–71. doi.org/10.1016/j.ceb.2018.04.007
12. Ryoo H. D., Gorenc T., Steller H. Apoptotic cells can induce compensatory cell proliferation through the JNK and the Wingless signaling pathways. *Dev. Cell* 2004; 7(4):491–501. doi: 10.1016/j.devcel.2004.08.019
13. Kajita M., Sugimura K., Ohoka A., Burden J., Sukanuma H., Ikegawa M., Shimada T., Kitamura T., Shindoh M., Ishikawa S., Yamamoto S., Saitoh S., Yako Y., Takahashi R., Okajima T., Kikuta J., Maijima Y., Ishii M., Tada M., Fujita Y. Filamin acts as a key regulator in epithelial defence against transformed cells. *Nat. Commun.* 2014; 5:4428. doi.org/10.1038/ncomms5428
14. Kocgozlu L., Saw T.B., Le A.P., Yow I., Shagirov M., Wong E., Mège R.-M., Lim C.T., Toyama Y., Ladoux B. Epithelial Cell Packing Induces Distinct Modes of Cell Extrusions. *Curr. Biol.* 2016; 26(21):2942–2950. doi: 10.1016/j.cub.2016.08.057
15. Baker S., Reddy E.P. Modulation of life and death by the TNF receptor superfamily. *Oncogene* 1998; 17(25):3216–3270. doi: 10.1038/sj.onc.1202568
16. Buckley C.D., Tan J., Anderson K.L., Hanein D., Volkmann N., Weis W.I., Nelson W.J., Dunn A.R. Cell adhesion. The minimal cadherin-catenin complex binds to actin filaments under force. *Science* 2014; 346(6209):1254211. doi: 10.1126/science.1254211
17. Slattum G., McGee K.M., Rosenblatt J. P115 RhoGEF and microtubules decide the direction apoptotic cells extrude from an epithelium. *J. Cell Biol.* 2009; 186(5):693–702. doi: 10.1083/jcb.200903079
18. Takeuchi Y., Narumi R., Akiyama R., Vitiello E., Shirai T., Tanimura N., Kuromiya K., Ishikawa S., Kajita M., Tada M., Haraoka Y., Akieda Y., Ishitani T., Fujioka Y., Ohba Y., Yamada S., Hosokawa Y., Toyama Y., Matsui T., Fujita Y. Calcium Wave Promotes Cell Extrusion. *Curr. Biol.* 2020; 30(4):670–681.e6. doi: 10.1016/j.cub.2019.11.089
19. Bageshri N. N., Alpha S., Jessica L. Teo Symmetry Breaking and Epithelial Cell Extrusion. *Cells* 2020; 9(6):1416. doi:10.3390/cells9061416
20. Meghana C., Ramdas N., Hameed F.M., Rao M., Shivashankar G.V., Narasimha M. Integrin adhesion drives the emergent polarization of active cytoskeletal stresses to pattern cell delamination. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2011; 108(22):9107–9112. doi: 10.1073/pnas.1018652108
21. Rosenblatt J., Raff M.C., Cramer L.P. An epithelial cell destined for apoptosis signals its neighbors to extrude it by an actin- and myosin dependent mechanism. *Curr. Biol.* 2001; 11(23):1847–1857. doi: 10.1016/s0960-9822(01)00587-5
22. Lubkov V., Bar-Sagi D. E-cadherin-mediated cell coupling is required for apoptotic cell extrusion. *Curr. Biol.* 2014; 24(8):868–874. doi.org/10.1016/j.cub.2014.02.057
23. Hatzfeld M., Keil R., Magin T.M. Desmosomes and Intermediate Filaments: Their Consequences for Tissue Mechanics. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2017; 9(6):a029157. doi: 10.1101/cshperspect.a029157
24. Kuipers D., Mehonic A., Kajita, M., PeterL., Fujita, Y., Duke T., Charras G., Gale J.E. Epithelial repair is a two-stage process driven first by dying cells and then by their neighbours. *J. Cell Sci.* 2014; 127(Pt 6):1229–1241. doi: 10.1242/jcs.138289
25. Eisenhoffer G.T. Rosenblatt J. Bringing balance by force: live cell extrusion controls epithelial cell numbers. *Trends Cell Biol.* 2013; 23(4):185–192. doi: 10.1016/j.tcb.2012.11.006
26. Grieve A.G., Rabouille C. Extracellular cleavage of E-cadherin promotes epithelial cell extrusion. *J. Cell Sci.* 2014; 127(Pt 15):3331–3346. doi: 10.1242/jcs.147926
27. Thomas M., Ladoux B., Toyama Y. Desmosomal Junctions Govern Tissue Integrity and Actomyosin Contractility in Apoptotic Cell Extrusion. *Curr. Biol.* 2020; 30(4):682–690.e5. doi: 10.1016/j.cub.2020.01.002
28. Bianconi E., Piovesan A., Facchin F., Beraudi A., Casadei R., Frabetti F., Vitale L., Pelleri M.C., Tassani S., Piva F., Perez-Amodio S., Strippoli P., Canaider S. An estimation of the number of cells in the human body. *Ann. Hum. Biol.* 2013; 40(6):463–471. doi: 10.3109/03014460.2013.807878
29. Wu S.K., Gomez G.A., Michael M., Verma S., Cox H.L., Lefevre J.G., Parton R.G., Hamilton N.A., Neufeld Z., Yap A.S. Cortical F-actin stabilization generates apical–lateral patterns of junctional contractility that integrate cells into epithelia. *Nat. Cell Biol.* 2014; 16(2):167–178. doi: 10.1038/ncb2900
30. Sellin M.E., Müller A.A., Felmy B., Dolowschiak T., Diard M., Tardivel A., Maslowski K.M., Hardt W. D. Epithelium-Intrinsic NAIP/NLRC4 Inflammasome Drives Infected Enterocyte Expulsion to Restrict Salmonella Replication in the Intestinal Mucosa. *Cell Host Microbe* 2014; 16(2):237–248. doi: 10.1016/j.chom.2014.07.001
31. Kupperman E., An S., Osborne N., Waldron S., Stainier D.Y. A sphingosine-1-phosphate receptor regulates cell migration during vertebrate heart development. *Nature* 2004; 406(6792):192–195. doi:10.1038/35018092
32. Donehower L.A. Does p53 affect organismal aging? *J. Cell. Physiol.* 2002;192(1):23–33. doi.org/10.1002/jcp.10104
33. Estrada R., Zeng Q., Lu H., Sarojini H., Lee J.F., Mathis S.P., Sanchez T., Wang E., Kontos C.D., Lin C.Y., Hla T.,

Haribabu B., Lee M.J. Up-regulating sphingosine 1-phosphate receptor-2 signaling impairs chemotactic, wound-healing, and morphogenetic responses in senescent endothelial cells. *J. Biol. Chem.* 2008; 283(44):30363–30375. doi:10.1074/jbc.M804392200

34. Tamada M., Perez T.D., Nelson W.J., Sheetz M.P. Two distinct modes of myosin assembly and dynamics during epithelial wound closure. *J. Cell Biol.* 2007; 176(1):27–33. doi: 10.1083/jcb.200609116

35. Coleman M.L., Sahai E.A., Yeo M., Bosch M., Dewar A., Olson M.F. Membrane blebbing during apoptosis results from caspase-mediated activation of ROCK I. *Nat. Cell Biol.* 2001; 3(4):339–345. doi: 10.1038/35070009

36. Kon S., Ishibashi K., Katoh H., Kitamoto S., Shirai T., Tanaka S., Kajita M., Ishikawa S., Yamauchi H., Yako Y., Kamasaki T., Matsumoto T., Watanabe H., Egami R., Sasaki A., Nishikawa A., Kameda I., Maruyama T., Narumi R., Morita T., Sasaki Y., Enoki R., Honma S., Imamura H., Oshima M., Soga T., Miyazaki J.I., Duchon M.R., Nam J.M., Onodera Y., Yoshioka S., Kikuta J., Ishii M., Imajo M., Nishida E., Fujioka Y., Ohba Y., Sato T., Fujita Y. Cell competition with normal epithelial cells promotes apical extrusion of transformed cells through metabolic changes. *Nat. Cell Biol.* 2017; 19(5):530–541. doi: 10.1038/ncb3509

37. Slattum G., McGee K.M., Rosenblatt J. P115 RhoGEF and microtubules decide the direction apoptotic cells extrude from an epithelium. *J. Cell Biol.* 2009; 186(5):693–702. doi:10.1083/jcb.200903079

38. Chiba T., Ishihara E., Miyamura N., Narumi R., Kajita M., Fujita Y., Suzuki A., Ogawa Y., Nishina H. MDCK cells expressing constitutively active Yes-associated protein (YAP) undergo apical extrusion depending on neighboring cell status. *Sci. Rep.* 2016; 6:28383. doi: 10.1038/srep28383

39. Miroshnikova Y.A., Le H.Q., Schneider D., Thalheim T., Rubsam M., Bremicker N., Polleux J., Kamprad N., Tarrantola M., Wang I., Balland M., Niessen C.M., Galle J., Wickström S.A. Adhesion forces and cortical tension couple cell proliferation and differentiation to drive epidermal stratification. *Nat. Cell Biol.* 2018; 20(1):69–80. doi: 10.1038/s41556-017-0005-z

40. Monks J., Rosner D., Jon Geske F., Lehman L., Hanson L., Neville M.C., Fadok V.A. Epithelial cells as phagocytes: apoptotic epithelial cells are engulfed by mammary alveolar epithelial cells and repress inflammatory mediator release. *Cell Death Differ.* 2005;12(2):107–114. doi: 10.1038/sj.cdd.4401517

41. Gude D.R., Alvarez S.E., Paugh S.W., Mitra P., Yu J., Griffiths R., Barbour S.E., Milstien S., Spiegel S. Apoptosis induces expression of sphingosine kinase 1 to release sphingosine-1-phosphate as a “come-and-get-me” signal. *FASEB J.* 2008; 22(8):2629–2638. doi:10.1096/fj.08-107169

42. Shraiman B.I. Mechanical feedback as a possible regulator of tissue growth. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2005;102(9):3318–3323. doi.org/10.1073/pnas.0404782102

43. Pavlov A.V., Yesev L.I. Histophysiology of the tracheal epithelium in rats in postnatal ontogenesis. *Morphologiya* 2014; 146(6):80–86 (in Russian).

44. Spiegel S., Milstien S. Sphingosine-1-phosphate: an enigmatic signaling lipid. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2003; 4(5):397–407. doi:10.1038/nrml1103

45. Monier B., Gettings M., Gay G., Mangeat T., Schott S., Guarner A., Suzanne M. Apico-basal forces exerted by apoptotic cells drive epithelium folding. *Nature* 2015; 518(7538):245–248. doi: 10.1038/nature14152

46. Joaquin A.M. Functional decline in aging and disease: a role for apoptosis. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2001; 49(9):1234–1240. doi: 10.1046/j.1532-5415.2001.04990.x

47. Green D.R. Apoptotic Pathways: the Roads to Ruin. *Cell* 1998; 94(6):695–698. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81728-6

48. Kajita M., Hogan C., Harris A.R., Dupre-Crochet S., Itasaki N., Kawakami K., Charras G., Tada M., Fujita, Y. Interaction with surrounding normal epithelial cells influences signalling pathways and behavior of Src-transformed cells. *J. Cell Sci.* 2010; 123(Pt 2):171–180. doi: 10.1242/jcs.057976

49. Yonemura S., Wada Y., Watanabe T., Nagafuchi A., Shibata M. Catenin as a tension transducer that induces adherens junction development. *Nat. Cell Biol.* 2010; 12(6):533–542. doi: 10.1038/ncb2055

50. Namakonova V.S., Krasavina N.P., Tseluyko S.S. Effects of low temperatures on airway epithelium and reaction of lipid peroxidation in the lungs of rats of different ages. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2017; (63):61–65. doi: 10.12737/article_58e44a39659809.58028076 (in Russian).

51. Hill W., Hogan C. Normal epithelial cells trigger EphA2-dependent RasV12 cell repulsion at the single cell level. *Small GTPases* 2019; 10(4):305–310. doi.org/10.1080/21541248.2017.1324940

52. Kadeer A., Maruyama T., Kajita M., Morita T., Sasaki A., Ohoka A., Ishikawa S., Ikegawa M., Shimada T., Fujita Y. Plectin is a novel regulator for apical extrusion of RasV12-transformed cells. *Sci. Rep.* 2017; 7:44328. doi: 10.1038/srep44328

53. Yesev L.I., Pavlov A.V. Extrusion of tracheal epithelium cells (intravital study). *Morphologiya* 2014; 146(6):87–90 (in Russian).

54. Kim R.H., Takabe K., Milstien S., Spiegel S. Export and functions of sphingosine-1-phosphate. *Biochim. Biophys. Acta* 2009;1791(7):692–696. doi: 10.1016/j.bbaliip.2009.02.011

Информация об авторах:

Надежда Павловна Красавина, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры гистологии и биологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: nadyagma@mail.ru

Сергей Семенович Целуйко, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой гистологии и биологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: agma.agma@yandex.ru

Алексей Андреевич Zubov, ассистент кафедры гистологии и биологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: alvar2@mail.ru

Author information:

Nadezhda P. Krasavina, PhD, DSc (Med.), Professor, Department of Histology and Biology, Amur State Medical Academy; e-mail: nadyagma@mail.ru

Sergey S. Tseluyko, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Histology and Biology, Amur State Medical Academy; e-mail: agma.agma@yandex.ru

Aleksey A. Zubov, Assistant of Department of Histology and Biology, Amur State Medical Academy; e-mail: alvar2@mail.ru

Поступила 12.01.2021

Принята к печати 26.01.2021

Received January 12, 2021

Accepted January 26, 2021

УДК "ДНЦ ФПД"061:«71»:(001.8):616-06-071:(002.6)

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-154-166

**ФЕДЕРАЛЬНОМУ ГОСУДАРСТВЕННОМУ БЮДЖЕТНОМУ НАУЧНОМУ
УЧРЕЖДЕНИЮ «ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ФИЗИОЛОГИИ И
ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ» – 40 ЛЕТ**

Л.Г.Манаков

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Благовещенск, ул. Калинина, 22

РЕЗЮМЕ. Проведен анализ истории создания и развития Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», его вклада в результаты научно-исследовательской работы Российской академии наук и эффективность медицинской деятельности учреждений здравоохранения Дальневосточного региона.

Ключевые слова: научное учреждение, история создания и развития, научно-исследовательская работа, лечебно-профилактическая работа, результативность.

**THE FEDERAL STATE BUDGETARY SCIENTIFIC INSTITUTION “FAR EASTERN
SCIENTIFIC CENTER OF PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY OF RESPIRATION” IS
40 YEARS OLD**

L.G.Manakov

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

SUMMARY. The analysis of the history of creation and development of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration”, its contribution to the results of research work of the Russian Academy of Sciences and the effectiveness of medical activities of healthcare institutions in the Far East region.

Key words: scientific institution, history of creation and development, research and development work, treatment-and-prophylactic work, productivity.

В 2021 году Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (ДНЦ ФПД) отмечает очередную веху своего развития – 40-летие со дня образования.

Учреждение создано в 1981 году в соответствии с решением Коллегии Государственного Комитета СССР, Постановлением Совета Министров РСФСР и Приказом Министерства здравоохранения СССР, как Научно-исследовательский институт физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения Академии медицинских наук СССР.

Создание академического научного учреждения пульмонологического профиля на территории Дальневосточного региона России было обусловлено комплексом социально-экономических и медико-демографических проблем, связанных с освоением и перспективами развития этой обширной территории. В частности, с 1974 г. началось строительство Байкальско-Амурской железной дороги.

Инициатором создания первого на Дальнем Востоке академического научного учреждения медицинского профиля – Института физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения Российской академии медицинских наук

Контактная информация

Леонид Григорьевич Манаков, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник, лаборатория профилактики неспецифических заболеваний легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: lgmanakov@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Leonid G. Manakov, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Main Staff Scientist, Laboratory of Prophylaxis of Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: lgmanakov@yandex.ru

Для цитирования:

Манаков Л.Г. Федеральному государственному бюджетному научному учреждению «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – 40 лет // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып. 79. С.154–166. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-154-166

For citation:

Manakov L.G. The Federal State Budgetary Scientific Institution "Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration" is 40 years old. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (79):154–166 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-154-166

наук, организатором и его первым директором был академик РАН **Михаил Тимофеевич Луценко** (1930-2017), доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ.

С 1974 по 1986 гг. академик М.Т.Луценко принимал активное участие в организации медицинского обслуживания строителей БАМ (приказом МЗ РСФСР был назначен председателем «Координационного Совета по вопросам медицинского обслуживания строителей БАМ»). В этот период им была создана межведомственная лаборатория по изучению механизмов адаптации организма человека к факторам окружающей среды в зонах строительства БАМ и освоения новых территорий проживания населения, послужившая основой для формирования научно-исследовательского института. Со дня открытия института (1981 г.) в течение 24 лет М.Т.Луценко работал его директором. Под его руководством состоялось формирование кадрового потенциала и трудового коллектива, материально-технической базы и научных направлений учреждения, создание и организация работы специализированной пульмонологической клиники.

Академик РАН М.Т.Луценко – крупный ученый в области общей патологии, морфологии, гистологии и эмбриологии человека, патологической физиологии. Под его руководством проведены комплексные исследования по изучению структурных и функциональных основ адаптации дыхательной системы к действию низких температур, разработана концепция многоуровневого взаимодействия дыхательной системы с окружающей средой в экстремальных экологических условиях, теоретически обоснованы представления о формировании патологических процессов в бронхолегочном аппарате при воздействии на организм неблагоприятных экологических факторов.



На фото: академик Российской академии наук М.Т.Луценко.

С 2005 по 2019 гг. научным учреждением руководил ученик и преемник М.Т.Луценко – доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач РФ, Заслуженный деятель науки РФ, академик РАН **Виктор Павлович Колосов**. С 2019 года Виктор Павлович является научным руководителем Центра. Фундаментальные научные исследования профессора В.П.Колосова посвящены определению принципов взаимодействия дыхательной системы человека с факторами окружающей среды. При этом наиболее существенным вкладом в отечественную медицинскую науку следует считать сформированное им приоритетное направление, которое заключается в системном анализе экзогенных влияний на дыхательную систему человека. Им создана известная в стране Дальневосточная школа пульмонологов, которая занимается вопросами клинического моделирования и прогнозирования течения болезней органов дыхания, изучением проблем измененной реактивности дыхательных путей. В.П.Колосов внес большой вклад в разработку и внедрение специализированной пульмонологической помощи в условиях низкой плотности населения Дальневосточного региона, совершенствование выездных ее форм, диспансеризации больных пульмонологического профиля.

В настоящее время обязанности директора ДНЦ ФПД выполняет кандидат экономических наук **Елена Викторовна Полянская** – молодой, но целеустремленный и перспективный руководитель, обладающий высоким уровнем профессиональной подготовки в области экономики и управления здравоохранением и ресурсного потенциала социальной сферы.

Первым заместителем директора по научной работе был Владимир Петрович Самсонов (1982-1984 гг.) и (1993-

2005 гг.) – в последующем (2005-2016 гг.) находился на должности заместителя директора по научной и лечебной работе, а первым заместителем директора по лечебной работе – Михаил Васильевич Судаков (1983-1996 гг.). С 2005 года и по настоящее время заместителем директора по научной работе является Юлий Михайлович Перельман, в 2019 году избранный в состав Российской академии наук в качестве члена-корреспондента, создатель научной школы по клинической и экологической физиологии дыхания.



На фото: директор ДНЦ ФПД, профессор В.П. Колосов со своими заместителями – профессором Ю.М. Перельманом и профессором В.П. Самсоновым (2007 г.).

Первым ученым секретарем научного учреждения был Сергей Семенович Целуйко (1981-1984 гг.) в последующем (1984-1993 гг.) занимавший должность заместителя директора по научной работе, а в настоящее время – советника ректора по международной деятельности Амурской государственной медицинской академии. При этом самое продолжительное время должность ученого секретаря занимал Леонид Григорьевич Манаков (1984-1995 и 2006-2016 гг.).



На фото: административно-управленческий аппарат ИФПД почти в полном составе: директор, член-корреспондент АМН СССР М.Т. Луценко; заместитель директора по научной работе, к.м.н. В.П. Самсонов; ученый секретарь, к.м.н. С.С. Целуйко; заместитель директора по административно-хозяйственной работе В.П. Кузнецов; главный врач клиники А.М. Овдиенко; заместитель директора по лечебной работе, к.м.н. М.В. Судаков; руководители лабораторий к.м.н. А.В. Ленин и к.м.н. В.А. Башкатов (1984 г.).

Организация научно-медицинского учреждения на Дальнем Востоке России была обусловлена, прежде всего, высоким уровнем заболеваний органов дыхания, особенно подверженных действию неблагоприятных факторов внешней среды, которые в совокупности с климатическими, социально-экономическими и медико-демографическими особенностями Сибири и Дальнего Востока определили круг научных проблем, над решением которых должен был творчески работать большой коллектив научных сотрудников и врачей. В этой связи вполне закономерными являются **основные направления научного поиска**, реализуемые творческим коллективом ДНЦ ФПД, диапазон которого достаточно широк: от изучения на клеточном уровне строения и функций дыхательной системы до разработки инструментально-программного комплекса для реализации системного подхода в диагностике и лечении болезней органов дыхания. К ним следует отнести: изучение морфофункциональных механизмов развития патологии дыхательной системы во взаимосвязи с другими жизненно важными системами организма на разных этапах онтогенеза при воздействии экстремальных экологических факторов; системный анализ региональных особенностей формирования, течения и распространенности болезней органов дыхания с целью прогнозирования патологических процессов и эффективного контроля здоровья населения Дальневосточного региона.

Основной парадигмой **научного поиска в области физиологии и патологии дыхания** является представление о соотношении силы действия факторов окружающей среды и резистентности дыхательной системы. В этой связи под руководством академика М.Т.Луценко проведены комплексные исследования по изучению структурных и функциональных основ адаптации дыхательной системы к действию экстремальных факторов окружающей среды, в частности, низкой температуры. Установлены особенности внутрисистемных и межсистемных взаимосвязей эндокринной и кардиореспираторной систем при воздействии на человека экстремальных экологических факторов Дальнего Востока в норме и при заболеваниях легких. Экспериментально и теоретически обоснованы представления об этапах формирования патологических процессов в бронхолегочном аппарате в этих условиях. Сформулированы методологические подходы к изучению влияния факторов внешней среды на дыхательную систему человека: биофизический, хронобиологический и популяционный (академик РАН М.Т.Луценко, член-корреспондент РАН Ю.М.Перельман, д.м.н., профессор С.С.Целуйко, к.м.н. А.Б.Пирогов).

Сформулировано концептуальное представление о ключевой роли изменений бронхиальной реактивности, опосредующей негативное влияние факторов внешней среды на органы дыхания. При этом творческое использование методологии системного анализа с привлечением методов математического моделирования патологических процессов позволило в полной мере учесть разнообразные влияния среды на дыхательную систему, выделить ключевые факторы, проявляющие и сопровождающие патологический процесс. Выявлены закономерности влияния технологических факторов сельскохозяйственного производства на распространенность болезней органов дыхания у фермеров, которые легли в основу комплексной технологии профилактики и лечения болезней органов дыхания. Разработаны методы прогнозирования и лечения хронической обструктивной болезни легких (академик РАН В.П.Колосов).

Под руководством члена-корреспондента РАН Ю.М.Перельмана проведены уникальные исследования температурного и энергетического гомеостаза легких, разработана концепция гиперфункции внешнего дыхания как универсального ответа дыхательной системы на воздействия факторов внешней среды в норме и основного механизма компенсации при патологии органов дыхания. Показаны кондиционирующие возможности дыхательных путей, обеспечивающих эффективное согревание воздуха даже при очень низких температурах окружающей среды. Установлено наличие сезонных биоритмов дыхательной системы, доказана их связь с воздействием метеорологических факторов (д.м.н. А.Г.Приходько, к.м.н. Л.Г.Нахамчен, к.м.н. Н.С.Прилипка).

В результате фундаментального изучения особенностей формирования и функционирования фетоплацентарной системы разработаны критерии риска развития бронхолегочной патологии у плодов и новорожденных, матери которых перенесли во время беременности гестоз, хронические заболевания легких, острые респираторные вирусные инфекции, обострения герпесвирусной и цитомегаловирусной инфекций (академик РАН М.Т.Луценко, д.б.н. И.А.Андривская, д.б.н. И.В.Довжикова, д.б.н. Н.А.Ишутина, к.м.н. И.Н.Гориков). На основе этих исследований разработана и внедрена программа реабилитации, основанная на коррекции нарушений адаптационно-компенсаторных механизмов оптимизации функционирования системы «мать-плацента-плод» и созданы методы первичной и вторичной профилактики системно-гормональных нарушений у беременных женщин в группе повышенного риска.

Установлены патофизиологические механизмы нарушений мукоцилиарной системы при болезнях органов дыхания и разработаны способы их диагностики и прогнозирования. Найдена патогенетическая связь между снижением максимальных скоростей потока выдыхаемого воздуха и эффективностью мукоцилиарного клиренса, опосредуемая вегетативными механизмами, что свидетельствует о снижении очистительной способности дыхательных путей (д.м.н. А.Н.Одиреев, к.м.н. А.Б.Пирогов).

На основе оригинальных клинико-экспериментальных исследований по патофизиологии эндо-токсикозов дано клинико-патогенетическое обоснование методов дренирования лимфатических протоков с лимфосорбцией и реинфузией лимфы в комплексном лечении гнойно-деструктивных заболеваний легких, которые являются приори-

тетными для отечественной пульмонологии, и разработаны способы лечения гнойных заболеваний легких и плевры. Создан набор инструментов, оригинальных устройств и способов дренирования правого лимфатического протока и чрезлимфатической детоксикации организма, защищенных 15 патентами РФ на изобретения (д.м.н., проф. В.П.Самсонов), удостоенных серебряной медали ВДНХ СССР (1989 г.).



На фото: первое здание, переданное в ведение вновь открытого Института физиологии и патологии дыхания СО АМН СССР. Здание является объектом исторического и культурного наследия города Благовещенска – построено в 1892 г. на углу улицы Графской (Калинина) – бывшей мещанской управы. Рядом видно строительство административно-поликлинического корпуса (1983 г.).

Профессором А.В.Леншиным и его учениками разработаны и внедрены в практическое здравоохранение методы рентгено-функциональной диагностики заболеваний легких, обоснованы критерии диагностики дисплазий легких, регионарных вентиляционных нарушений на ранних стадиях хронических заболеваний легких, которые позволили углубить представления о механизме возникновения и развития обструкции дыхательных путей у больных ХОБЛ и бронхиальной астмой. В научно-практическую деятельность медицинских организаций региона внедрены современные высокотехнологичные методы диагностики – компьютерная томография с построением трехмерных реконструкций и выполнением виртуальных исследований, магнитно-резонансная томография с 3D-реконструкцией.

На основе полученных данных о высокой эффективности циклических аэробных физических тренировок повышенной интенсивности, стимулирующих восстановительные процессы, разработаны комплексные технологии, решающие проблему ранней медицинской и социальной реабилитации больных хроническими формами респираторной патологии. Заложены основы функциональной и физической реабилитации, обеспечивающей повышение толерантности организма в экстремальных экологических условиях Дальневосточного региона и адекватную компенсацию нарушенных функций при заболеваниях органов дыхания (д.м.н., профессор Н.Н.Вавилова).

В этот период и в последующие этапы развития и становления нового научного учреждения на территории Дальневосточного региона, укрепление его материально-технической базы и подготовку квалифицированных научных кадров важный вклад внесли **руководители Сибирского отделения АМН СССР (РАМН)**. Это академики Ю.И.Бородин и В.А.Труфакин, возглавлявшие в разные годы Сибирское отделение академии медицинских наук в качестве Президента.

Важным событием в процессе поступательного движения молодого научного учреждения стал визит (1984 г.) **Президента Академии медицинских наук СССР академика Н.Н.Блохина**, высоко оценившего роль и перспективы развития Института физиологии и патологии дыхания, представлявшего академическую науку на Дальневосточных рубежах России и имевшего огромное значение для системы здравоохранения региона.



На фото: директор Института академик М.Т.Луценко и председатель Президиума Сибирского отделения РАМН академик Ю.И.Бородин.



На фото (в центре в первом ряду): член-корреспондент АМН СССР М.Т.Луценко – ректор БГМИ и директор ИФПД АМН СССР, академик Н.Н.Блохин – Президент АМН СССР, С.С.Авраменко – первый секретарь Амурского обкома КПСС.

За сравнительно короткое время ДНЦ ФПД стал хорошо известен в нашей стране и за рубежом своими работами в области **эпидемиологии респираторных заболеваний** и клинко-эпидемиологических особенностей пульмонологической патологии. Получили развитие исследования, посвященные распространенности основных заболеваний органов дыхания и их факторов риска в различных регионах Сибири и Дальнего Востока. Их отличительной особенностью является комплексный подход к оценке респираторного здоровья населения с использованием методов государственного статистического мониторинга и социологического скрининга в различных социально-демографических и профессиональных группах населения и климатогеографических зонах, стандартизованных подходов и валидных инструментов в рамках крупномасштабных международных программ (GARD).

Комплекс клинко-эпидемиологических и социологических исследований респираторного здоровья населения

позволил выявить основные особенности формирования и распространения заболеваний органов дыхания, связанные с климатогеографическими, медико-демографическими и социально-экономическими условиями Дальневосточного региона. В результате осуществления эпидемиологического мониторинга был создан регистр болезней органов дыхания – база данных медико-статистической информации, позволяющая изучать динамику эпидемиологических процессов в регионе, осуществлять планирование лечебно-профилактических и организационно-методических мероприятий и оценку их эффективности (д.м.н., профессор Л.Г.Манаков).

Важным инструментом интеграции и управления НИР в регионе многие годы служила Проблемная комиссия 56.12 «Физиология и патология дыхания» Научного совета №56 РАМН и МЗ РФ по медицинским проблемам Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера, возглавляемая учеными ДНЦ ФПД, как головного учреждения. Проблемная комиссия координировала деятельность 20 научно-исследовательских институтов СО РАМН, Минздрава РФ и медицинских ВУЗов, в которых над проблемами пульмонологии работали свыше 250 квалифицированных специалистов, в том числе более 30 профессоров и докторов наук, свыше 80 кандидатов наук.

Большая организационно-методическая и лечебно-профилактическая работа, направленная на повышение качества медицинской помощи пациентам с болезнями органов дыхания, проводилась с первых дней создания ДНЦ ФПД, где была открыта **специализированная пульмонологическая клиника** на 150 коек, в которой ежегодно квалифицированную медицинскую помощь получали 10 тыс. человек. В ее составе было открыто 4 отделения: пульмонологическое; торакальной хирургии; патологии верхних дыхательных путей; отделение патологии дыхательной системы беременных. С применением современных методов диагностики и лечения начали работу вспомогательные отделения клиники: анестезиологии и реанимации; рентгенологии; радиологии; функциональной диагностики; физиотерапии и реабилитации; бронхоскопический кабинет; клиничко-биохимическая, иммунологическая и вирусно-бактериологическая лаборатория. Открыто отделение реабилитации, осуществляющее эффективное оздоровление с использованием широкого спектра физиотерапевтических и нетрадиционных методов.

С целью оказания квалифицированной консультативной и лечебно-диагностической помощи больным пульмонологического профиля создано **региональное консультативно-диагностическое отделение**, на его базе открыт современный диагностический центр с автоматизированной системой регистрации больных, позволивший успешно оказывать специализированную помощь с использованием подвижных пульмонологических бригад в условиях низкой плотности населения Дальневосточного региона.

Большой вклад в развитие клинической базы Института и совершенствование лечебно-профилактической помощи населению внесли руководители, в разные годы возглавлявшие клинику: Александр Михайлович Овдиенко – главный врач клиники в 1982-1989 гг. и Василий Анатольевич Лысенко – главный врач клиники в 1989-1995 гг. (в последующем – главный врач Амурской областной клинической больницы), Елена Алексеевна Дэвис. В настоящее время руководителем клинического подразделения ДНЦ ФПД является к.м.н. Татьяна Владимировна Смирнова – заместитель директора по лечебной работе.

В целях разработки организационных основ детской пульмонологии и создания системы мер первичной и вторичной профилактики болезней органов дыхания у детей разработана и внедрена в практическое здравоохранение система организации перинатальной профилактики респираторных заболеваний у новорожденных от матерей с осложненным течением беременности. Основным звеном системы явилось создание в клинике ДНЦ ФПД уникального отделения патологии дыхания беременных с дневным стационаром, оснащенного необходимым оборудованием для ранней диагностики нарушений развития плода у женщин с осложненным течением беременности, своего рода **акушерско-диагностический центр** по комплексному динамическому наблюдению беременных женщин с факторами риска патологии органов дыхания у новорожденных.

Детская консультативная поликлиника, превратившаяся в последующем в детский пульмонологический Центр, изучающий маршрут здоровья детей, родившихся от матерей с критериями риска респираторной патологии, позволял вести реальную профилактику бронхолегочных заболеваний и оказывать квалифицированную лечебно-диагностическую помощь детям с заболеваниями органов дыхания. На этапе формирования и развития детской пульмонологической службы значительный вклад внес первый заведующий детской консультативной поликлиникой ИФПД – к.м.н. Иван Иосифович Шмыков.

В целях координации деятельности лечебно-профилактических учреждений и органов управления здравоохранением Дальневосточного региона в борьбе с заболеваниями органов дыхания, оказания консультативно-диагностической и лечебной помощи больным на основе научных и клинических подразделений ДНЦ ФПД разработана организационная модель **регионального пульмонологического центра**, воплощенная в практическую деятельность здравоохранения в 1983 году. Соответствующее решение было принято министерством здравоохранения РСФСР и Сибирским отделением АМН СССР (приказ-постановление №299/124-П от 19.05.83 г.). С учетом социально-демографических особенностей Дальнего Востока на базе регионального пульмонологического центра разработана и реализована **модель пульмонологической помощи** в условиях низкой плотности населения, обеспечивающая повышение степени доступности ее специализированных видов различным контингентам населения, значительно удаленным от типовых лечебно-профилактических учреждений (методические рекомендации

МЗ РСФСР, 1985 г.). Важной составной частью системы являлась **подвижная пульмонологическая бригада**, формировавшаяся на базе регионального пульмонологического центра.

Результатом внедрения разработанной системы оказания специализированной медицинской помощи сельскому населению явилась **диспансеризация** жителей одного из сельскохозяйственных муниципальных образований Амурской области – Тамбовского района. Эффективность этой работы, демонстрируемая целым комплексом медицинских и социально-экономических индикаторов, была высоко оценена дипломом и серебряной медалью Выставки достижений народного хозяйства СССР (1988 г.). В организации и проведении исследований активное участие принимали В.П.Колосов, М.В.Судаков, С.С.Целуйко, Л.Г.Манаков, А.М.Овдиенко, Е.А.Дэвис, Ю.М.Перельман, А.В.Леншин, В.П.Самсонов и др. Созданная система организации специализированной пульмонологической помощи населению с учётом климатогеографических и социально-демографических особенностей региона позволила почти вдвое повысить ее эффективность. С внедрением системы активного динамического наблюдения в сельской местности (Тамбовский район Амурской области, 1985-1990 гг.) показатели заболеваемости хроническими респираторными заболеваниями среди жителей экспериментальной территории за 5 лет снизились на 76,4%.



На фото: подвижная пульмонологическая поликлиника готова к выезду.

На основе современной методологии и анализа сложившейся структуры пульмонологической помощи и потребности в необходимых ресурсах разработаны предложения по реструктуризации сети учреждений специализированной службы, совершенствованию организационных технологий и формированию рациональной модели системы медицинской помощи больным пульмонологического профиля на примере Амурской области. Накоплен опыт **организационно-методических, противоэпидемических и профилактических мероприятий**, направленных на снижение уровня заболеваемости населения острыми респираторными инфекциями с консолидированным участием органов управления и учреждений здравоохранения, Управления Роспотребнадзора, научных и образовательных учреждений на территории региона. В частности, реализована «Программа организации мониторинга и клинико-эпидемиологической оценки эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции населения Амурской области, пострадавшего от паводкового наводнения 2013 года» (утверждена Министерством здравоохранения Амурской области 23.03.2014 г.). Число пневмоний, зарегистрированных в популяции детей на территории региона, снизилось в поствакцинальном периоде в 2,3 раза. Уровень заболеваемости и смертности населения от пневмонии на территории области за 5 лет снизился на 39,4%, а среди детского контингента населения – в 2,6 раза.

С первых лет формирования учреждения и до настоящего времени в концепции его деятельности заложены принципы организационно-методической работы, направленные на подготовку кадров здравоохранения, совершенствование и обеспечение эффективности медицинской помощи в сфере пульмонологии на территории Дальневосточного региона России. С этой целью для врачей медицинских организаций на территории региона систематически проводится комплекс **научно-практических и образовательных мероприятий**. Уже на ранних этапах развития учреждения широко использовались формы проведения научно-практических конференций, симпозиумов, выездных заседаний Проблемной комиссии РАМН и МЗ РФ «Физиология и патология дыхания», циклов семинаров по актуальным проблемам пульмонологии. Такие семинары были проведены в Южно-Сахалинске (1990

г.), Петропавловске-Камчатском (1991 г.), Тынде, Анадыре, Норильске, Улан-Удэ и других городах Сибири и Дальнего Востока. Пленумы проблемной комиссии, в том числе совместно с заседанием правления Всесоюзного научного общества врачей-пульмонологов, проведены в Барнауле и в Норильске (1989 г.).

10-12 сентября 1985 года в Благовещенске состоялось первое крупное научно-организационное мероприятие – «Первая Дальневосточная конференция морфологов-пульмонологов». Уже через год, 10-11 сентября 1986 года была открыта новая страница в профессиональной жизни учреждения – организация и проведение в содружестве с Благовещенским государственным медицинским институтом I Съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока, ставшего в последующем традиционным и важным событием в системе профессиональных ценностей пульмонологической науки и практики на территории региона.



На фото: участники первой Дальневосточной конференции морфологов-пульмонологов (Благовещенск, 10-12 сентября 1985 года).

С учетом того, что в ДНЦ ФПД накопился значительный опыт исследований с применением методологии системного анализа и информационных технологий, с 2007 г. на базе учреждения и совместно с Амурским государственным университетом и научными учреждениями ДВО РАН ежегодно проводятся международные научные конференции «Системный анализ в медицине», ставшие также традиционными.



На фото: участники II Съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока (Благовещенск, 24-25 октября 2007 г.).

Примечательной особенностью ДНЦ ФПД как научного учреждения стало широкое использование экспедиционных форм организации научно-исследовательской работы, особенно в 80-х и первой половине 90-х годов, когда было осуществлено более 10 научных экспедиций в различные регионы Сибири и Дальнего Востока, в том числе на Чукотке, Камчатке и Сахалине, в Ангарске (Иркутская область) и Норильске (Красноярский край), Бурятии и Якутии. В этот период (1981-1990 гг.) были созданы опорные пункты академической науки в виде филиалов на Чукотке (Анадырь), в Бурятии (Улан-Удэ), Приморском крае (Владивосток). Это позволило развернуть работу по изучению распространённости и характера течения неспецифических заболеваний легких в зависимости от климатических условий на всей территории Дальневосточного региона. При этом уровень заболеваемости болезнями органов дыхания только на территории Чукотского автономного округа снизился за период активной экспедиционной работы на 36%.

Важным аспектом научно-практической деятельности ДНЦ ФПД является активное участие в разработке и реализации федеральных, региональных, отраслевых и межведомственных программ и проектов, разработке научных прогнозов и проведении экспертиз научно-исследовательских работ. Совместно с НИИ пульмонологии подготовлен проект федеральной целевой программы «Бронхиальная астма», прошедший экспертную оценку на XIX Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2009 г.) и Совете экспертов Российского респираторного общества (Москва, 2010 г.) и представленный в комитет по охране здоровья Государственной Думы Российской Федерации (2011 г.). В целях выполнения основных концептуальных положений Всемирной организации здравоохранения, направленных на повышение качества и эффективности профилактических мероприятий в области охраны респираторного здоровья населения, подготовлена региональная программа «Стратегия мониторинга, профилактики и контроля хронических респираторных заболеваний». Это программа и план действий по реализации концепции GARD на территории Амурской области рекомендованы Советом экспертов Российского респираторного общества (Москва, 2012 г.) для внедрения в практику регионального здравоохранения. На основе этой концепции и методологии программно-целевого планирования разработана и межведомственная целевая программа «Респираторное здоровье Амурской области» (утверждена постановлением Правительства Амурской области 31.03.2017 г., №151).

Большое внимание в ДНЦ ФПД уделяется инновационной деятельности. Целый ряд инновационных разработок ученых ДНЦ ФПД стали победителями конкурсов стартапов, программ «Старт», Фонда Сколково и получили гранты для проведения опытно-конструкторских работ по запатентованным техническим решениям. Среди них «Автоматизированная система диспансеризации», «Аппаратно-программный комплекс комбинированной диагностики холодовой гиперреактивности дыхательных путей», «Программно-технический комплекс для удаленного беспроводного контроля тонов сердца и процесса дыхания на основе носимого миниатюрного датчика», «Съемное Т-образное дренажное устройство» и др.

Уже в первые годы деятельности Института была создана научная библиотека, информационно-аналитический и организационно-методический отделы, располагающие современным библиографическим фондом и научно-методической базой для профессиональной подготовки научных кадров и специалистов в области пульмонологии. Многие годы, как на этапе формирования, так и в процессе зрелой деятельности этих служб в учреждении работала Л.С.Шихалева – в качестве заведующей библиотекой, а в последующем, руководителя службы по работе с персоналом. В сфере организационно-методической работы заметный вклад внесли С.И.Коноплева, А.И.Тарасова, а в современный период – Н.В.Соколова, обеспечивая процесс совершенствования и продуктивного развития научного учреждения.

С 1998 года в ДНЦ ФПД издается авторитетный научный журнал «Бюллетень физиологии и патологии дыхания», в 2002 году включенный ВАК Минобрнауки РФ в перечень периодических научных и научно-технических изданий, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук. За этот период выпущено 79 номеров журнала. Ежегодно издаются сборники научных трудов, в которых публикуются материалы съездов врачей-пульмологов Сибири и Дальнего Востока, научной конференции с международным участием «Системный анализ в медицине» и других научных мероприятий, монографии сотрудников учреждения и учебно-методические пособия.

В настоящее время **Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания** является крупным научно-медицинским учреждением, находящимся под методическим руководством Российской академии наук. В его составе имеется 2 филиала:

- Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения (г. Владивосток), директор – д.м.н., профессор РАН Т.А.Гвозденко;
- Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства (г. Хабаровск), директор – д.м.н. О.А. Лебедько.

Оба филиала имеют свою собственную славную историю становления в качестве научных учреждений. При-

соединение их в ранге филиалов к ДНЦ ФПД придало новый импульс к развитию междисциплинарных исследований в фундаментальной и клинической медицине, предопределило их комплексный характер, позволило существенно расширить сферу влияния центра на медицинскую науку и здравоохранение в Дальневосточном регионе.

Мощная поступательная динамика демонстрируется во всех сферах деятельности учреждения, в том числе и в **развитии кадрового потенциала** – в настоящее время свыше 80% научных сотрудников имеют ученую степень кандидата или доктора наук. В Центре ведется большая работа по вовлечению в научную деятельность практических врачей.

Учреждение включено в Национальный реестр «Ведущие научные организации России» (свидетельство №10050 от 7.05.2013 г.). В результате экспертизы Министерства науки и высшего образования РФ ДНЦ ФПД присвоена I квалификационная категория, что позволило активно включиться в реализацию Национального проекта «Наука». В рамках мероприятия «Развитие передовой инфраструктуры для проведения исследований и разработок в Российской Федерации» в течение 5 лет приборная база научных исследований в ДНЦ ФПД будет обновлена на 50%. В рамках мероприятия «Развитие кадрового потенциала в сфере исследований и разработок» создана новая лаборатория молекулярных и трансляционных исследований под руководством молодого ученого к.м.н. Д.Е.Наумова. На разработку исследовательского проекта новой лаборатории, на 75% состоящей из молодых ученых, выделены дополнительные бюджетные средства.

В современных условиях большой вклад в разработку и внедрение в практику здравоохранения новых методов диагностики, лечения и профилактики болезней органов дыхания вносят **ведущие ученые и специалисты**, работающие по различным направлениям респираторной медицины в Дальневосточном научном центре физиологии и патологии дыхания (В.П.Колосов, Ю.М.Перельман, В.К.Козлов, В.П.Самсонов, А.Б.Пирогов, А.В.Леншин, Л.Г.Манаков, А.Г.Приходько, И.А.Андреевская, И.В.Довжикова, Н.А.Ишутина, Т.А.Гвозденко, М.В. Антонюк, Т.П.Новгородцева, О.А.Лебедько, Г.П.Евсеева, Л.В.Веремчук, Т.И.Виткина, О.Ю.Кыттикова, О.В.Островская, С.В.Супрун и др.). При этом новое поколение научных сотрудников и врачей внесло существенные коррективы в систему организации научного поиска, определив в качестве приоритетов молекулярно-биологический уровень научных исследований (Ю.К.Денисенко, Д.Е.Наумов, Д.А.Гассан, Е.Ю.Афанасьева, Е.Г.Шелудько и др.).



На фото: ведущие ученые и специалисты первого поколения ДНЦ ФПД (2010 г.). В первом ряду слева направо: акад. РАН М.Т.Луценко, к.м.н. Т.В.Смирнова, акад. РАН В.П.Колосов; во втором ряду: член-корр. РАН Ю.М.Перельман, д.м.н. А.Г.Приходько, проф. В.П.Самсонов, проф. А.В.Леншин, проф. Н.Н.Вавилова, проф. Л.Г.Манаков

Выход на уровень молекулярно-биологических технологий в изучении механизмов развития патологических процессов требует организации тесного **взаимодействия с профильными научными учреждениями**. В этой связи в учреждении осуществляются проекты по междисциплинарному научному сотрудничеству в наиболее перспективных направлениях фундаментальных исследований, реализуемых во взаимодействии с признанными лидерами в смежных областях знаний. Прямые научные связи установлены с учреждениями ДВО РАН, медицинскими ВУЗами региона, рядом Дальневосточных университетов.

Результаты количественных показателей научных исследований коллектива учреждения свидетельствуют об

их растущей эффективности и продуктивности. За сравнительно небольшой исторический период коллективом учреждения проделана большая организационная и научная работа: выполнено более 50 тем фундаментальных и прикладных исследований в области пульмонологии. Все они имеют приоритетный характер, а новые методы диагностики и лечения защищены патентами РФ, удостоверяющими мировую новизну технологических решений, основанных на полученных фундаментальных знаниях. Сотрудниками Института опубликовано свыше 2 тыс. печатных работ, в том числе более 50 монографий. В практическое здравоохранение внедрены новые методы диагностики, лечения, реабилитации и профилактики заболеваний органов дыхания, изложенные в методических пособиях и рекомендациях. Подготовлено более 20 докторов и 50 кандидатов наук.

Высокий уровень полученных учеными ДНЦ ФПД научных знаний и разработки новых технологий был подтвержден решениями Президиумов СО РАМН, Отделения медико-биологических наук РАМН, научной общественностью, что позволило ставить задачу не только активно интегрироваться в **международное научное сообщество**, но и предлагать оригинальные проекты для интернационального сотрудничества. Особое внимание уделено конструктивному научно-практическому взаимодействию с Азиатско-Тихоокеанским респираторным обществом и входящими в его состав национальными респираторными обществами Китая, Японии и странами СНГ, имея общие вызовы времени. Активно развивается научная коллаборация с Хайнаньским медицинским университетом (КНР) по изучению механизмов повреждающего действия внешней среды на дыхательную систему. Совместные исследования неоднократно поддержаны грантами РФФИ и ГФЕН Китая, включены в межправительственную Программу научно-технического сотрудничества между РФ и КНР.



На фото: участники международной научной конференции, проведенной совместно с учеными Китайской народной республики (Благовещенск, 2009 г.).

Концепция единства научно-практической деятельности и региональная политика в области пульмонологии, приоритеты в обеспечении лечебно-профилактической и организационно-методической работы, направленной на повышение качества медицинской помощи пациентам с болезнями органов дыхания, заложенные при формировании учреждения, эффективно работают и в современных условиях, что находит свое отражение в динамике показателей респираторного здоровья населения на территории региона.

Исторический анализ формирования и научно-практической деятельности Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» позволяет высоко оценить его существенный вклад в отечественную медицинскую науку и практику здравоохранения как крупного академического учреждения, интегрирующего и координирующего научные исследования по проблемам пульмонологии на территории Сибири и Дальнего Востока, имеющего высокопрофессиональный коллектив и стабильный экономический потенциал, что служит гарантией его неуклонного поступательного развития. Надеемся, что реализация комплексной программы развития учреждения позволит уже в ближайшей перспективе придать новый импульс в его научно-практической деятельности, упрочив позиции флагамена медицинской науки в Дальневосточном регионе России.

Информация об авторах:

Леонид Григорьевич Манаков, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник, лаборатория профилактики неспецифических заболеваний легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: lgmanakov@yandex.ru

Author information:

Leonid G. Manakov, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Main Staff Scientist, Laboratory of Prophylaxis of Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: lgmanakov@yandex.ru

*Поступила 15.02.2021
Принята к печати 25.02.2021*

*Received February 15, 2021
Accepted February 25, 2021*

Подписано к печати 23.03.2021. Дата выхода из печати 31.03.2021. Дата выхода в свет: 31.03.2021. Сверстано в ДНЦ ФПД, отпечатано в типографии ООО "Издательско-полиграфический комплекс ОДЕОН", г. Благовещенск, ул. Вокзальная, 75. Формат 60x84 1/8. Усл. печ. л. 19,3. Тираж 500 экз. Учредитель и издатель журнала Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания". Адрес издателя: 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. Телефон (факс) 77-28-00. Главный редактор академик РАН В.П. Колосов. Ответственный за выпуск д.м.н. А.Н. Одиреев.
Свободная цена.