

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ

«ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ»

БЮЛЛЕТЕНЬ

ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ

Выпуск 87

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 2023

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)
Т.В.Заболотских, д-р мед. наук, проф. (г. Благовещенск)
Г.Л.Игнатова, д-р мед. наук, проф. (г. Челябинск)
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)
Б.А.Черняк, д-р мед. наук, проф. (г. Иркутск)
С.Д.Чжоу, д-р мед. наук, проф. (г. Хайкоу, 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
<https://cfpd.elpub.ru/jour>

**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.**

Сведения о журнале публикуются в ведущих отечественных (ВИНИТИ РАН, Российская государственная библиотека, Научная электронная библиотека (eLIBRARY.RU) – индексация в РИНЦ (ядро РИНЦ) и Russian Science Citation Index (RSCI), НЭИКОН – платформа Elpub) и международных (Ulrich's Periodicals Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, Lens, Research4Life, Mendeley, Index Copernicus и др.) библиометрических базах данных.

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 87

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.Prikhodko, MD, PhD, DSc

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

Blagoveshchensk 2023

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*)
T.V.Zabolotskikh, MD, PhD, DSc, Professor (*Blagoveshchensk, Russian Federation*)
G.L.Ignatova, MD, PhD, DSc, Professor (*Chelyabinsk, 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*)
B.A.Chernyak, MD, PhD, DSc, Professor (*Irkutsk, Russian Federation*)
X.D.Zhou, MD, PhD, DSc, Professor (*Haikou, 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

<https://cpd.elpub.ru/jour>

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- И.Я.Цеймах, Д.Е.Богачев, Г.И.Костюченко, А.Н.Мамаев, Т.А.Корнилова, И.С.Шемякина, А.Е.Цеймах, Я.Н.Шойхет.* Влияние коррекции гомоцистеинемии на клинические исходы поражения легких, ассоциированного с коронавирусной инфекцией COVID-19. 8
- О.И.Савушкина, П.А.Астанин, Е.В.Крюков, А.А.Зайцев.* Прогнозирование нарушения легочного газообмена в постковидном периоде с использованием методов машинного обучения..... 18
- Е.Г.Кулик, В.И.Павленко, С.В.Нарышкина, А.А.Бакина.* Показатели функции сосудистого эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких, перенесших COVID-19..... 29
- И.Г.Меньшикова, Е.В.Магальяс, И.В.Скляр.* Характеристика изменений коронарных артерий у пациентов с острым коронарным синдромом на фоне хронической обструктивной болезни легких..... 35
- А.Б.Пирогов, А.Г.Приходько.* Роль макрофагов, миелопероксидазы, интерлейкинов IL-12, IL-13 при формировании реакции бронхов на гиперосмолярный стимул у больных бронхиальной астмой... 42
- Д.Е.Наумов.* Профиль экспрессии муцинов MUC5AC и MUC5B у больных бронхиальной астмой на фоне холодового воздействия..... 52
- О.О.Котова, Д.А.Гассан, И.Ю.Сугайло, Д.Е.Наумов, Я.Г.Горчакова, Е.Г.Шелудько.* Оксидативный стресс в лейкоцитах периферической крови больных хронической обструктивной болезнью легких..... 62

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH

- I.Ya.Tseimakh, D.E.Bogachev, G.I.Kostuchenko, A.N.Mamaev, T.A.Kornilova, I.S.Shemyakina, A.E.Tseimakh, Ya.N.Shoikhet.* Impact of correction of homocysteinemia on clinical outcomes of lung damage associated with COVID-19 coronavirus infection
- O.I.Savushkina, P.A.Astanin, E.V.Kryukov, A.A.Zaicev.* Prediction of pulmonary gas exchange disorders in patients with long-term COVID-19 using machine learning methods
- E.G.Kulik, V.I.Pavlenko, S.V.Naryshkina, A.A.Bakina.* The indicators of vascular endothelium function in patients with chronic obstructive pulmonary disease after COVID-19
- I.G.Menshikova, E.V.Magalyas, I.V.Sklyar.* Characteristics of changes in the coronary arteries in patients with acute coronary syndrome on the background of chronic obstructive pulmonary disease
- A.B.Pirogov, A.G.Prikhodko.* The role of macrophages, myeloperoxidase, interleukins IL-12, IL-13 in the formation of bronchial response to hyperosmolar stimulus in patients with bronchial asthma
- D.E.Naumov.* Profile of MUC5AC and MUC5B mucins expression in asthma patients under cold exposure
- O.O.Kotova, D.A.Gassan, I.Yu.Sugaylo, D.E.Naumov, Y.G.Gorchakova, E.G.Sheludko.* Oxidative stress in peripheral blood leukocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease

Е.З.Засимова. Корреляционные связи адаптационного потенциала с метаболическими факторами у работников речного флота Якутии..... 71

Н.А.Ишутина, И.А.Андриевская, И.А.Синякин. Особенности фосфолипидных изменений мембран эритроцитов у рожениц с COVID-19-ассоциированной внебольничной пневмонией..... 83

И.В.Довжикова, Н.А.Ишутина, И.А.Андриевская, Н.Н.Дорофиевко. Роль жирных кислот в нарушении энергетических процессов в плаценте ранних сроков при цитомегаловирусной инфекции..... 90

И.В.Жуковец, О.Я.Лещенко. Гормонально-метаболические нарушения у женщин с гипоталамическим синдромом в онтогенетическом аспекте..... 99

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

Л.Ш.Дудченко, С.Н.Беляева, Е.А.Соловьева, И.Г.Ульченко, Н.В.Жукова. Опыт реабилитации пациентки с тяжелой формой COVID-19 на пульмонологическом климатическом курорте Южного берега Крыма..... 108

В.В.Войцеховский, Т.В.Есенина, В.А.Кривуца, Е.А.Филатова, Н.А.Федорова. Лечение больных иммунной тромбоцитопенией, ассоциированной с COVID-19, в реальной клинической практике..... 115

ОБЗОРЫ

О.Ю.Кытикова, Т.П.Новгородцева, Ю.К.Денисенко, М.В.Антонюк, Т.А.Гвозденко. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в коррекции дислипидемии и снижении остаточного риска сердечно-сосудистых заболеваний..... 124

E.Z.Zasimova. Correlations of adaptive potential with metabolic factors in workers of the Yakutia river fleet

N.A.Ishutina, I.A.Andrievskaya, I.A.Sinyakin. Peculiarities of phospholipid changes in erythrocyte membranes in parturient women with COVID-19-associated community-acquired pneumonia

I.V.Dovzhikova, N.A.Ishutina, I.A.Andrievskaya, N.N.Dorofienko. The role of fatty acids in disturbance of energy processes in the early placenta with cytomegalovirus infection

I.V.Zhukovets, O.Ya.Leshchenko. Hormonometabolic disorders in women with hypothalamic syndrome in the ontogenetic aspect

SELECTED REPORTS

L.Sh.Dudchenko, S.N.Belyaeva, E.A.Solovieva, I.G.Ulchenko, N.V.Zhukova. Rehabilitation experience of a patient with severe form of COVID-19 at the pulmonological climatic resort of the South Coast of Crimea

V.V.Voytsekhovskiy, T.V.Esenina, V.A.Krivutsa, E.A.Filatova, N.A.Fedorova. Treatment of patients with COVID-19-associated immune thrombocytopenia in real clinical practice

REVIEWS

O.Yu.Kytikova, T.P.Novgorodtseva, Yu.K.Denisenko, M.V.Antonyuk, T.A.Gvozdenko. Omega-3 polyunsaturated fatty acids for the management of dyslipidemia and reduction of residual cardiovascular risk

ЛЕКЦИИ

*А.В.Леншин, А.В.Ильин, Е.А.Игнатьева,
А.Н.Одиреев.* Некоторые аспекты из истории изучения саркоидоза..... 138

LECTIONS

*A.V.Lenshin, A.V.Il'in, E.A.Ignat'eva,
A.N.Odireev.* Some aspects from the history of studying sarcoidosis

ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

Виктор Павлович Колосов. К 70-летию со дня рождения..... 153

ANNIVERSARIES

Victor P. Kolosov. To the 70th birthday

УДК 616.24-001-036.12:578.834.1"COVID-19"]577.164.17

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-8-17

ВЛИЯНИЕ КОРРЕКЦИИ ГОМОЦИСТЕИНЕМИИ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ, АССОЦИИРОВАННОГО С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

И.Я.Цеймах^{1,3}, Д.Е.Богачев^{1,3}, Г.И.Костюченко², А.Н.Мамаев², Т.А.Корнилова³, И.С.Шемякина¹,
А.Е.Цеймах¹, Я.Н.Шойхет¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 656038, г. Барнаул, просп. Ленина, 40

²Краевое государственное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница», 656045, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1

³Краевое государственное учреждение здравоохранения «Городская больница №5, г. Барнаул», 656045, г. Барнаул, Змеиногорский тракт, 75

РЕЗЮМЕ. Цель. Оценить влияние уровня сывороточного гомоцистеина на исходы лечения у больных с ассоциированным с COVID-19 поражением легких в зависимости от применения в комплексном лечении фолиевой кислоты. **Материалы и методы.** В открытое проспективное сравнительное исследование были включены 71 госпитализированный взрослый пациент с ассоциированным с COVID-19 поражением легких, не нуждавшийся в механической вентиляции легких. В основную группу включен 51 больной, получавший в комплексном лечении фолиевую кислоту 15 мг в сутки в фиксированной комбинации с пиридоксина гидрохлоридом и цианокобаламином. В группу сравнения вошли 20 пациентов, в терапии которых не применялась фолиевая кислота. **Результаты.** Применение фолиевой кислоты сопровождалось снижением концентрации сывороточного гомоцистеина на 2,120 (-0,230; 3,680) мкмоль/л ($p=0,004$). При построении модели логистической регрессии установлено влияние снижения сывороточного гомоцистеина (ОШ 1,289; 95%ДИ 1,026–1,620; $p=0,029$), генотипа метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR C677T (ОШ 10,897; 95%ДИ 1,240–95,772; $p=0,031$) на достижение к 7-му дню госпитализации прекращения выделения РНК вируса SARS-CoV-2 из дыхательных путей. Множественный линейный регрессионный анализ показал связь длительности гипоксемической дыхательной недостаточности, определяемой при показателе $SpO_2 \leq 93\%$, со степенью изменения сывороточной концентрации гомоцистеина после лечения, однонуклеотидными полиморфизмами метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR C677T, метионинсинтазы MTR A2756G и метионинсинтазы редуктазы MTRR A66G, исходным объемом поражения легких $\geq 50\%$ по данным КТ, показателями D-димеров, С-реактивного белка, гемоглобина, тромбоцитов, сопутствующими гипертензивной болезнью, сахарным диабетом ($R=0,699$; $R^2=0,489$; $p=0,005$). **Заключение.** Динамика снижения уровня сывороточного гомоцистеина после лечения является важным предиктором прекращения выделения из дыхательных путей РНК вируса SARS-CoV-2 на 7-й день лечения, сокращения продолжительности гипоксемической дыхательной недостаточности у больных с поражением легких, связанным с инфекцией COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, поражение легких, гипергомоцистеинемия, фолиевая кислота, однонуклеотидные полиморфизмы генов, MTHFR C677T.

IMPACT OF CORRECTION OF HOMOCISTEINEMIA ON CLINICAL OUTCOMES OF LUNG DAMAGE ASSOCIATED WITH COVID-19 CORONAVIRUS INFECTION

Контактная информация

Ирина Яковлевна Цеймах, д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой пульмонологии и фтизиатрии с курсом ДПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 656038, Россия, г. Барнаул, просп. Ленина, 40. E-mail: irintsei@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Irina Ya. Tseymakh, MD, PhD, DSc (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pulmonology and Phthysiology, Altai State Medical University, 40 Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russian Federation. E-mail: irintsei@mail.ru

Для цитирования:

Цеймах И.Я., Богачев Д.Е., Костюченко Г.И., Мамаев А.Н., Корнилова Т.А., Шемякина И.С., Цеймах А.Е., Шойхет Я.Н. Влияние коррекции гомоцистеинемии на клинические исходы поражения легких, ассоциированного с коронавирусной инфекцией COVID-19 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.87. С.8–17. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-8-17

For citation:

Tseimakh I.Ya., Bogachev D.E., Kostuchenko G.I., Mamaev A.N., Kornilova T.A., Shemyakina I.S., Tseimakh A.E., Shoikhet Ya.N. Impact of correction of homocysteinemia on clinical outcomes of lung damage associated with COVID-19 coronavirus infection. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (87):8–17 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-8-17

I.Ya.Tseimakh^{1,3}, D.E.Bogachev^{1,3}, G.I.Kostuchenko², A.N.Mamaev², T.A.Kornilova³, I.S.Shemyakina¹,
A.E.Tseimakh¹, Ya.N.Shoikhet¹

¹Altai State Medical University, 40 Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russian Federation

²Altai Regional Clinical Hospital, 1 Lyapidevsky Str., Barnaul, 656045, Russian Federation

³Barnaul City Hospital No.5, 75 Zmeinogorsky tract, Barnaul, 656045, Russian Federation

SUMMARY. Aim. To assess the effect of serum homocysteine levels on treatment outcomes in patients with COVID-19-associated lung damage, depending on the use of folic acid in complex treatment. **Materials and methods.** An open, prospective comparative study included 71 hospitalized adult patients with COVID-19-associated lung disease who did not require mechanical ventilation. The main group included 51 patients who received folic acid 15 mg per day in a complex treatment in a fixed combination with pyridoxine hydrochloride and cyanocobalamin. The comparison group included 20 patients in whose therapy folic acid was not used. **Results.** The use of folic acid was accompanied by a decrease in serum homocysteine concentration by 2.120 (-0.230; 3.680) $\mu\text{mol/L}$ ($p=0.004$). When constructing a logistic regression model, the effect of a decrease in serum homocysteine (OR 1.289; 95% CI 1.026–1.620; $p=0.029$), methylenetetrahydrofolate reductase MTHFR C677T genotype (OR 10.897; 95% CI 1.240–95.772; $p=0.031$) on the achievement of 7th day of hospitalization, the cessation of isolation of SARS-CoV-2 virus RNA from the respiratory tract. Multiple linear regression analysis showed an association between the duration of hypoxemic respiratory failure, determined with $\text{SaO}_2 \leq 93\%$, with the degree of change in serum homocysteine concentration after treatment, single nucleotide polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase MTHFR C677T, methionine synthase MTR A2756G and methionine synthase reductase MTRR A66G, initial volume of lung damage $\geq 50\%$ according to CT data, indicators of D-dimers, C-reactive protein, hemoglobin, platelets, concomitant hypertension, diabetes mellitus ($R=0.699$; $R^2=0.489$; $p=0.005$). **Conclusion.** The dynamics of the decrease in serum homocysteine after treatment is an important predictor of the cessation of isolation from the respiratory tract of the SARS-CoV-2 virus RNA on the 7th day of treatment, reducing the duration of hypoxemic respiratory failure in patients with lung damage associated with COVID-19 infection.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, lung injury, hyperhomocysteinemia, folic acid, single nucleotide gene polymorphisms, MTHFR C677T.

Коронавирус типа 2, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром (SARS-CoV-2), впервые идентифицированный в г. Ухане (Китай) в 2019 г. и вызвавший пандемию коронавирусной инфекции (COVID-19), характеризуется в настоящее время высокой распространенностью, в ряде случаев длительным персистированием вируса в организме человека и пролонгированными симптомами воспаления, более тяжелым течением и рисками неблагоприятных исходов у больных с коморбидными сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом [1, 2].

Результаты экспериментальных и клинических исследований показывают, что дисфункция эндотелия сосудов и опосредованная повреждением эндотелия коагулопатия являются одними из основных проявлений COVID-19, ассоциируются с более тяжелыми формами поражения легких и повышенным риском смерти [3, 4]. Важную роль в развитии эндотелиальной дисфункции и коагулопатии, помимо персистирования вируса в эндотелии сосудов, играют механизмы системного воспаления. Накопленные данные свидетельствуют о том, что метаболизм фолатов и одноуглеродных соединений в пораженных эпителиальных и эндотелиальных клетках, играющий важную роль в биосинтезе пуринов и ключевого клеточного антиоксиданта глутатиона, захватывается коронавирусом SARS-CoV-2 в процессах его репликации в пораженных клетках [5–7]. Нарушения одноуглеродного метаболизма, такие, как снижение сывороточного содержания фолата и витамина B12, увеличение сывороточного

уровня гомоцистеина, широко распространены у больных с инфекцией COVID-19. В наблюдательных клинических исследованиях продемонстрирована связь между степенью тяжести инфекции COVID-19 и возрастанием уровня сывороточного гомоцистеина [5–9]. Рядом исследователей отмечена связь носительства минорного аллеля однонуклеотидного полиморфизма T гена метилентетрагидрофолатредуктазы (SNP MTHFR C677T), участвующей в метаболизме фолиевой кислоты в организме человека, с повышенным риском не только гипергомоцистеинемии и ассоциированных сосудистых заболеваний, но и с более высокой заболеваемостью и летальностью от COVID-19. Установленное негативное влияние гипергомоцистеинемии на риски прогрессирования сосудистых поражений при различных заболеваниях и механизмы окислительного стресса, а также полученное в экспериментальных исследованиях подтверждение возможной гомоцистеин-индуцированной активации рецептора к ангиотензину II типа 1, позволяют рассматривать уровень гомоцистеина и полиморфные маркеры генов – участников фолатного метаболизма как потенциальные предикторы неблагоприятного течения заболевания у пациентов, инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2.

Исследования влияния гомоцистеинемии и полиморфных маркеров генов – участников фолатного метаболизма на клинические исходы COVID-19 проводились в ограниченном объеме и в большинстве случаев имели наблюдательный характер.

Цель исследования – оценить влияние уровня сы-

вороточного гомоцистеина на исходы лечения у больных с ассоциированным с инфекцией COVID-19 поражением легких в зависимости от применения фиксированной комбинации фолиевой кислоты с пиридоксина гидрохлоридом и цианокобаламином.

Материалы и методы исследования

Проанализированы результаты открытого проспективного сравнительного исследования для оценки влияния применения в комплексной терапии фолиевой кислоты перорально в суточной дозе 15 мг на уровень сывороточного гомоцистеина и клинические исходы у больных с ассоциированным с COVID-19 поражением легких. Основными клиническими исходами считались длительность периода гипоксемической дыхательной недостаточности (определявшейся при показателе $\text{SaO}_2 \leq 93\%$), время достижения элиминации РНК вируса SARS-CoV-2 из дыхательных путей. Фолиевая кислота применялась в составе фиксированной комбинации, содержащей в одной таблетке фолиевую кислоту 5 мг, цианокобаламин 6 мкг и пиридоксина гидрохлорид 4 мг. Проведение исследования было одобрено Комитетом по биомедицинской этике при Алтайском государственном медицинском университете (протокол №7 от 03.07.2020 г.). В исследование были включены госпитализированные пациенты в возрасте ≥ 18 лет, предоставившие информированное согласие на участие в исследовании, у которых был установлен диагноз COVID-19 путем выделения из верхних дыхательных путей РНК SARS-CoV-2 методом амплификации нуклеиновых кислот и определено вирусное поражение легких по данным компьютерной томографии (КТ). Потребность в механической вентиляции легких, тяжелое нарушение функции почек или других органов были отнесены к критериям исключения из исследования. В основную группу вошли 51 пациент, предоставившие согласие на дополнительное применение в комплексе со стандартной терапией фолиевой кислоты с целью профилактики и коррекции нарушений фолатного метаболизма, остальные 20 больных были включены в группу сравнения. Средний возраст пациентов основной группы и группы сравнения был сопоставим – $60,4 \pm 11,1$ и $57,0 \pm 12,8$ лет, соответственно ($p=0,274$). В основной группе мужчин было 29 человек (56,9%), в группе сравнения – 7 человек (35,0%; $p=0,163$). Дыхательная недостаточность гипоксемического типа наблюдалась у 49 больных (92,2%) основной группы и 15 больных (75,0%; $p=0,118$) группы сравнения. В основной группе и группе сравнения преобладала гипоксемия I степени (устанавливавшаяся при показателе $\text{SaO}_2 \geq 90\%$ и $\leq 93\%$), составившая 30 (58,8%) и 8 (40,0%) пациентов, соответственно ($p=0,244$), у остальных больных отмечена гипоксемия II степени ($\text{SaO}_2 \geq 75\%$ и $< 90\%$). При оценке тяжести состояния и клинических рисков по шкале NEWS (National Early Warning Score) [10] в основной группе и группе сравнения определены низкие клинические

риски (1-4 балла), соответственно, у 33 (64,7%) и 16 (80,0%) пациентов ($p=0,333$); средние клинические риски (5-6 баллов) у 18 (35,3%) и 4 (20,0%) больных, соответственно ($p=0,333$). Объем поражения легких оценивался по данным КТ с использованием «эмпирической» визуальной шкалы и составил $\geq 50\%$ в основной группе и группе сравнения, соответственно, у 12 человек (23,5%) и у 1 человека (5,0%; $p=0,141$). Группы больных были сопоставимы по коморбидным заболеваниям, преобладала гипертоническая болезнь – у 34 пациентов (66,7%) в основной группе и 14 (70,0%) больных в группе сравнения ($p=0,988$), сахарный диабет 2 типа наблюдался у 14 (27,5%) пациентов основной группы и у 4 больных (20,0%) группы сравнения ($p=0,726$), ожирение выявлено у 10 человек (19,6%) в основной группе и у 6 пациентов (30,0%) в группе сравнения ($p=0,530$).

Для определения референсных значений показателей активности воспаления, дисфункции эндотелия сосудов и коагулопатии была сформирована контрольная группа, включавшая 35 здоровых людей в возрасте $27,3 \pm 7,0$ лет, из которых 11 были мужчины и 24 – женщины.

Для оценки системного воспаления определялся С-реактивный белок (СРБ) иммунотурбидиметрическим методом с использованием реагентов «CRP4/Tina-quant C-Reactive Protein IV» и автоматических биохимических анализаторов Cobas c 311, Cobas c 501 (Roche Diagnostics GmbH, Германия). Фолатный метаболизм оценивался по показателю сывороточного гомоцистеина, определяемого методом иммунохимического анализа с использованием реагентов «Architect Homocysteine» (Abbott GmbH & Co. KG, Германия). Определялись показатели коагулопатии, ассоциированной с повреждением и дисфункцией эндотелия: плазменное содержание антигена фактора фон Виллебранда (vWF:ag) оценивалось иммунологическим методом с применением тестовой системы «Siemens vWF Ag» (Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Германия); хромогенным методом оценивались активность антитромбина III (АТ III) (реагенты «Berichrom Antithrombin III» Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Германия) и активность протеина С в плазме крови (реагенты «Berichrom Protein C» Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Германия). Определение концентрации фибриногена в плазме по Clauss (1957) выполнялось с применением коагулометра и реагентов фирмы «Технология–Стандарт» (Россия). Для определения плазменной концентрации D-димеров использовался иммунотурбидиметрический метод с применением реагентов «Innovance D-Dimer» (Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Германия). Для определения показателей коагуляционными и хромогенными методами применялись автоматические коагулометры Sysmex CA-1500, Sysmex CS-2000i («Sysmex», Япония). Исследование полиморфных маркеров генов белков – участников фолатного и одноугле-

родного метаболизма проводилось с применением метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Выделение нуклеиновых кислот из образца крови выполнялось с помощью наборов «РеалБест экстракция 100» («Вектор-Бест», Россия). Амплификация с последующим анализом кривых плавления осуществлялась на амплификаторе CFX96 («Bio-Rad», США) с применением реагентов «РеалБест-Генетика Гемостаз MTR/MTRR/МТНFR» производства компании «Вектор-Бест» (Россия).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ SigmaPlot 14.0. Для проверки гипотезы о нормальном распределении выборочных данных использовался критерий Шапиро-Уилка. Данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей Me (Q_1 ; Q_3). Для проверки нулевой гипотезы отсутствия различий между выборками применялся критерий Манна-Уитни для двух несвязанных выборок, критерий Вилкоксона – для двух связанных выборок. Сравнение частот качественных признаков проводилось с применением критерия χ^2 . Регрессионный анализ выполнялся для выявления наиболее важных независимых факторов, влияющих на зависимую переменную, в качестве которой выступали изучаемые исходы. Связь между независимой переменной и зависимым признаком оценивалась с помощью коэффициента регрессии и его стандартной ошибки ($\beta \pm m$), а при построении модели логистической регрессии также рассчитывалось отношение шансов и 95% доверительный интервал (ОШ; 95% ДИ). Множественный линейный регрессионный анализ применялся для оценки влияния нескольких независимых факторов на непрерывную зависимую переменную. Результаты оценки силы связи, специфичности и статистической значимости полученных уравнений регрессии представлялись соответственно в виде коэффициента множественной корреляции (R), коэффициента детерминации (R^2), критерия Фишера (F). Для прогнозирования вероятности причинно-следственной связи нескольких независимых факторов с бинарной зависимой переменной проводилось построение модели логистической регрессии с использованием процедуры включения и исключения предикторов посредством оценки статистики Вальда. Метод отношения правдоподобия использовался для оценки качества модели, при большем отношении правдоподобия определялась лучшая согласованность модели с выборочными данными. При проверке нулевой гипотезы критический уровень статистической значимости принимался равным 0,05.

Результаты исследования

Включение в исследование госпитализированных пациентов с инфекцией COVID-19 осуществлялось в период с 5 июля 2020 г. по 15 ноября 2020 г. Продол-

жительность инфекционного заболевания на момент госпитализации была одинаковой в основной группе и группе сравнения, составив соответственно 9,00 (6,00; 12,00) дней и 9,50 (7,00; 10,75) дней ($p=0,648$). Лечение больных в обеих изучаемых группах соответствовало актуальным временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению коронавирусной инфекции, утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации (версия 7 от 6 марта 2020 г. и версия 8 от 3 сентября 2020 г.) и не отличалось в основной группе и группе сравнения.

Изучаемые группы пациентов характеризовались сопоставимым увеличением уровня показателя воспаления (СРБ), маркера фолатного метаболизма сывороточного гомоцистеина, что сопровождалось сопоставимым в группах больных повышением плазменного содержания фактора фон Виллебранда (vWF:ag), фибриногена, D-димеров по сравнению с контрольными значениями до начала терапии (табл. 1). При оценке антикоагулянтного потенциала крови было установлено одинаковое в обеих группах больных увеличение активности протеина С. Значимых различий между группами больных по степени активности АТ III не наблюдалось, в основной группе этот показатель был незначительно ниже, чем в контрольной.

После лечения у пациентов достигалось значительное снижение уровня СРБ и умеренное снижение плазменной концентрации фибриногена, сопоставимые в основной группе и группе сравнения (табл. 2). При этом сохранялись признаки коагулопатии, маркером которой были отсутствие динамических изменений уровней фибриногена, vWF:ag; сохранялась умеренно повышенная активность протеина С, отсутствовала динамика активности АТ III в обеих группах пациентов. Обращает внимание, что проводившаяся в основной группе больных коррекция фолатного метаболизма сопровождалась снижением сывороточной концентрации гомоцистеина на 2,120 (-0,230; 3,680) мкмоль/л ($p=0,004$) после лечения, в группе сравнения динамического изменения этого показателя не наблюдалось.

Для выявления факторов, влияющих на достижение отрицательного результата оценки выделения РНК вируса SARS-CoV-2 к 7-му дню госпитализации, выполнен логистический регрессионный анализ (табл. 3). Полученная модель показала увеличение вероятности прекращения выделения РНК коронавируса SARS-CoV-2 к 7-му дню госпитализации у больных с ассоциированным с COVID-19 поражением легких при снижении после лечения уровня сывороточного гомоцистеина, SNP МТНFR С677Т. Включение в регрессионную модель показателей СРБ, D-димеров, гемоглобина, количества тромбоцитов, КТ-объема поражения легких, мужского пола, коморбидных гипертонической болезни и сахарного диабета улучшали согласованность модели с выборочными данными.

Таблица 1

Показатели воспаления, дисфункции эндотелия сосудов и коагулопатии у больных с ассоциированным с инфекцией COVID-19 поражением легких до лечения

Показатели	Контрольная группа (n=35)	Группы больных		
		основная (n=51)	сравнения (n=20)	p
	Me (Q ₁ ; Q ₃)	Me (Q ₁ ; Q ₃)	Me (Q ₁ ; Q ₃)	
СРБ, мг/л	4,120 (2,140; 5,230)	69,940 (43,630; 112,240)***	41,240 (22,730; 71,583)***	0,053
Гомоцистеин, мкмоль/л	8,300 (6,750; 9,800)	9,960 (7,76; 11,980)*	8,155 (6,260; 12,958)	0,225
vWF:ag, %	123,000 (104,700; 138,700)	359,250 (267,100; 427,625)***	337,100 (228,450; 491,850)***	0,387
Активность АТ III, %	100,900 (95,100; 106,600)	94,250 (83,700; 108,000)*	108,000 (97,100; 113,200)	0,063
D-димер, мг/л	0,080 (0,060; 0,101)	0,835 (0,492; 1,207)***	0,400 (0,240; 0,775)***	0,020
Фибриноген, г/л	2,600 (2,400; 3,000)	3,800 (3,175; 4,400)***	3,800 (2,800; 4,550)***	0,927
Активность протеина С, %	106,000 (95,100; 118,300)	127,550 (104,050; 150,000)***	122,600 (104,800; 150,000)**	0,846

Примечание: статистическая значимость различий с контрольной группой: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

Таблица 2

Изменение показателей воспаления, дисфункции эндотелия сосудов и коагулопатии у больных с ассоциированным с инфекцией COVID-19 поражением легких в динамике после лечения

Показатели	Группы больных		p
	до лечения	после лечения	
	Me (Q ₁ ; Q ₃)	Me (Q ₁ ; Q ₃)	
Основная группа (n=51)			
Гомоцистеин, мкмоль/л	9,960 (7,793; 11,945)	8,010 (6,352; 9,765)	0,004
vWF:ag, %	359,250 (267,100; 427,625)	337,300 (267,000; 466,900)	0,831
Активность АТ III, %	94,250 (83,700; 108,000)	99,000 (93,175; 108,525)	0,185
Фибриноген, г/л	3,800 (3,175; 4,400)	3,500 (2,225; 4,000)	0,014
Активность протеина С, %	127,550 (104,050; 150,000)	127,750 (114,900; 150,000)	0,569
СРБ, мг/л	69,940 (43,630; 112,240)	11,530 (3,970; 38,980)	<0,001
D-димер, мг/мл	0,835 (0,492; 1,207)	0,725 (0,348; 1,832)	0,839
Группа сравнения (n=20)			
Гомоцистеин, мкмоль/л	8,155 (6,310; 12,535)	10,325 (7,385; 11,985)	0,310
vWF:ag, %	337,100 (228,450; 491,850)	247,500 (201,700; 441,600)	0,448
Активность АТ III, %	108,000 (97,100; 113,200)	105,100 (92,100; 108,300)	0,221
Фибриноген, г/л	3,800 (2,800; 4,550)	2,900 (2,500; 3,750)	0,085
Активность протеина С, %	122,600 (104,800; 150,000)	133,900 (121,850; 150,000)	0,136
СРБ, мг/л	41,240 (22,730; 71,583)	7,395 (3,29; 28,892)	<0,001
D-димер, мг/мл	0,400 (0,240; 0,775)	0,450 (0,295; 1,435)	0,472

Таблица 3

Параметры и характеристика модели логистической регрессии для оценки предикторов прекращения выделения из дыхательных путей РНК вируса SARS-CoV-2 к 7-му дню госпитализации у больных с поражением легких, связанным инфекцией COVID-19

Показатели	$\beta \pm m$	ОШ (95%ДИ)	χ^2 Вальда	p Вальда
Изменение концентрации сывороточного гомоцистеина после лечения, мкмоль/мл	0,254±0,116	1,289 (1,026–1,620)	4,763	0,029
МТНFR С677Т гетерозигота	2,388±1,109	10,897 (1,240–95,772)	4,639	0,031
СРБ, до лечения, мг/л	0,00766±0,00819	1,008 (0,992–1,024)	0,875	0,349
Д- димер, до лечения, мг/л	0,118±0,169	1,126 (0,808–1,567)	0,490	0,484
Гемоглобин, до лечения, г/л	0,0437±0,0260	1,045 (0,993–1,099)	2,824	0,093
Тромбоциты, до лечения, 10^9 /л	0,00141±0,00457	1,001 (0,992–1,010)	0,0950	0,758
Объем поражения легких $\geq 50\%$ по данным КТ, до лечения	-0,770±1,130	0,463 (0,051–4,240)	0,464	0,496
Мужской пол	0,557±0,946	1,745 (0,273–11,151)	0,346	
Гипертоническая болезнь	1,603±1,152	4,968 (0,520–47,469)	1,938	0,164
Сахарный диабет 2 типа	-0,465±0,959	0,628 (0,096–4,117)	0,235	0,628
Константа	-11,219±4,815	0,0000134 (0,00000000107–0,168)	5,428	0,020

*Модель полностью: $\text{Logit } P = -11,219 + (0,0437 * \text{Гемоглобин (г/л)}) + (0,254 * \text{Динамика снижения уровня гомоцистеина (мкмоль/мл)}) + (0,00766 * \text{С-реактивный белок (мг/л)}) + (0,118 * \text{Д-димер (мг/л)}) + (1,603 * \text{Гипертоническая болезнь}) - (0,465 * \text{Сахарный диабет 2 типа}) + (2,388 * \text{МТНFR (С677-Т) гетерозигота}) - (0,770 * \text{Объем поражения легких более 50\% по данным КТ}) + (0,00141 * \text{Тромбоциты (10}^9\text{/л)}) + (0,557 * \text{Мужской пол})$*

Тест отношения правдоподобия пройден: 11,223 (P = 0,340)
-2*Log(Likelihood) = 44,263

Для установления предикторов продолжительности гипоксемической дыхательной недостаточности была создана модель множественного линейного регрессионного анализа (табл. 4). Показано сильное, умеренно специфичное влияние на продолжительность гипоксемической дыхательной недостаточности (коэффициент множественной корреляции $R=0,699$; коэффициент детерминации $R^2=0,489$; $p=0,005$) комплекса факторов, среди которых основной вклад имели снижение сывороточной концентрации гомоцистеина после лечения, SNP МТНFR С677Т и другие полиморфные маркеры генов белков – участников фолатного и одноуглеродного метаболизма, снижения плазменного содержания D-димеров.

В исследовании E.Meisel et al. [11] у госпитализированных в период с января 2020 по ноябрь 2020 гг. больных COVID-19 снижение уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови было определено в 11,4% слу-

чаев. Однако в этом исследовании не было выявлено связи между уровнями фолиевой кислоты в сыворотке крови и клиническими исходами. В систематическом обзоре G.Carpene et al. [12] различия между средними значениями гомоцистеина сыворотки крови у пациентов с нетяжелой и тяжелой формами COVID-19 составили 1,26-2,25 мкмоль/л, что соответствовало совокупной разнице примерно 1,2 мкмоль/л ($p=0,011$). В ряде исследований так же установлена связь между увеличением уровня сывороточного гомоцистеина и степенью тяжести инфекции COVID-19 [13]. В.М.Шмелева и соавт. [14] обращали внимание на увеличение риска тромботических и тромбоэмболических осложнений в 3-5 раз при увеличении уровня сывороточного гомоцистеина $>13,5$ мкмоль/л и в 1,3-2,0 раза – при сывороточном содержании гомоцистеина в диапазоне 10,6-13,5 мкмоль/л.

Таблица 4

Параметры и характеристика модели множественного линейного регрессионного анализа для оценки факторов, влияющих на длительность гипоксемической дыхательной недостаточности ($\text{SaO}_2 \leq 93\%$) у госпитализированных больных с поражением легких, ассоциированным с инфекцией COVID-19

Показатели	$\beta \pm m$	p
Изменение концентрации сывороточного гомоцистеина после лечения, мкмоль/мл	0,997±0,237	<0,001
MTHFR C677T гетерозигота	5,620±2,307	0,019
MTHFR T677T гомозигота	-4,094±2,390	0,094
MTR A2756G гетерозигота	2,927±2,172	0,185
MTR G2756G гомозигота	-4,193 ±4,284	0,333
MTRR A66G гетерозигота	4,524±2,437	0,071
MTRR G66G гомозигота	1,221±2,416	0,616
Д- димер, мг/л	-1,368±0,476	0,006
Объем поражения легких $\geq 50\%$ по данным КТ	3,856±2,294	0,100
Гипертоническая болезнь	3,171±2,113	0,141
Сахарный диабет 2 типа	-0,229±2,257	0,920
Гемоглобин, г/л	0,0717±0,0500	0,159
Тромбоциты ($10^9/\text{л}$)	-0,00889±0,0111	0,428
С- реактивный белок (мг/л)	0,0199±0,0185	0,289
Constant	-4,533±8,579	0,600
R=0,699; R²=0,489; F=2,798; p=0,005		

Обсуждение результатов исследования

В настоящем исследовании изучены особенности ассоциированной с COVID-19 коагулопатии, гомоцистеинемии и показана роль коррекции нарушений фолатного метаболизма и факторов тромбогенного риска в купировании гипоксемии у больных с поражением легких, не нуждающихся в высокопоточной назальной кислородотерапии или механической вентиляции легких. Типичными проявлениями ассоциированной с COVID-19 коагулопатии, описываемыми и другими авторами, были изменения показателей эндотелиальной дисфункции и системного воспаления – значительное повышение С-реактивного белка, фактора фон Виллебранда, сывороточного гомоцистеина при умеренном увеличении плазменной концентрации D-димеров [15]. В нашем исследовании до начала терапии уровень сывороточного гомоцистеина $>10,5$ мкмоль/л наблюдался у 27 человек (38%) из 71 включенных в исследование больных. В настоящем исследовании впервые установлено влияние степени снижения сывороточного уровня гомоцистеина в результате коррекции фолатного метаболизма, в комплексе с рядом других факторов риска сосудистых поражений, на сокращение продолжительности гипоксемии у больных с поражением легких, ассоциированным с COVID-19. Полученные результаты

согласуются с данными ряда наблюдательных клинических исследований, обнаруживающими связь между степенью увеличения уровня сывороточного гомоцистеина и тяжестью инфекционного заболевания COVID-19, определяющими значение носительства минорного аллеля T гена MTHFR (C677T) и увеличение плазменной концентрации D-димеров, как предикторов неблагоприятных исходов у больных с поражением легких при коронавирусной инфекции [5–7]. Необходимо отметить, что гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа явились важными коморбидными факторами, усиливающими влияние нарушений фолатного метаболизма и гомоцистеинемии на длительность гипоксемии у этой категории пациентов, что согласовывается с данными ряда исследователей о неблагоприятном влиянии заболеваний системы кровообращения и сахарного диабета на исходы COVID-19 [16].

Заключение

Применение фолиевой кислоты 15 мг в сутки в виде фиксированной комбинации в одной таблетке для орального приема фолиевой кислоты 5 мг, цианокобаламина 6 мкг и пиридоксина гидрохлорида 4 мг позволяет достигнуть снижения сывороточной

концентрации гомоцистеина на 2,120 (-0,230; 3,680) мкмоль/л у больных с поражением легких, ассоциированным с инфекцией COVID-19.

Динамика снижения уровня сывороточного гомоцистеина после лечения у этой категории пациентов является значимым предиктором прекращения выделения из дыхательных путей РНК вируса SARS-CoV-2 к 7-му дню терапии, сокращения продолжительности гипоксемической дыхательной недостаточности с показателем $\text{SaO}_2 \leq 93\%$ в покое при дыхании атмосферным воздухом. Важную роль в реализации механизмов влияния методов коррекции фолатного метаболизма на уровень гомоцистеина и изученные исходы лечения оказывает носительство минорного аллеля T однонуклеотидного полиморфизма гена

фермента – участника фолатного и одноуглеродного метаболизма метилентетрагидрофолатредуктазы – SNP MTHFR C677T, содержание в плазме крови D-димеров до начала терапии.

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. Колосов В.П., Манаков Л.Г., Полянская Е.В., Перельман Ю.М. Влияние пандемии COVID-19 на динамику смертности населения на территории Дальневосточного федерального округа // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.82. С.8–20. EDN: NUVVSK. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-82-8-20>
2. Fjelltveit E.B., Blomberg B., Kuwelker K., Zhou F., Onyango T.B., Brokstad K.A., Elyanow R., Kaplan I.M., Tøndel C., Mohn K.G.I., Özgümüş T., Cox R.J., Langeland N.; Bergen COVID-19 Research Group. Symptom burden and immune dynamics 6 to 18 months following mild severe acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (SARS-CoV-2): a case-control study // Clin. Infect. Dis. 2023. Vol.76, Iss.3. P.e60–e70. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac655>
3. Joffre J., Rodriguez L., Matthay Z.A., Lloyd E., Fields A.T., Bainton R.J., Kurien P., Sil A., Calfee C.S., Woodruff P.G., Erle D.J., Hendrickson C., Krummel M.F., Langelier C.R., Matthay M.A., Kornblith L.Z., Hellman J.; COVID-19 Multi-Phenotyping for Effective Therapies (COMET) Consortium; COVID-19 Associated Coagulopathy, Inflammation, and Thrombosis (Co-ACIT) Study Group. COVID-19-associated lung microvascular endotheliopathy: a «from the bench» perspective // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2022. Vol.206, Iss.8. P.961–972. <https://doi.org/10.1164/rccm.202107-1774oc>
4. Cacciola R., Gentilini Cacciola E., Vecchio V., Cacciola E. Cellular and molecular mechanisms in COVID-19 coagulopathy: role of inflammation and endotheliopathy // J. Thromb. Thrombolysis. 2022. Vol.53, Iss.2. P.282–290. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02583-4>
5. Perla-Kaján J., Jakubowski H. COVID-19 and one-carbon metabolism // Int. J. Mol. Sci. 2022. Vol.23, Iss.8. Article number: 4181. <https://doi.org/10.3390/ijms23084181>
6. Esse R., Barroso M., Tavares de Almeida I., Castro R. The contribution of homocysteine metabolism disruption to endothelial dysfunction: state-of-the-art // Int. J. Mol. Sci. 2019. Vol.20, Iss.4. Article number: 867. <https://doi.org/10.3390/ijms20040867>
7. Ponti G., Pastorino L., Manfredini M., Ozben T., Oliva G., Kaleci S., Iannella R., Tomasi A. COVID-19 spreading across world correlates with C677T allele of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene prevalence // J. Clin. Lab. Anal. 2021. Vol.35, Iss.7. Article number: e23798. <https://doi.org/10.1002/jcla.23798>
8. Амелина И.П., Соловьева Э.Ю. Окислительный стресс и воспаление как звенья одной цепи у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2019. Т.119, №4. С.106–114. EDN: CKZGTG. <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119041106>
9. Li T., Yu B., Liu Z., Li J., Ma M., Wang Y., Zhu M., Yin H., Wang X., Fu Y., Yu F., Wang X., Fang X., Sun J., Kong W. Homocysteine directly interacts and activates the angiotensin II type I receptor to aggravate vascular injury // Nat. Commun. 2018. Vol.9, Iss.1. Article number: 11. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02401-7>
10. Kostakis I., Smith G.B., Prytherch D., Meredith P., Price C., Chauhan A.; Portsmouth Academic Consortium For Investigating COVID-19 (PACIFIC-19). The performance of the National Early Warning Score and National Early Warning Score 2 in hospitalised patients infected by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) // Resuscitation. 2021. Vol.159. P.150–157. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2020.10.039>
11. Meisel E., Efros O., Bleier J., Beit Halevi T., Segal G., Rahav G., Leibowitz A., Grossman E. Folate levels in patients hospitalized with coronavirus disease 2019 // Nutrients. 2021. Vol.13, Iss.3. Article number: 812. <https://doi.org/10.3390/nu13030812>
12. Carpena G., Negrini D., Henry Brandon M., Montagnana M., Lippi G. Homocysteine in coronavirus disease (COVID-19): a systematic literature review // Diagnosis. 2022. Vol.9, Iss.3. P.306–310. <https://doi.org/10.1515/dx-2022-0042>
13. Keskin A., Ustun G.U., Aci R., Duran U. Homocysteine as a marker for predicting disease severity in patients with

COVID-19 // *Biomark. Med.* 2022. Vol.16, Iss.7. P.559–568. <https://doi.org/10.2217/bmm-2021-0688>

14. Шмелева В.М., Папаян Л.П., Салтыкова Н.Б., Каргин В.Д., Капустин С.И., Блинов М.Н., Гуржий А.А., Смирнова О.А., Головина О.Г. Клинико-лабораторная диагностика и лечение тромбофилии, обусловленной гипергомоцистеинемией. Медицинская технология. СПб: РосНИИГТ ФМБА, 2015. 34 с.

15. Lorini F.L., Di Matteo M., Gritti P., Grazioli L., Benigni A., Zacchetti L., Bianchi I., Fabretti F., Longhi L. Coagulopathy and COVID-19 // *Eur. Heart J. Suppl.* 2021. Vol.23, Suppl.E. P.E95–E98. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suab100>

16. Hayden M.R., Tyagi S.C. Impaired folate-mediated one-carbon metabolism in type 2 diabetes, late-onset Alzheimer's disease and long COVID // *Medicina (Kaunas)*. 2021. Vol.58, Iss.1. Article number: 16. <https://doi.org/10.3390/medicina58010016>

REFERENCES

1. Kolosov V.P., Manakov L.G., Polyanskaya E.V., Perelman J.M. [Impact of the COVID-19 pandemic on mortality dynamics in the Far Eastern Federal District]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (82):8–20 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-82-8-20>

2. Fjelltveit E.B., Blomberg B., Kuwelker K., Zhou F., Onyango T.B., Brokstad K.A., Elyanow R., Kaplan I.M., Tøndel C., Mohn K.G.I., Özgümüş T., Cox R.J., Langeland N.; Bergen COVID-19 Research Group. Symptom burden and immune dynamics 6 to 18 months following mild Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (SARS-CoV-2): a case-control study. *Clin. Infect. Dis.* 2023; 76(3):e60–e70. doi: 10.1093/cid/ciac655

3. Joffre J., Rodriguez L., Matthay Z.A., Lloyd E., Fields A.T., Bainton R.J., Kurien P., Sil A., Calfee C.S., Woodruff P.G., Erle D.J., Hendrickson C., Krummel M.F., Langelier C.R., Matthay M.A., Kornblith L.Z., Hellman J.; COVID-19 Multi-Phenotyping for Effective Therapies (COMET) Consortium; COVID-19 Associated Coagulopathy, Inflammation, and Thrombosis (Co-ACIT) Study Group. COVID-19-associated lung microvascular endotheliopathy: a «from the bench» perspective. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 206(8):961–972. <https://doi.org/10.1164/rccm.202107-1774oc>

4. Cacciola R., Gentilini Cacciola E., Vecchio V., Cacciola E. Cellular and molecular mechanisms in COVID-19 coagulopathy: Role of inflammation and endotheliopathy. *J. Thromb. Thrombolysis* 2021; 53(2):282–290. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02583-4>

5. Perla-Kaján J., Jakubowski H. COVID-19 and one-carbon metabolism. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(8):4181. <https://doi.org/10.3390/ijms23084181>

6. Esse R., Barroso M., Tavares de Almeida I., Castro R. The contribution of homocysteine metabolism disruption to endothelial dysfunction: state-of-the-art. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(4): 867. <https://doi.org/10.3390/ijms20040867>

7. Ponti G., Pastorino L., Manfredini M., Ozben T., Oliva G., Kaleci S., Iannella R., Tomasi A. COVID-19 spreading across world correlates with C677T allele of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene prevalence. *J. Clin. Lab. Anal.* 2021; 35(7):e23798. <https://doi.org/10.1002/jcla.23798>

8. Amelina I.P., Solovieva E.Y. [Oxidative stress and inflammation as links in a chain in patients with chronic cerebrovascular diseases]. *Zh. Nevrol. Psikiatr. im S.S.Korsakova* 2019; 119(4):106–114 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119041106>. PMID: 31156231.

9. Li T., Yu B., Liu Z., Li J., Ma M., Wang Y., Zhu M., Yin H., Wang X., Fu Y., Yu F., Wang X., Fang X., Sun J., Kong W. Homocysteine directly interacts and activates the angiotensin II type I receptor to aggravate vascular injury. *Nat. Commun.* 2018; 9(1):11. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02401-7>

10. Kostakis I., Smith G.B., Prytherch D., Meredith P., Price C., Chauhan A.; Portsmouth Academic Consortium For Investigating COVID-19 (PACIFIC-19). The performance of the National Early Warning Score and National Early Warning Score 2 in hospitalised patients infected by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Resuscitation* 2021; 159:150–157. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2020.10.039>

11. Meisel E., Efros O., Bleier J., Beit Halevi T., Segal G., Rahav G., Leibowitz A., Grossman E. Folate levels in patients hospitalized with coronavirus disease 2019. *Nutrients* 2021; 13(3):812. <https://doi.org/10.3390/nu13030812>

12. Carpeno G., Negrini D., Henry Brandon M., Montagnana M., Lippi G. Homocysteine in coronavirus disease (COVID-19): a systematic literature review. *Diagnosis* 2022; 9(3):306–310. <https://doi.org/10.1515/dx-2022-0042>

13. Keskin A., Ustun G.U., Aci R., Duran U. Homocysteine as a marker for predicting disease severity in patients with COVID-19. *Biomark. Med.* 2022; 16(7):559–568. <https://doi.org/10.2217/bmm-2021-0688>

14. Shmeleva V.M., Papayan L.P., Saltykova N.B., Kargin V.D., Kapustin S.I., Blinov M.N., Gurzhiy A.A., Smirnova O.A., Golovina O.G. [Clinical and laboratory diagnostics and treatment of thrombophilia caused by hyperhomocysteinemia: Medical technology]. St. Petersburg: RosNIIGT FMBA; 2015 (in Russian).

15. Lorini F.L., Di Matteo M., Gritti P., Grazioli L., Benigni A., Zacchetti L., Bianchi I., Fabretti F., Longhi L. Coagulopathy and COVID-19. *Eur. Heart J. Suppl.* 2021; 23(Suppl.E):E95–E98. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suab100>

16. Hayden M.R., Tyagi S.C. Impaired folate-mediated one-carbon metabolism in type 2 diabetes, late-onset Alzheimer's disease and long COVID. *Medicina (Kaunas)* 2021; 58(1):16. <https://doi.org/10.3390/medicina58010016>

Информация об авторах:

Ирина Яковлевна Цеймах, д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой пульмонологии и фтизиатрии с курсом ДПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: irintsei@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9978-5156>

Дмитрий Евгеньевич Богачев, ассистент кафедры пульмонологии и фтизиатрии с курсом ДПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: rt3024@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6906-0069>

Геннадий Иванович Костюченко, д-р мед. наук, профессор, зав. отделом, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница»; e-mail: gkostyuchenko@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4435-6290>

Андрей Николаевич Мамаев, д-р мед. наук, зав. лабораторией гемостаза, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница»; e-mail: amamaev@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3313-7295>

Татьяна Александровна Корнилова, зав. отделением пульмонологии, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница №5, г. Барнаул»; e-mail: takkorn@rambler.ru

Ирина Сергеевна Шемякина, ассистент кафедры пульмонологии и фтизиатрии с курсом ДПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: irini7altay@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3999-4490>

Александр Евгеньевич Цеймах, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской хирургии имени профессора И.И.Неймарка с курсом ДПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: alevtsei@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1199-3699>

Яков Нахманович Шойхет, член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой факультетской хирургии имени профессора И.И.Неймарка с курсом ДПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: starok100@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5253-4325>

Author information:

Irina Ya. Tseymakh, MD, PhD, DSc (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pulmonology and Phthysiology, Altai State Medical University; e-mail: irintsei@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9978-5156>

Dmitry E. Bogachev, MD, Assistant of the Department of Pulmonology and Phthysiology, Altai State Medical University; e-mail: rt3024@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6906-0069>

Gennady I. Kostyuchenko, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of the Department, Altai Regional Clinical Hospital; e-mail: gkostyuchenko@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4435-6290>

Andrey N. Mamaev, MD, PhD, DSc (Med.), Head of the Laboratory of Hemostasis, Altai Regional Clinical Hospital; e-mail: amamaev@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3313-7295>

Tatyana A. Kornilova, MD, Head of the Pulmonology Department, Barnaul City Hospital No.5; e-mail: takkorn@rambler.ru

Irina S. Shemyakina, MD, Assistant of the Department of Pulmonology and Phthysiology, Altai State Medical University; e-mail: irini7altay@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3999-4490>

Alexander E. Tseimakh, MD, PhD (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Surgery named after Professor I.I.Neymark, Altai State Medical University; e-mail: alevtsei@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1199-3699>

Yakov N. Shoikhet, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Faculty Surgery named after Professor I.I.Neymark, Altai State Medical University; e-mail: starok100@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5253-4325>

Поступила 16.01.2023
Принята к печати 03.02.2023

Received January 16, 2023
Accepted February 03, 2023

УДК 616.24-008.64-07:612.216.2] "COVID-19"(.001.18)

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-18-28

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НАРУШЕНИЯ ЛЕГОЧНОГО ГАЗООБМЕНА В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ

О.И.Савушкина^{1,2}, П.А.Астанин^{3,4}, Е.В.Крюков⁵, А.А.Зайцев^{1,6}

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, 105094, г. Москва, Госпитальная пл., 3

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России, 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, 28

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 бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф.Измерова», 105275, г. Москва, просп. Будённого, 31

⁵Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

⁶Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», 125080, г. Москва, Волоколамское шоссе, 11

РЕЗЮМЕ. Введение. Окончание острой фазы COVID-19 не означает полного выздоровления. **Цель.** Прогнозирование вероятности возникновения нарушения легочного газообмена в постковидном периоде у пациентов, перенесших COVID-19 с вирус-ассоциированным поражением легких. **Материалы и методы.** Проведено обсервационное ретроспективное поперечное исследование, в которое включено 316 пациентов с продолжающимся симптоматическим COVID-19 при условии сохраняющихся изменений легочной ткани по результатам компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ), в том числе 246 (78%) мужчин без сопутствующей бронхолегочной патологии в анамнезе. Были выполнены форсированная спирометрия, бодиплетизмография, диффузионный тест. **Результаты.** В целом по группе медианы вентиляционных показателей были в пределах нормы. Однако у 78 (25%) пациентов выявлен рестриктивный тип вентиляционных нарушений, у 23 (7%) – обструкция дыхательных путей, у 174 (55%) – снижение диффузионной способности легких (DL_{CO}). Общая группа была разделена на две подгруппы в зависимости от величины DL_{CO} : подгруппа 1 – DL_{CO} в пределах нормы, подгруппа 2 – DL_{CO} снижен. Анализ DL_{CO} между подгруппами показал статистически значимые различия по длительности от начала заболевания (ниже во 2 подгруппе) и по площади поражения легких в острый период COVID-19 ($KT_{\text{макс}}$) (больше во 2 подгруппе). По полу, возрасту, ИМТ между подгруппами различий выявлено не было. При проведении анализа отношения шансов показано, что шанс снижения DL_{CO} увеличивался в 6,5 раза при $KT_{\text{макс}}$ более 45%, в 4 раза при длительности от начала заболевания менее 225 дней, и в 1,9 раза, если возраст моложе 63 лет. Мужской пол и ИМТ не оказывали влияния на DL_{CO} в постковидном периоде. При интеграции выявленных предикторов в единую логистическую регрессионную модель, точность модели составила 81%, чувствительность – 82%, специфичность

Контактная информация

Ольга Игоревна Савушкина, канд. биол. наук, зав. отделением исследований функции внешнего дыхания Центра функционально-диагностических исследований, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, 105094, Россия, г. Москва, Госпитальная пл., 3. E-mail: olga-savushkina@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Ol'ga I. Savushkina, PhD (Biol.), Head of the Department of External Respiratory Function Research, Center for Functional Diagnostic Research, Acad. N.N.Burdenko Main Military Clinical Hospital of Russian Federation Ministry of Defense, 3 Gospital'naya Sq., Moscow, 105094, Russian Federation. E-mail: olga-savushkina@yandex.ru

Для цитирования:

Савушкина О.И., Астанин П.А., Крюков Е.В., Зайцев А.А. Прогнозирование нарушения легочного газообмена в постковидном периоде с использованием методов машинного обучения // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.87. С.18–28. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-18-28

For citation:

Savushkina O.I., Astanin P.A., Kryukov E.V., Zaicev A.A. Prediction of pulmonary gas exchange disorders in patients with long-term COVID-19 using machine learning methods. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (87):18–28 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-18-28

– 80%. **Заключение.** Согласно построенной нами модели KT_{\max} более 45%, период от начала COVID-19 менее 225 дней и возраст моложе 63 лет являются важными прогностическими факторами снижения DL_{CO} в постковидном периоде.

Ключевые слова: легочные функциональные тесты, легочный газообмен, прогнозирование снижения DL_{CO} постковидный период.

PREDICTION OF PULMONARY GAS EXCHANGE DISORDERS IN PATIENTS WITH LONG-TERM COVID-19 USING MACHINE LEARNING METHODS

O.I.Savushkina^{1,2}, P.A.Astanin^{3,4}, E.V.Kryukov⁵, A.A.Zaicev^{1,6}

¹Acad. N.N.Burdenko Main Military Clinical Hospital of Russian Federation Ministry of Defense, 3 Gospital'naya Sq., Moscow, 105094, Russian Federation

²Pulmonology Scientific Research Institute under Federal Medical and Biological Agency, 28 Orekhovyy Boulevard, Moscow, 115682, Russian Federation

³Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova Str., Moscow, 117997, Russian Federation

⁴Izmerov Research Institute of Occupational Health, 31 Budennogo Ave., Moscow, 105275, Russian Federation

⁵S.M.Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation, 6 Akademika Lebedeva Str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation

⁶Russian Biotechnological University, 11 Volokolamsk Highway, Moscow, 125080, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. Hospital discharge after COVID-19 does not mean a complete recovery. **Aim.** To predict lung gas-exchange impairment in patients after COVID-19-associated pneumonia. **Materials and methods.** An observational retrospective cross-sectional study was conducted. 316 patients (78% men) with long-term COVID-19 and post-COVID computed tomography (CT) changes, without lung diseases in history were enrolled. Spirometry, body plethysmography, diffusion test were performed. **Results.** In whole group the medians of ventilation parameters were within the normal ranges. However, 78 (25%) patients had a restrictive type of ventilation disorders, 23 (7%) had airway obstruction, and 174 (55%) had a decrease in diffusion capacity of the lungs (DL_{CO}). The general group was divided into two subgroups depending on the DL_{CO} value: subgroup 1 – DL_{CO} is within the normal range and subgroup 2 – DL_{CO} is reduced. The DL_{CO} analysis between the subgroups showed statistically significant differences in duration from the COVID-19 onset (lower in subgroup 2) and in the computer tomography abnormalities in the acute period of COVID-19 (CTmax) (more in subgroup 2) whereas there were no differences in gender, age, body mass index (BMI). Analyzing the odds ratio showed that the chance of a decrease in DL_{CO} after COVID-19 increased 6.5 times with CT_{\max} of more than 45%, 4 times with a duration from the COVID-19 onset less than 225 days, 1.9 times if the age is younger than 63 years while male gender and BMI did not have an impact on DL_{CO} in the post-COVID period. The logistic regression model with identified predictors demonstrated the accuracy, sensitivity and specificity of 81%, 82%, 80%, respectively. **Conclusion.** According to our model CT_{\max} of more than 45%, the duration from the COVID-19 onset less than 225 days, age younger than 63 years are important predictors for reducing DL_{CO} after COVID-19.

Key words: pulmonary functional tests, pulmonary gas exchange, prediction a decline in DL_{CO} post COVID-19 syndrome.

Наблюдение за пациентами, перенесшими новую коронавирусную инфекцию – потенциально тяжёлую острую респираторную инфекцию, вызываемую коронавирусом SARS-CoV-2, показало, что на протяжении длительного времени пациенты продолжают предъявлять различные жалобы, в числе которых наиболее важной является одышка. Следовательно, окончание острой фазы COVID-19 (аббр. от англ. COronaVirus-Disease 2019) не означает полного выздоровления. Принимая во внимание, что мишенью SARS-CoV-2 является, прежде всего, бронхолегочная система, разумно было предположить, что после завершения острой фазы COVID-19, осложненного вирусным поражением легких, в постковидном периоде могут иметь место функциональные нарушения системы дыхания, в связи с чем возникла необходимость в установлении, какие именно и в какой степени. Зарубежные и отечественные, в том числе наши собственные, исследования показали, что наиболее частым функциональным

нарушением респираторной системы у такой категории больных при наблюдении от 3 месяцев до 1 года является нарушение легочного газообмена [1–3]. Однако на момент проведения настоящего исследования в научной литературе не было найдено валидных способов оценки персонафицированного риска развития нарушений легочного газообмена в постковидном периоде.

Таким образом, целью нашего исследования является прогнозирование вероятности возникновения нарушения легочного газообмена в постковидном периоде у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 с вирус-ассоциированным поражением легких.

Материалы и методы исследования

Выполнено обсервационное ретроспективное поперечное исследование, в которое было включено 316 пациентов, том числе 246 (78%) мужчин, медиана возраста составила 48 лет, госпитализированных в 2020-

2021 г. в Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко с «продолжающимся симптоматическим COVID-19» при условии сохраняющихся изменений легочной ткани по результатам компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК). Ранее все пациенты прошли лечение по поводу COVID-19, подтвержденного методом полимеразной цепной реакции и протекающего с двусторонним вирусным поражением легких. Медиана площади максимального поражения легочной ткани в острый период заболевания по данным КТ ОГК ($KT_{\text{макс}}$) в целом по группе составила 50%. В настоящее исследование были включены пациенты без сопутствующей бронхолегочной патологии в анамнезе, большинство – некурящие. Всем пациентам в процессе одного визита были выполнены легочные функциональные тесты, а именно: форсированная спирометрия, бодиплетизмография, измерение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (СО) методом однократного вдоха с задержкой дыхания (ДСЛ) на оборудовании MasterScreenBody/Diff (ViasysHealthcare/ErichJager, VyairеMedical/ErichJager, Германия) в срок с медианой в 50 (28; 113) дней. Исследование одобрено этическим комитетом Главного военного клинического госпиталя имени академика Н.Н.Бурденко (протокол №254 от 20 апреля 2022 г.). От каждого пациента, принявшего участие в исследовании, было получено информированное согласие.

Все исследования были выполнены с учетом отечественных и международных стандартов их проведения [4–7].

Были проанализированы следующие показатели:

1) спирометрии: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$), $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, средняя объемная скорость при выдохе от 25 до 75% ФЖЕЛ ($СОС_{25-75}$);

2) бодиплетизмографии: спокойная жизненная емкость легких (ЖЕЛ), общая ёмкость легких (ОЕЛ), остаточный объем легких (ООЛ), соотношение $ООЛ/ОЕЛ$, функциональная остаточная емкость легких ($ФОЕ_{пл}$), емкость вдоха ($E_{вд}$), общее бронхиальное сопротивление ($R_{aw_{общ}}$);

3) ДСЛ: трансфер-фактор СО, скорректированный на уровень гемоглобина (DL_{CO}).

Анализируемые данные были представлены в процентах от должных значений (%долж.), которые рассчитывались по формулам Европейского сообщества угля и стали (European Coal and Steel Community – ECSC, 1993) [8] с учетом возраста, роста и пола пациента. За нижнюю границу нормы (НГН) принимались значения <80%долж.

Элементы описательной статистики для количественных показателей включали расчет медианы, 1 и 3 квартилей – Me (Q_1 ; Q_3). Для качественных данных определялись доли классов в структуре с последующим выражением в процентах (п, %). Разведочный анализ данных включал оценку межгрупповых различий

с использованием линейных непараметрических критериев. Оценка различий для количественных признаков производилась с использованием критерия Манна–Уитни. Оценка различий для качественных признаков осуществлялась с помощью построения таблиц сопряженности и их последующего анализа с использованием критерия χ^2 или точного критерия Фишера (при наличии в ячейках таблицы значений менее 5). Для реализации указанных этапов статистического анализа использован программно-прикладной пакет SPSS 23.

На последующих этапах использовались собственные программные инструменты, разработанные на языке программирования Python 3.9 с применением библиотек для анализа данных и построения моделей машинного обучения (Sklearn, Scipy, Pandas, Numpy). Для показателей со значимыми межгрупповыми различиями оценивались отношения шансов (ОШ) с построением 95% доверительного интервала – ОШ ($ДИ_{95\%-lower}$; $ДИ_{95\%-upper}$). Далее осуществлялось построение бинарного классификатора и оценка его прогностических свойств. Для обучения классификатора использован алгоритм логистической регрессии с предварительным разделением выборки пациентов на обучающий и тестовый (валидационный) наборы в соотношении 70/30 (221 и 95 пациентов, соответственно). Доля лиц с $DL_{CO} < НГН$ в обучающей выборке составила 56,1% (124 пациента), в тестовой – 52,6% (50 пациентов), структурные различия не были значимыми ($p=0,764$). Обучение производилось только на обучающей выборке, оценка качества классификации – на тестовой выборке с использованием стандартных метрик: точности, чувствительности и специфичности. Для визуализации метрик использован ROC-анализ с последующим расчетом площади под кривой (AUC). Статистически значимыми считались результаты проверки гипотез при уровне значимости $p < 0,050$.

Результаты исследования

Результаты проведенного исследования представлены в таблицах 1–4.

Из данных таблицы 1 следует, что самое большое количество пациентов – 208 (65,8%) человек, было обследовано в период 90 дней от начала заболевания, 68 (21,5%) – в период 90-180 дней, 40 (12,7%) – в период более 180 дней.

На ИВЛ в острый период заболевания находилось 9 (3%) пациентов.

В целом по группе медианы вентиляционных показателей были в пределах нормальных значений. Вместе с тем у 78 (25%) пациентов был выявлен рестриктивный тип вентиляционных нарушений (снижение ОЕЛ), у 23 (7%) – обструктивный тип вентиляционных нарушений ($ОФВ_1/ЖЕЛ < 0,7$), у 59 (19%) – снижение ЖЕЛ, у 84 (27%) – снижение ООЛ. У 174 (55%) пациентов было выявлено снижение трансфер-фактора СО, у 116 (37%) – снижение альвеолярного объема.

Таблица 1

Характеристика исследуемой группы пациентов, показатели легочной вентиляции и легочного газообмена

Показатель		Пациенты (n=316)
Пол– мужской, n (%)		246 (78)
Возраст, годы		48,0 (41,8; 57,0)
ИМТ, кг/м ²		30,0 (27,0; 32,5)
Индекс курения, пачка-лет		0,00 (0,00; 6,00)
КТ _{макс} , %		50,0 (32,0; 75,0)
Длительность от начала COVID-19, дней		50,0 (28,0; 113)
Количество пациентов, n (%)	обследовано в период <90 дней	208 (65,8)
	обследовано в период 90-180 дней	68 (21,5)
	обследовано в период >180 дней	40 (12,7)
ИВЛ, n (%)		9 (3)
ЖЕЛ, %долж.		102 (87,0; 111)
ЖЕЛ<80%долж., n (%)		59 (19)
ФЖЕЛ, %долж.		104 (88,75; 115)
ОФВ ₁ , %долж.		102 (89,8; 114)
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, %		80,3 (76,4; 84,2)
ОФВ ₁ /ЖЕЛ<0,7, n (%)		23 (7)
СОС ₂₅₋₇₅ , %долж.		92,5 (78,0; 111)
ОЕЛ, %долж.		97,0 (83,0; 107)
ОЕЛ<80%долж., n (%)		78 (25)
ФОЕ _{пл} , %долж.		90,0 (74,0; 104)
ООЛ, %долж.		92,0 (78,0; 106)
ООЛ<80%долж., n (%)		84 (27)
ООЛ/ОЕЛ, %долж.		83,5 (39,0; 94,0)
РО _{выд} , %долж.		80,0 (59,0; 113)
Е _{выд} , %долж.		107 (90,0; 121)
Raw _{общ} , кПа·сек/л		0,24 (0,19; 0,29)
DL _{CO} , %долж.		75,0 (62,0; 89,0)
DL _{CO} <80%долж., n (%)		174 (55)
VA, %долж.		87,0 (72,0; 95,0)
VA<80%долж.		116 (37)

Примечание: Здесь и далее в таблицах: данные представлены как количество n (доля, %) или Me (Q₁; Q₃); ИМТ – индекс массы тела; длительность от начала COVID-19 – время (сутки) от начала (появления первых симптомов) заболевания до проведения легочных функциональных тестов; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; РО_{выд} – резервный объем выдоха; VA – альвеолярный объем. Остальные пояснения сокращений приведены в разделе «материалы и методы исследования».

Принимая во внимание результаты собственных исследований, а именно: выявление умеренной обратной корреляционной зависимости между параметрами DL_{CO} и KT_{\max} [9] и уменьшение частоты снижения DL_{CO} по мере увеличения длительности от начала заболевания [10], было принято решение разделить

общую группу на две подгруппы: 1 – группа лиц, у которых параметр DL_{CO} сохраняется в пределах нормы, 2 – лица, у которых параметр DL_{CO} снижен, и проанализировать величину DL_{CO} в зависимости KT_{\max} , длительности от начала заболевания, от пола, возраста и ИМТ.

Таблица 2

Характеристика пациентов в зависимости от величины параметра DL_{CO}

Исследуемый параметр	$DL_{CO} < НГН$		p
	Нет (n=142, 44,9%)	Да (n=174, 55,1%)	
Пол – мужской, n (%)	30 (21,1)	40 (23,0)	0,692
Возраст, лет	49,5 (41,0; 59,5)	48,0 (42,0; 56,3)	0,454
ИМТ, кг/м ²	29,7 (27,0; 32,3)	30,0 (27,0; 33,0)	0,304
Длительность от начала COVID-19, дней	81,0 (36,8; 155)	36,0 (26,8; 80,3)	<0,001
KT_{\max} , %	36,0 (25,0; 60,0)	70,0 (48,0; 80,0)	<0,001

Из данных таблицы 2 следует, что статистически значимо в зависимости от значения параметра DL_{CO} (норма или снижен) группы различались по длительности от начала заболевания (была ниже во 2 под-

группе), а также по площади поражения легочной ткани в острый период заболевания (была больше во 2 подгруппе), в то время как по полу, возрасту и ИМТ между подгруппами различий выявлено не было.

Таблица 3

Оценка отношений шансов

Показатель и граница принятия решения	Отношение шансов	p	Точность / Чувствительность / Специфичность (в %)
$KT_{\max} > 45\%$	6,472 (3,917; 10,690)	<0,001	72 / 62 / 80
Длительность от начала COVID-19 <225 дней	4,016 (1,733; 9,259)	0,001	62 / 71 / 62
Возраст <63 лет	1,869 (1,014; 3,448)	0,046	58 / 58 / 58
$ИМТ \geq 31,2$ кг/м ²	1,461 (0,921; 2,317)	0,130	53 / 52 / 61
Мужской пол	1,114 (0,652; 1,904)	0,692	52 / 55 / 43

При проведении анализа отношений шансов (табл. 3) было выявлено, что наиболее значимым предиктором снижения параметра DL_{CO} в постковидном периоде является максимальная площадь поражения легких по данным КТ ОГК: KT_{\max} более 45% ассоциировалась с увеличением шанса снижения DL_{CO} в 6,5 раз (точность – 72%). Следующей по значимости является величина длительности от начала заболевания (менее 225 дней), которая ассоциировалась с увеличением шанса снижения DL_{CO} в 4 раза (точность составила 62%). Важно отметить, что у лиц моложе 63 лет шанс снижения DL_{CO} был увеличен в 1,9 раз (точность 58%). Мужской пол и ИМТ не оказывали существенного влияния на DL_{CO} в постковидном периоде.

Несмотря на то, что представленные в таблице 3 показатели имели четкую границу принятия решений и статистически значимую ассоциированность с повышенным шансом снижения DL_{CO} у пациента, их индивидуальная (однофакторная) прогностическая способность оставалась довольно низкой. Для повы-

шения качества прогнозирования наличия снижения DL_{CO} было принято решение интегрировать выявленные предикторы в единую логистическую регрессионную модель с пошаговым включением предикторов. В модель 1 были включены такие предикторы, как мужской пол, возраст, ИМТ, длительность от начала заболевания COVID-19, в модель 2 – мужской пол, возраст, ИМТ, длительность от начала заболевания COVID-19, максимальная площадь поражения легочной ткани в острый период заболевания.

Из данных таблицы 4 следует, что точность, чувствительность и специфичность при включении в модель таких параметров как пол, возраст, ИМТ и длительность от начала заболевания составили 74, 73 и 75%, соответственно. При включении в модель информации о площади максимального поражения легочной ткани в острый период заболевания (KT_{\max}) точность модели составила 81%, чувствительность – 82% и специфичность – 80%. Результаты ROC-анализа представлены на рисунке.

Таблица 4

Таблица сопряженности и метрики качества для модели прогнозирования снижения DL_{CO} в
постковидном периоде

Шаг	Результат работы модели на тестовой выборке	Реальное снижение DL _{CO}		Точность / Чувствительность / Специфичность	
		Нет	Да		
Модель 1					
1	Прогноз снижения DL _{CO}	Нет	32	12	74 / 73 / 75
		Да	13	38	
Модель 2					
2	Прогноз снижения DL _{CO}	Нет	34	9	81 / 82 / 80
		Да	9	43	

Примечание: предикторы в модели 1 – мужской пол, возраст, ИМТ, длительность от начала заболевания COVID-19; предикторы в модели 2 – мужской пол, возраст, ИМТ, длительность от начала заболевания COVID-19, КТ_{макс}.

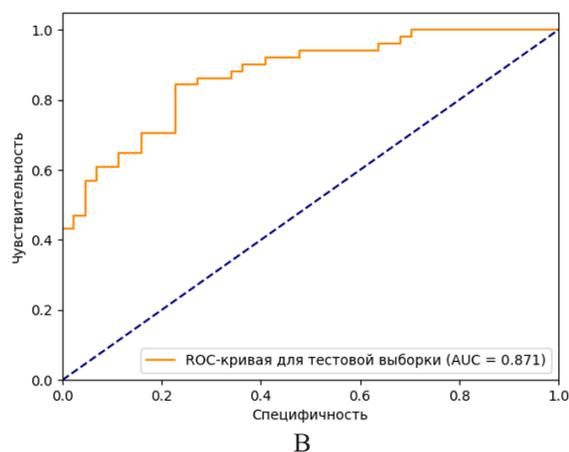
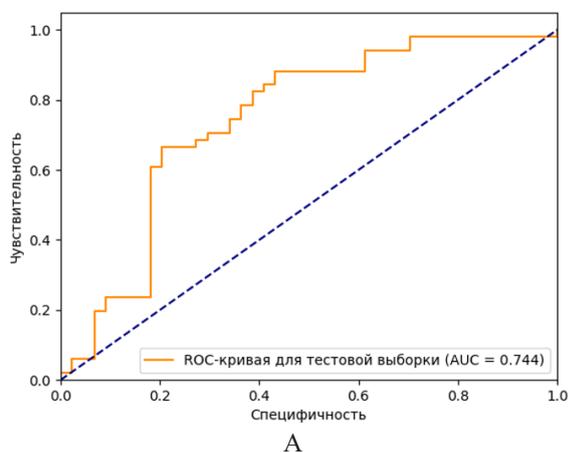


Рис. ROC-анализ для модели 1 (А) и модели 2 (В).

Примечание: А – ROC-анализ для модели 1. Предикторы: мужской пол, возраст, ИМТ, длительность от начала заболевания COVID-19; AUC=0,744; 95%ДИ (0,653; 0,812); В – ROC-анализ для модели 2. Предикторы: мужской пол, возраст, ИМТ, длительность от начала заболевания COVID-19, КТ_{макс}; AUC=0,871; 95%ДИ (0,829; 0,903); AUC – площадь под кривой; ДИ – доверительный интервал.

Таким образом, результаты оценки эффективности бинарных классификаторов показали, что наилучшей прогностической способностью и наиболее сбалансированными значениями метрик качества классификации обладает модель 2 с включением следующих предикторов: пол, возраст, ИМТ, КТ_{макс} и длительность от начала заболевания (площадь под кривой (AUC) 0,871; 95% доверительный интервал (ДИ) (0,829; 0,903), тогда как в модели 1 AUC составила 0,744; 95%ДИ (0,653; 0,812). Различия по величине AUC были статистически значимыми (p=0,026).

Модель 2 была апробирована на валидационной выборке (28 человек), изначально не вошедшей в состав обучающей или тестовой групп. Были получены следующие метрики качества: точность – 79%, чувствительность – 75%, специфичность – 77%, что дополнительно подтверждает возможность экстраполяции результатов для последующего применения в реальной клинической практике. Модель логистической регрессии может быть описана с использованием следующего уравнения:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(0,119 + 0,285 \cdot X_1 - 0,003 \cdot X_2 - 0,017 \cdot X_3 + 1,306 \cdot X_4 - 0,003 \cdot X_5)}}$$

где P – вероятность снижения DL_{CO} у пациента по результатам персонализированной оценки его клинико-

anamnestических параметров в определенный момент времени (отсчет относительно начала заболевания), x₁

– логическая константа, кодирующая пол пациента (если пациент мужского пола, то $x_1=1$, если женского, то $x_1=0$), x_2 – возраст (в годах), x_3 – ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$), x_4 – доля $\text{КТ}_{\text{макс}}$ (%), x_5 – длительность от начала (появления первых симптомов) COVID-19 (дней).

При значении P , равном 0,500 и выше, принимается решение об отнесении пациента к группе риска по снижению показателя DL_{CO} . При значении P ниже 0,500 риск присутствующего снижения DL_{CO} у пациента считается невысоким.

Обсуждение результатов исследования

Заболевание COVID-19 обусловило широкий спектр поражения легких: от легкого асимптомного течения до острого респираторного дистресс-синдрома, последствия которого тщательно изучаются во всем мире.

Согласно данным мета-анализа, проведенного M. So et al. [11], в постковидном периоде от 1 до 6 месяцев функциональные нарушения системы дыхания были выявлены у 44,3% пациентов. Нарушение ДСЛ встречалось у 34,8% пациентов, тогда как рестриктивный паттерн вентиляционных нарушений – в 16,4% случаев, обструктивный – в 7,7% случаев, что еще раз подтверждает наблюдения о том, что нарушение ДСЛ является наиболее частым функциональным отклонением системы дыхания в постковидном периоде [1, 2].

По данным L. Huang et al. [3] среди 254 пациентов, медиана возраста которых составила 59 лет, в среднем на 185 день от появления первых симптомов COVID-19 нарушение ДСЛ было выявлено в 21% случаев: у 12 из 59 пациентов, которым не требовалась кислородная поддержка в острый период заболевания, в 26% случаев: у 32 из 125 пациентов, которым требовалась дополнительная кислородная поддержка в режиме обычной оксигенотерапии (с потоком 7-10 литров в минуту), и в 57% случаев: у 39 из 70 пациентов, которым требовались либо высокопоточная оксигенотерапия, либо неинвазивная, либо инвазивная вентиляция легких. При обследовании этих пациентов в динамике в среднем на 349 день от появления первых симптомов COVID-19 статистически значимых различий по частоте выявления снижения параметра DL_{CO} внутри групп выявлено не было. Таким образом, в достаточно отдаленный период от начала COVID-19 у части пациентов в той или иной степени сохраняются функциональные нарушения системы дыхания вне зависимости от тяжести перенесенного COVID-19.

В настоящем исследовании нарушение ДСЛ также было наиболее частым функциональным нарушением и встречалось в 55% случаев, тогда как вентиляционные нарушения по рестриктивному типу были выявлены в 25%, по обструктивному – в 7% случаев. Необходимо отметить, что более высокая частота выявленных нарушений по сравнению с результатами приведенных выше исследований обусловлена прежде всего тем, что медиана срока проведения легочных

функциональных тестов от начала COVID-19 в настоящем исследовании составила 50 дней.

Вместе с тем, принимая во внимание вышесказанное, можно заключить, что в течение 1 года после перенесенного COVID-19 выявляется снижение ДСЛ у пациентов, как с легким, так и тяжелым течением заболевания, а причинами этого снижения могут быть как поствоспалительные изменения легочной ткани, так и нарушение микроциркуляции в легких [12–14].

В настоящем исследовании предлагается метод персонализированной оценки риска нарушения газообменной функции легких после перенесенного COVID-19. В доступной нам литературе подобных работ найдено не было. Научная новизна настоящего исследования заключается в возможности на момент выписки пациента из стационара прогнозировать снижение параметра DL_{CO} в постковидном периоде с целью своевременного назначения соответствующего фармакологического лечения, направления на медицинскую реабилитацию, а также установления ориентировочных сроков полного восстановления газообменной функции легких.

Так, анализируя исследуемую группу в зависимости от длительности от начала заболевания, было установлено, что более половины пациентов (65,8%) прошли функциональное обследование бронхолегочной системы в период 90 дней от появления первых симптомов COVID-19, тогда как только 21,5 и 12,7% в период 90-180 и более 180 дней, соответственно. Однако согласно построенной нами модели, в период до 225 дней от начала COVID-19 шанс снижения DL_{CO} увеличивался в 4 раза. Следовательно, пациентам, перенесшим COVID-19 с вирус-ассоциированным поражением легких, необходимо находиться на диспансерном наблюдении в течение 7-8 месяцев с обязательным контролем ДСЛ, что позволит своевременно корректировать индивидуальные программы медицинской реабилитации для данной категории пациентов.

Кроме того, в случае, если площадь поражения легочной ткани в острый период заболевания превышала 45%, шанс снижения ДСЛ в постковидном периоде увеличивался в 6,5 раз. Следовательно, пациенты, у которых COVID-19 был осложнен вирусным поражением легких с $\text{КТ}_{\text{макс}}$ 45% и более, нуждаются в более длительном реабилитационном лечении и наблюдении в динамике.

Обращает на себя внимание, что у лиц моложе 63 лет шанс снижения DL_{CO} был увеличен в 1,9 раз. Возможно, данное наблюдение связано с тем, что чем моложе пациент, тем его иммунная система более реактивная, что увеличивает вероятность возникновения острого респираторного дистресс-синдрома и, как следствие, глубокого поражения альвеолярных структур, обуславливающего нарушение легочного газообмена.

В отношении гендерной структуры необходимо

сказать, что большинство (78%) пациентов были мужчинами, что является особенностью анализируемой нами выборки, так как исследование было выполнено на базе военного госпиталя. Кроме того, пациенты имели избыточную массу тела (медиана по ИМТ составила 30 кг/м²). Следовательно, выявленное нами отсутствие существенного влияния пола и ИМТ на величину параметра DL_{CO} в постковидном периоде, вероятно, не является столь однозначным. Возможно, при проведении дополнительного набора пациентов женского пола и более субтильного телосложения данный вывод будет скорректирован.

Недостатками построенной модели является небольшой объем выборки пациентов, обследованных в период более 180 дней от начала заболевания, а также отсутствие доковидных данных легочных функциональных тестов, что не дает 100% основания судить, что полученные функциональные изменения респираторной системы обусловлены именно COVID-19. Кроме того, полученная модель обеспечивает определение исключительно бинарного сдвига DL_{CO} и позволяет ответить на вопрос, в каком диапазоне (относительно НГН) находится значение данного показателя у пациента. В связи с этим предложенная модель не обеспечивает полноценной замены диффузионного теста, так как не позволяет количественно предсказать значение DL_{CO}. Достижение количественного прогнозирования значений DL_{CO} станет возможным при построении более сложных моделей машинного обучения с включением данных о состоянии микроциркуляции в легких, однако, для этого предстоит произвести дополнительный добór исследуемых лиц с целью получения репрезентативной выборки и сбалансированных групп.

Выводы

При прогнозировании вероятности нарушения легочного газообмена в постковидном периоде необходимо учитывать максимальную площадь поражения легочной ткани в острый период заболевания, длительность от начала COVID-19 и возраст пациента. Пол и

индекс массы тела существенного влияния на показатель DL_{CO} в постковидном периоде при использовании настоящей модели не оказывают. Точность, чувствительность и специфичность интегральной модели, учитывающей значения перечисленных показателей, составляет 81, 82 и 80%, соответственно, для тестовой выборки, и 79, 75 и 77%, соответственно, для валидационной выборки. Согласно построенной нами модели, площадь поражения легочной ткани в острый период заболевания более 45%, период от начала COVID-19 менее 225 дней и возраст моложе 63 лет являются важными предикторами нарушения газообменной функции легких в постковидном периоде.

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

Благодарности

Авторы признательны инженеру М.Р.Зайтову (ЗАО «Медицинские системы») за техническую поддержку, а также врачу Н.А.Асеевой (отделение исследований функции внешнего дыхания Центра функционально-диагностических исследований Главного военного клинического госпиталя имени академика Н.Н.Бурденко) за помощь в наборе клинического материала.

Acknowledgements

Acknowledgements. The authors are grateful to engineer M.R.Zaitov (CJSC Medical Systems) for technical support, as well as the doctor N.A.Aseeva (Department of Lung Function Research, Center for Functional Diagnostic Research of the Acad. N.N.Burdenko Main Military Clinical Hospital), for collecting of the clinical materials.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sanchez-Ramirez D.C., Normand K., Zhaoyun Y., Torres-Castro R. Long-Term Impact of COVID-19: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis // Biomedicines. 2021. Vol.9, Iss.8. Article number: 900. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9080900>
2. Черняк А.В., Карчевская Н.А., Савушкина О.И., Мустафина М.Х., Сеницын Е.А., Калманова Е.Н., Самсонова М.В., Зарянова Е.А., Зыков К.А. Функциональные изменения системы дыхания у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированное поражение легких // Пульмонология. 2022. Т.32, №4. С.558–567. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-4-558-567>
3. Huang L., Yao Q., Gu X., Wang Q., Ren L., Wang Y., Hu P., Guo L., Liu M., Xu J., Zhang X., Qu Y., Fan Y., Li X., Li C., Yu T., Xia J., Wei M., Chen L., Li Y., Xiao F., Liu D., Wang J., Wang X., Cao B. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study // Lancet. 2021. Vol.398, Iss.10302. P.747–758. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01755-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01755-4)
4. Спирометрия: методическое руководство. М.: Российское респираторное общество, 2021. URL: https://spulmo.ru/upload/spirometriya_18_02_2022_extEd.pdf?t=1
5. Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R., Barjaktarevic I.Z., Cooper B.G., Hall G.L., Hallstrand T.S., Kaminsky

D.A., McCarthy K., McCormack M.C., Oropez C.E., Rosenfeld M., Stanojevic S., Swanney M.P., Thompson B.R. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019. Vol.200, Iss.8. P.:e70–e88. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST>

6. Wanger J., Clausen J.L., Coates A., Pedersen O.F., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Crapo R., Enright P., van der Grinten C.P., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D., Macintyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pellegrino R., Viegi G. Standardisation of the measurement of lung volumes // *Eur. Respir. J.* 2005. Vol.26, Iss.3. P.511–522. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035005>

7. Graham B.L., Brusasco V., Burgos F., Cooper B.G., Jensen R., Kendrick A., MacIntyre N.R., Thompson B.R., Wanger J. 2017 ERS/ATS Standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung // *Eur. Respir. J.* 2017. Vol.49, Iss.1. Article number: 1600016. <https://doi.org/10.1183/13993003.00016-2016>

8. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E., Pedersen O.F., Peslin R., Yernault J.C. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society // *Eur. Respir. J.* 1993. Vol.6, Suppl.16. P.5–40. <https://doi.org/10.1183/09041950.005s1693>

9. Савушкина О.И., Черняк А.В., Крюков Е.В. Кулагина И.Ц., Самсонова М.В., Калманова Е.Н., Зыков К.А. Функциональные нарушения системы дыхания в период раннего выздоровления после COVID-19 // *Медицинский алфавит.* 2020. №25. С.7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-25-7-12>

10. Савушкина О.И., Черняк А.В., Крюков Е.В., Асеева Н.А., Зайцев А.А. Динамика функционального состояния системы дыхания через 4 месяца после перенесенного COVID-19 // *Пульмонология.* 2021. Т.31, №5. С.580–587. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-580-587>

11. So M., Kabata H., Fukunaga K., Takagi H., Kuno T. Radiological and functional lung sequelae of COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *BMC Pulm. Med.* 2021. Vol.21. Article number: 97. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01463-0>

12. Patel B.V., Arachchillage D.J., Ridge C.A., Bianchi P., Doyle J.F., Garfield B., Ledot S., Morgan C., Passariello M., Price S., Singh S., Thakuria L., Trenfield S., Trimlett R., Weaver C., Wort S.J., Xu T., Padley S.P.G., Devaraj A., Desai S.R. Pulmonary Angiopathy in Severe COVID-19: Physiologic, Imaging, and Hematologic Observations // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020. Vol.202, Iss.5. P.690–699. <https://doi.org/10.1164/rccm.202004-1412OC>

13. Золотницкая В.П., Титова О.Н., Кузубова Н.А., Амосова О.В., Сперанская А.А. Изменения микроциркуляции в легких у пациентов, перенесших COVID-19 // *Пульмонология.* 2021. Т.31, №5. С.588–597. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-588-597>

14. Карчевская Н.А., Скоробогач И.М., Черняк А.В., Мигунова Е.В., Лецинская О.В., Калманова Е.Н., Буланов А.Ю., Островская Е.А., Костин А.И., Никулина В.П., Кравченко Н.Ю., Белевский А.С., Петриков С.С. Результаты отдаленного обследования пациентов после COVID-19 // *Терапевтический архив.* 2022. Т.94, №3. С.378–388. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.03.201399>

REFERENCES

1. Sanchez-Ramirez D. C., Normand K., Zhaoyun Y., Torres-Castro R. Long-Term Impact of COVID-19: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. *Biomedicines* 2021; 9(8):900. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9080900>

2. Chernyak A.V., Karchevskaya N.A., Savushkina O.I., Mustafina M.K., Sinityn E.A., Kalmanova E.N., Samsonova M.V., Zaryanova E.A., Zыков K.A. [Functional changes in the respiratory system after COVID-19-associated lung injury]. *Pulmonologiya* 2022; 32(4):558–567 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-4-558-567>

3. Huang L., Yao Q., Gu X., Wang Q., Ren L., Wang Y., Hu P., Guo L., Liu M., Xu J., Zhang X., Qu Y., Fan Y., Li X., Li C., Yu T., Xia J., Wei M., Chen L., Li Y., Xiao F., Liu D., Wang J., Wang X., Cao B. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2021; 398(10302):747–775. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01755-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01755-4)

4. [Spirometry. Methodological guide]. Moscow: Russian respiratory society; 2021 (in Russian). Available at: https://spulmo.ru/upload/spirometriya_18_02_2022_extEd.pdf?t=1

5. Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R., Barjaktarevic I.Z., Cooper B.G., Hall G.L., Hallstrand T.S., Kaminsky D.A., McCarthy K., McCormack M.C., Oropez C.E., Rosenfeld M., Stanojevic S., Swanney M.P., Thompson B.R. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200(8):e70–e88. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST>

6. Wanger J., Clausen J.L., Coates A., Pedersen O.F., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Crapo R., Enright P., van der Grinten C.P., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D., Macintyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pellegrino R., Viegi G. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005; 26(3):511–522. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035005>

7. Graham B.L., Brusasco V., Burgos F., Cooper B.G., Jensen R., Kendrick A., MacIntyre N.R., Thompson B.R.,

Wanger J. 2017 ERS/ATS Standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2017; 49:1600016. <https://doi.org/10.1183/13993003.00016-2016>

8. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E., Pedersen O.F., Peslin R., Yernault J.C. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J.* 1993; 6(Suppl.16):5–40. <https://doi.org/10.1183/09041950.005s1693>

9. Savushkina O.I., Cherniak A.V., Kryukov E.V., Kulagina I.T., Samsonova M.V., Kalmanova E.N., Zykov K.A. [Pulmonary function after COVID-19 in early convalescence phase]. *Medical alphabet* 2020; (25):7–12 (in Russian). <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-25-7-12>

10. Savushkina O.I., Cherniak A.V., Kryukov E.V., Aseeva N.A., Zaytsev A.A. [Follow-up pulmonary function of COVID-19 patients 4 months after hospital discharge]. *Pulmonologiya* 2021; 31(5):580–587 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-580-587>

11. So M., Kabata H., Fukunaga K., Takagi H., Kuno T. Radiological and functional lung sequelae of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm. Med.* 2021; 21:97. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01463-0>

12. Patel B.V., Arachchillage D.J., Ridge C.A., Bianchi P., Doyle J.F., Garfield B., Ledot S., Morgan C., Passariello M., Price S., Singh S., Thakuria L., Trenfield S., Trimlett R., Weaver C., Wort S.J., Xu T., Padley S.P.G., Devaraj A., Desai S.R. Pulmonary Angiopathy in Severe COVID-19: Physiologic, Imaging, and Hematologic Observations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202(5):690–699. <https://doi.org/10.1164/rccm.202004-1412OC>

13. Zolotnitskaya V.P., Titova O.N., Kuzubova N.A., Amosova O.V., Speranskaya A.A. [Changes in pulmonary microcirculation after COVID-19]. *Pulmonologiya* 2021; 31(5):588–597 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-588-597>

14. Karchevskaya N.A., Skorobogach I.M., Cherniak A.V., Migunova E.V., Leshchinskaya O.V., Kalmanova E.N., Bulanov A.I., Ostrovskaya E.A., Kostin A.I., Nikulina V.P., Kravchenko N.I., Belevskiy A.S., Petrikov S.S. [Long-term follow-up study of post-COVID-19 patients]. *Terapevticheskii arkhiv* 2022; 4(3):378–388 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.03.201399>

Информация об авторах:

Ольга Игоревна Савушкина, канд. биол. наук, зав. отделением исследований функции внешнего дыхания Центра функционально-диагностических исследований, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; старший научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; e-mail: olga-savushkina@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7486-4990>

Павел Андреевич Астанин, аспирант, ассистент кафедры медицинской кибернетики и информатики, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; научный сотрудник лаборатории комплексных проблем оценки риска для здоровья населения и работающих, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф.Измерова»; e-mail: med_cyber@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1854-8686>

Евгений Владимирович Крюков, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, начальник Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: evgeniy.md@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>

Author information:

Ol'ga I. Savushkina, PhD (Biol.), Head of the Department of External Respiratory Function Research, Center for Functional Diagnostic Research, Acad. N.N.Burdenko Main Military Clinical Hospital of Russian Federation Ministry of Defense; Senior Staff Scientist of the Laboratory of Functional and Ultrasonic Research Methods, Pulmonology Scientific Research Institute; e-mail: olga-savushkina@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7486-4990>

Pavel A. Astanin, Postgraduate Student, Assistant of the Medical Cybernetics and Informatics Department, Pirogov Russian National Research Medical University; Staff Scientist of the Izmerov Research Institute of Occupational Health; e-mail: med_cyber@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1854-8686>

Evgeniy V. Kryukov, MD, PhD, DSc. (Med.), Professor, Academician of RAS, Commander, S.M.Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation; e-mail: evgeniy.md@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>

Андрей Алексеевич Зайцев, д-р мед. наук, профессор, главный пульмонолог Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; заведующий кафедрой пульмонологии (с курсом аллергологии) Медицинского института непрерывного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский биотехнологический университет (РОС-БИОТЕХ)»; e-mail: a-zaicev@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>

Andrey A. Zaicev, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Chief Pulmonologist, Acad. N.N.Burdenko Main Military Clinical Hospital of Russian Federation Ministry of Defense; Head of the Department of Pulmonology (with a Course in Allergology), Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University; e-mail: a-zaicev@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>

*Поступила 12.01.2023
Принята к печати 27.01.2023*

*Received January 12, 2023
Accepted January 27, 2023*

УДК 616.24-008.811.6-036.12:611-018.74:616-008.6]"COVID-19"

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-29-34

ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИИ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

Е.Г.Кулик, В.И.Павленко, С.В.Нарышкина, А.А.Бакина

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Оценить показатели функции сосудистого эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в зависимости от наличия ковидного анамнеза. **Материалы и методы.** Обследовано 98 пациентов с ХОБЛ стабильного течения, перенесших COVID-19, без учета степени тяжести инфекции через 4-8 недель после выписки из стационара инфекционного госпиталя (группа 1). В группу сравнения включены 50 больных ХОБЛ стабильного течения, не имеющих в анамнезе COVID-19 (группа 2). Для оценки функции сосудистого эндотелия у всех пациентов определены: эндотелин-1 (ЕТ-1, фмоль/л), общий гомоцистеин (Нсу, мкмоль/л), антиген к фактору Виллебранда (vWF, фмоль/л), С-реактивный белок (СРБ, мг/л). Методом сфигмоманометрии (прибор Vasera-1000, Япония) зарегистрированы параметры артериальной жесткости (АЖ): скорость распространения пульсовой волны (СРПВ, м/с), сердечно-лodgeжный сосудистый индекс справа/слева (R/L-CAVI, ед.), индекс аугментации на правом плече (R-AI, ед.) и на общей сонной артерии (С-AI, ед.). **Результаты.** Содержание биомаркеров Нсу, ЕТ-1, vWF у пациентов в группе 1 было достоверно выше, чем в группе 2 ($p < 0,01$, $p < 0,05$ и $p < 0,05$, соответственно). Изучаемые параметры АЖ у больных ХОБЛ были значимо выше референсных значений вне зависимости от наличия ковидного анамнеза. У пациентов группы 1 индексы R-AI и С-AI достоверно превышали значения у больных группы 2 ($p < 0,05$). Корреляционный анализ показал наличие взаимосвязей между R-CAVI и СРБ ($r = 0,513$, $p < 0,001$), СРБ и ЕТ-1 ($r = 0,485$, $p < 0,01$). **Заключение.** У перенесших COVID-19 больных ХОБЛ происходят более значимые сдвиги функциональной активности сосудистого эндотелия, чем при изолированной ХОБЛ стабильного течения, что ассоциируется с активным системным воспалением.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, COVID-19, сосудистый эндотелий, дисфункция.

THE INDICATORS OF VASCULAR ENDOTHELIUM FUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AFTER COVID-19

E.G.Kulik, V.I.Pavlenko, S.V.Naryshkina, A.A.Bakina

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

SUMMARY. Aim. To analyze indicators of the vascular endothelium function in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) depending on the COVID-19 history. **Materials and methods.** 98 patients with stable COPD who had COVID-19, regardless of the severity of the infection, were examined 4-8 weeks after discharge from the infectious disease hospital (Group 1). The comparison group included 50 patients with stable COPD without a history of COVID-19 (Group 2). To assess the vascular endothelium function, in all patients the following were determined: endothelin-1 (ET-1, fmol/L), total homocysteine (Hcy, $\mu\text{mol/L}$), antigen to von Willebrand factor (vWF, fmol/L), C-reactive protein (CRP, mg/L). The following parameters of arterial stiffness (AS) were recorded using sphygmomanometry (Vas-

Контактная информация

Екатерина Геннадьевна Кулик, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской и поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: agma.kulik@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Ekaterina G. Kulik, MD, PhD (Med.), Associate Professor of Department of Faculty and Polyclinic Therapy, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: agma.kulik@mail.ru

Для цитирования:

Кулик Е.Г., Павленко В.И., Нарышкина С.В., Бакина А.А. Показатели функции сосудистого эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких, перенесших COVID-19 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.87. С.29-34. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-29-34

For citation:

Kulik E.G., Pavlenko V.I., Naryshkina S.V., Bakina A.A. The indicators of vascular endothelium function in patients with chronic obstructive pulmonary disease after COVID-19. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (87):29-34 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-29-34

era-1000, Japan): pulse wave velocity (PWV, m/s), right/left cardio-ankle vascular index (R/L-CAVI, units), augmentation index on the right shoulder (R-AI, units), augmentation index on the common carotid artery (C-AI, units). **Results.** The concentration of biomarkers Hcy, ET-1, vWF in the 1st group was significantly higher than in the 2nd group ($p < 0.01$, $p < 0.05$ and $p < 0.05$, respectively). The studied parameters of AS in patients with COPD were significantly higher than the reference values, regardless of the presence of a COVID-19 history. In patients of the 1st group, the indices R-AI and C-AI ($p < 0.05$) were significantly higher than in patients of the 2nd group. Correlation analysis showed relationships between R-CAVI and CRP ($r = 0.513$, $p < 0.001$) and CRP and ET-1 ($r = 0.485$, $p < 0.01$). **Conclusion.** In patients with COPD, the past COVID-19 leads to more significant shifts in the functional activity of the vascular endothelium than in isolated COPD of a stable course and is associated with active systemic inflammation.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, COVID-19, vascular endothelium, dysfunction.

На сегодняшний день эпидемиологическая ситуация по COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019) остается напряженной и по официальным данным Всемирной Организации Здравоохранения Российская Федерация занимает второе место по распространенности COVID-19 среди стран мира [1]. Кроме того, по данным мета-анализа американских ученых доля больных, имеющих после перенесенной инфекции постковидные симптомы, составляет у негоспитализированных пациентов около 34%, а у госпитализированных – 54%. У 49% реконвалесцентов после COVID-19 усталость, одышка, когнитивные нарушения встречаются даже через 4 месяца после выздоровления [2]. По данным отечественного исследования хотя бы один постковидный симптом встречается у 58% пациентов, перенесших заболевание в форме острой респираторной вирусной инфекции, и у 82% больных – при среднем и тяжелом течении COVID-19 [3].

Пандемия новой коронавирусной инфекции обратила пристальное внимание ученых на состояние эндотелия сосудистой стенки. Для обозначения этого патологического состояния используются различные термины: микротромбоваскулит, эндотелиопатия, эндотелит, эндотелиальная дисфункция (ЭД) с микротромбозом.

Известно, что вирус SARS-CoV-2 с помощью рецепторов к ангиотензинпревращающему ферменту-2 экспрессируется в различных органах, в том числе в эндотелиальных клетках сосудов, клетках гладкой мускулатуры артерий. Так, Z. Varga et al. методом электронной микроскопии выявили наличие вирусных включений в эндотелиальные клетки и развитие периваскулярного воспаления в сердце, тонкой кишке и легких, что усугубляет нарушение функции эндотелия [4]. Развитие ЭД у пациентов с COVID-19 является не только следствием вирусной инфильтрации, но и может быть связано со стимуляцией системного воспаления [5]. Усиленный синтез воспалительных цитокинов (интерлейкин-1,6, фактор некроза опухоли-альфа) приводит к активации эндотелиальных клеток с выработкой биомедиаторов. Их воздействие на специфические рецепторы вызывает вазоконстрикцию, активацию свертывающей и фибринолитической систем крови. Также у ряда пациентов с COVID-19 в условиях цитокинового шторма регистрируется дефицит оксида азота, что может объяснять повышенную

артериальную жесткость, как показателя ЭД [6].

Большой интерес представляет исследование ирландских ученых [7], которое указывает на длительно существующую активацию сосудистого эндотелия (до 10 недель) после перенесенной острой инфекции SARS-CoV-2. В проспективном когортном исследовании [8] установлено, что у пациентов, перенесших COVID-19, через 6 месяцев наблюдения сохраняются признаки устойчивой ЭД, с учетом показателей эндотелий-зависимой дилатации плечевой артерии и скорости распространения пульсовой волны [8, 9].

В постгоспитальный период после COVID-19 летальный исход ассоциируется с наличием 2-3 сопутствующих заболеваний, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца [10]. Работы, изучающие влияние бронхообструктивных заболеваний на течение постковидного периода, нам найти не удалось. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к факторам риска тяжелого течения COVID-19 и отрицательной динамики степени насыщения кислородом крови [11]. Также известно, что ХОБЛ и COVID-19 имеют общие патогенетические механизмы, такие как системное воспаление и развитие ЭД [12]. Однако влияние перенесенной инфекции на состояние сосудистого эндотелия у больных ХОБЛ остается неизученным, что и определило цель нашего исследования.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 98 больных ХОБЛ стабильного течения, перенесших COVID-19, без учета степени тяжести инфекции, через 4-8 недель после выписки из стационара инфекционного госпиталя (1 группа). Средний возраст пациентов составил $67 \pm 1,26$ лет, преобладали мужчины (76,9%). Степень бронхиальной обструкции в 73,1% случаев соответствовала GOLD II. Индекс курящего человека в среднем был равен $28,0 \pm 1,9$ пачка/лет. Длительность ХОБЛ составила $18,2 \pm 2,5$ лет. В группу сравнения включены больные ХОБЛ стабильного течения, не имеющие в анамнезе COVID-19 (2 группа, $n = 50$). Группы были сопоставимы по длительности заболевания, степени бронхиальной обструкции, возрастному и половому составу, индексу курящего человека, наличию коморбидной патологии. Критерием невключения было наличие более двух сопутствующих заболеваний. Всем

пациентам 1 группы диагноз ХОБЛ был выставлен до начала вирусного заболевания, в соответствии с федеральным регламентом по диагностике и лечению ХОБЛ [13]. Ежедневную терапию длительно действующими бронходилататорами получали только 27% обследованных больных 1 группы, 73% предпочитали ситуационное применение короткодействующих препаратов.

У всех респондентов помимо общеклинических рутинных методов обследования в крови были определены следующие показатели: эндотелин-1 (ЕТ-1, фмоль/л), общий гомоцистеин (Нсу, мкмоль/л), антиген к фактору Виллебранда (vWF, фмоль/л), С-реактивный белок (СРБ, мг/л). Методом сфигмоманометрии (Vasera VS-1000, Япония) плече-лодыжечным способом определены следующие параметры артериальной жесткости: скорость распространения пульсовой волны (СРПВ, м/с), сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа/слева (R/L-CAVI, ед.), индекс аугментации

на правом плече (R-AI, ед.), индекс аугментации на общей сонной артерии (С-AI, ед.).

Статистические расчеты проведены с помощью программного прикладного пакета Statistica 10.0. Описательные статистики приведены в виде медианы и межквартильного размаха (Ме [Q₁; Q₃]). Сравнение количественных данных произведено методом непараметрической статистики с учетом соблюдения закона о нормальности распределения признака. Корреляционный анализ проведен методом Спирмена (R).

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что уровень изучаемых биомаркеров ЭД в крови больных 1 группы был достоверно выше, чем во 2 группе (табл.1). Так, концентрация Нсу была выше на 21,7% (p<0,01), ЕТ-1 на 14,0% (p<0,05). Плазменное содержание vWF существенно превышало и референсные значения (p<0,001), и уровень биомаркера у больных во 2 группе на 12,9% (p<0,05).

Таблица 1

Сравнительный анализ показателей эндотелиальной дисфункции у больных ХОБЛ в зависимости от наличия ковидного анамнеза, Ме (Q₁; Q₃)

Показатели	1 группа (n=98)	2 группа (n=50)	p
СРБ, мг/л	47,51 (29,88; 65,15)	10,62 (09,83; 12,78)	<0,0001
ЕТ-1, фмоль/л	0,57 (0,48; 0,62)	0,49 (0,37; 0,30)	<0,05
Нсу, мкмоль/л	19,40 (17,14; 21,26)	15,19 (13,84; 17,71)	<0,01
vWF, фмоль/л	1,62 (1,43; 1,70)	1,41 (1,36; 1,59)	<0,05

Межгрупповой сравнительный анализ сфигмоаннограмм у больных ХОБЛ показал, что параметры артериальной жесткости были достоверно выше

референсных значений вне зависимости от наличия ковидного анамнеза (табл. 2).

Таблица 2

Параметры артериальной жесткости у больных ХОБЛ, перенесших COVID-19, Ме (Q₁; Q₃)

Параметры	1 группа (n=98)	2 группа (n=50)	p
СРПВ, м/с	9,14 (8,46; 9,58)	9,09 (8,38; 9,71)	p>0,05
R-CAVI, ед.	9,15 (8,13; 9,52)	9,05 (8,22; 9,60)	p>0,05
L-CAVI, ед.	8,96 (8,11; 9,72)	8,88 (7,93; 9,90)	p>0,05
R-AI, ед.	1,56 (1,40; 1,70)	1,34 (1,24; 1,39)	p<0,05
С-AI, ед.	1,55 (1,48; 1,62)	1,36 (1,28; 1,41)	p<0,05

Так, в сравнении со здоровыми лицами, у больных 1 группы выявлено ускорение СРПВ на 65,7% (p<0,0001), увеличение R-CAVI на 29,1% (p<0,001), L-CAVI на 29,8% (p<0,001). Во 2 группе СРПВ была выше на 35,1% (p<0,001), R-CAVI на 37,9% (p<0,001), L-CAVI на 42,4% (p<0,001). При этом межгрупповой анализ статистических различий по данным показателям не выявил. Между тем, индекс R-AI в 1 группе достоверно превышал значения параметра во 2 группе (p<0,05). Однонаправленные изменения выявлены и по

уровню индекса С-AI (p<0,05).

Для определения ассоциации выраженности системного воспаления показателей ЭД у пациентов определено сывороточное содержание СРБ. Обнаружено, что концентрация СРБ у пациентов 1 группы была выше в сравнении со 2 группой в 4,5 раза (p<0,0001). При этом количество лиц с уровнем СРБ >50 мг/л в 1 группе составило 26,3%. Проведен корреляционный анализ между концентрацией СРБ и показателями ЭД, и оказалось, что имеется тесная

взаимосвязь R-SAVI и СРБ ($r=0,513$, $p<0,001$), и СРБ и ET-1 ($r=0,485$, $p<0,01$). Полученные результаты могут свидетельствовать об усугублении ЭД на фоне активного системного воспаления.

Заключение

Таким образом, у больных ХОБЛ перенесенный COVID-19 приводит к более значимым сдвигам функциональной активности сосудистого эндотелия, чем изолированная ХОБЛ стабильного течения, что ассоциируется с усилением системного воспаления и, возможно, повышает риск развития сердечно-сосудистых событий, что требует дальнейшего продолжения исследования.

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 выполнено за счет гранта Российского научного фонда №22-25-00592, <https://rscf.ru/project/22-25-00592/>

Funding Source

The study was supported by the Russian Science Foundation (grant №22-25-00592), <https://rscf.ru/project/22-25-00592/>

ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения. Ситуация с COVID-19 в Европейском регионе (по состоянию на 09.02.2023). URL: <https://who.maps.arcgis.com/apps/dashboards/a19d5d1f86ee4d99b013eed5f637232d>
2. Chen C., Haupt S.R., Zimmermann L., Shi X., Fritsche L.G., Mukherjee B. Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review // *J. Infect. Dis.* 2022. Vol.226, Iss.9. P.1593–1607. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac136>
3. Асфандиярова Н.С., Филиппов Е.В., Демихов В.Г., Дашкевич О.В., Якубовская А.Г., Мосейчук К.А., Журавлева Н.С., Куликов С.А. Клинические проявления постковидного синдрома // *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2022. Т.6. №11. С.612–617. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-11-612-617>
4. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 // *Lancet.* 2020. Vol.395, Iss.10234. P.1417–1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
5. Jin Y., Ji W., Yang H., Chen S., Zhang W., Duan G. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches // *Signal Transduct. Target. Ther.* 2020. Vol.5, Iss.1. Article number: 293. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00454-7>
6. Patel R.S., Al Mheid I., Morris A.A., Ahmed Y., Kavtaradze N., Ali S., Dabhadkar K., Brigham K., Hooper W.C., Alexander R.W., Jones D.P., Quyyumi A.A. Oxidative stress is associated with impaired arterial elasticity // *Atherosclerosis.* 2011. Vol.218, Iss.1. P.90–95. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.033>
7. Fogarty H., Townsend L., Morrin H., Ahmad A., Comerford C., Karampini E., Englert H., Byrne M., Bergin C., O'Sullivan J.M., Martin-Loeches I., Nadarajan P., Bannan C., Mallon P.W., Curley G.F., Preston R.J.S., Rehill A.M., McGonagle D., Ni Cheallaigh C., Baker R.I., Renné T., Ward S.E., O'Donnell J.S.; Irish COVID-19 Vasculopathy Study (iCVS) investigators. Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome // *J. Thromb. Haemost.* 2021. Vol.19, Iss.10. P.2546–2553. <https://doi.org/10.1111/jth.15490>
8. Oikonomou E., Souvaliotis N., Lampasas S., Siasos G., Poulakou G., Theofilis P., Papaioannou T.G., Haidich A.B., Tsaousi G., Ntousopoulos V., Sakka V., Charalambous G., Rapti V., Raftopoulou S., Syrigos K., Tsioufis C., Tousoulis D., Vavuranakis M. Endothelial dysfunction in acute and long standing COVID-19: A prospective cohort study // *Vascul. Pharmacol.* 2022. Vol.144. Article number: 106975. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2022.106975>
9. Mavraganis G., Dimopoulou M.A., Delialis D., Vampatsias D., Patras R., Sianis A., Maneta E., Stamatelopoulou K., Georgiopoulos G. Clinical implications of vascular dysfunction in acute and convalescent COVID-19: A systematic review // *Eur. J. Clin. Invest.* 2022. Vol.52, Iss.11: Article number: e13859. <https://doi.org/10.1111/eci.13859>
10. Espinosa O.A., Zanetti A.D.S., Antunes E.F., Longhi F.G., Matos T.A., Battaglini P.F. Prevalence of comorbidities in patients and mortality cases affected by SARS-CoV2: a systematic review and meta-analysis // *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo.* 2020. Vol.62. Article number: e43. <https://doi.org/10.1590/S1678-9946202062043>
11. Lippi G., Henry B.M. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *Respir. Med.* 2020. Vol.167. Article number: 105941. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105941>
12. Павленко В.И., Кулик Е.Г., Нарышкина С.В. Хроническая обструктивная болезнь легких как коморбидное состояние при COVID-19 // *Амурский медицинский журнал.* 2021. №1(31). С.11–17. EDN: NHRQCQ. <https://doi.org/10.24412/2311-5068-2021-1-11-17>
13. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. М.: Российское респираторное общество, 2021. URL: <https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>

REFERENCES

1. COVID-19 Situation with in the WHO European Region (data as of: 09 February 2023). Available at: <https://who.maps.arcgis.com/apps/dashboards/ead3c6475654481ca51c248d52ab9c61>
2. Chen C., Haupt S.R., Zimmermann L., Shi X., Fritsche L.G., Mukherjee B. Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J. Infect. Dis.* 2022; 226(9):1593–1607. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac136>
3. Asfandiyarova N.S., Filipov E.V., Demikhov V.G., Dashkevich O.V., Yakubovskaya A.G., Moseychuk K.A., Zhuravleva N.S., Kulikov S.A. [Clinical manifestations of post-COVID-19 syndrome]. *Russian Medical Inquiry* 2022;6(11):612–617 (in Russian). <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-11-612-617>
4. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020; 395(10234):1417–1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
5. Jin Y., Ji W., Yang H., Chen S., Zhang W., Duan G. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2020; 5(1):293. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00454-7>
6. Patel R.S., Al Mheid I., Morris A.A., Ahmed Y., Kavtaradze N., Ali S., Dabhadkar K., Brigham K., Hooper W.C., Alexander R.W., Jones D.P., Quyyumi A.A. Oxidative stress is associated with impaired arterial elasticity. *Atherosclerosis* 2011; 218(1):90–95. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.033>
7. Fogarty H., Townsend L., Morrin H., Ahmad A., Comerford C., Karampini E., Englert H., Byrne M., Bergin C., O'Sullivan J.M., Martin-Loeches I., Nadarajan P., Bannan C., Mallon P.W., Curley G.F., Preston R.J.S., Rehill A.M., McGonagle D., Ni Cheallaigh C., Baker R.I., Renné T., Ward S.E., O'Donnell J.S.; Irish COVID-19 Vasculopathy Study (iCVS) investigators. Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome. *J. Thromb. Haemost.* 202; 19(10):2546–2553. <https://doi.org/10.1111/jth.15490>
8. Oikonomou E., Souvaliotis N., Lampsas S., Siasos G., Poulakou G., Theofilis P., Papaioannou T.G., Haidich A.B., Tsaousi G., Ntousopoulos V., Sakka V., Charalambous G., Rapti V., Raftopoulou S., Syrigos K., Tsioufis C., Tousoulis D., Vavuranakis M. Endothelial dysfunction in acute and long standing COVID-19: A prospective cohort study. *Vascul. Pharmacol.* 2022; 144:106975. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2022.106975>
9. Mavraganis G., Dimopoulou M.A., Delialis D., Bampatsias D., Patras R., Sianis A., Maneta E., Stamatelopoulou K., Georgiopoulos G. Clinical implications of vascular dysfunction in acute and convalescent COVID-19: A systematic review. *Eur. J. Clin. Invest.* 2022; 52(11):e13859. <https://doi.org/10.1111/eci.13859>
10. Espinosa O.A., Zanetti A.D.S., Antunes E.F., Longhi F.G., Matos T.A., Battaglini P.F. Prevalence of comorbidities in patients and mortality cases affected by SARS-CoV2: a systematic review and meta-analysis. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 2020; 62:e43. <https://doi.org/10.1590/S1678-99462020062043>
11. Lippi G., Henry B.M. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Respir. Med.* 2020;167:105941. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105941>
12. Pavlenko V.I., Kulik E.G., Naryshkina S.V. [Chronic obstructive pulmonary disease as a comorbid state in COVID-19]. *Amur Medical Journal* 2021; (1):11–17 (in Russian). <https://doi.org/10.24412/2311-5068-2021-1-11-17>
13. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. Moscow: Russian Respiratory Society; 2021 (in Russian). Available at: <https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>

Информация об авторах:

Екатерина Геннадьевна Кулик, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской и поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: agma.kulik@mail.ru

Валентина Ивановна Павленко, д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской и поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: amurvip@front.ru

Author information:

Ekaterina G. Kulik, MD, PhD (Med.), Associate Professor of Department of Faculty and Polyclinic Therapy, Amur State Medical Academy; e-mail: agma.kulik@mail.ru

Valentina I. Pavlenko, MD, PhD, DSc (Med.), Professor of Department of Faculty and Polyclinic Therapy, Amur State Medical Academy; e-mail: amurvip@front.ru

Светлана Владимировна Нарышкина, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой факультетской и поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: kaf_fakult_terapii@amursma.su

Svetlana V. Naryshkina, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Faculty and Polyclinic Therapy, Amur State Medical Academy, e-mail: kaf_fakult_terapii@amursma.su

Анастасия Алексеевна Бакина, канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: anastasia_darchi@mail.ru

Anastasia A. Bakina, MD, PhD (Med.), Assistant of Department of Faculty and Polyclinic Therapy, Amur State Medical Academy; e-mail: anastasia_darchi@mail.ru

*Поступила 13.02.2023
Принята к печати 06.03.2023*

*Received February 13, 2023
Accepted March 06, 2023*

УДК (616.24-008.811.6-036.12+616.12-005.8)616-073.756.3

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-35-41

ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

И.Г.Меньшикова, Е.В.Магальяс, И.В.Скляр

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Изучение характера и особенностей изменений коронарного русла у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). **Материалы и методы.** В исследование включено 85 пациентов с ОКС: в 1 группу вошли 47 больных с ОКС и ХОБЛ, во 2 группу – 38 пациентов с ОКС. Всем больным проводилось комплексное клинико-инструментальное и лабораторное обследование. **Результаты.** У большинства пациентов 1 группы (76,6%) выявлено двух- и трехсосудистое поражение коронарного русла, причем стенозы артерий были множественными, располагались преимущественно в средних и дистальных отделах артерий. У (76,3%) пациентов 2 группы выявлено одно- и двухсосудистое поражение коронарного русла с локализацией стенозов преимущественно в проксимальном и среднем сегменте коронарных артерий (КА). Суммарное количество стенозов и гемодинамически значимых стенозов было выше в 1 группе пациентов в сравнении со 2 группой ($p=0,01$). Протяженные стенозы чаще встречались в 1 группе больных ($p=0,04$). Поражение КА 2-го порядка было также выше в 1 группе пациентов ($p=0,01$). 1 группа была разделена на две подгруппы: 1А (26 человек) – больные ХОБЛ средней степени тяжести и 1Б (21 человек) – больные с тяжелой ХОБЛ. У больных 1Б подгруппы отмечалось более значительное поражение коронарного русла за счет увеличения суммарного количества стенозов ($p=0,02$), гемодинамически значимых стенозов ($p=0,01$), локализующихся в проксимальных ($p=0,04$) и дистальных ($p=0,02$) сегментах КА, в ветвях 2-го порядка ($p=0,02$), а также окклюзий и критических стенозов КА ($p=0,02$). **Заключение.** Степень тяжести ХОБЛ у пациентов с ОКС значительно влияет на число гемодинамически значимых проксимальных и дистальных стенозов, а также ветвей КА 2-го порядка, что снижает эффективность оперативного лечения и ухудшает прогноз больных с сочетанной патологией.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, острый коронарный синдром, коронароангиография, коронарные артерии.

CHARACTERISTICS OF CHANGES IN THE CORONARY ARTERIES IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME ON THE BACKGROUND OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

I.G.Menshikova, E.V.Magalyas, I.V.Sklyar

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

SUMMARY. Aim. Study of the nature and characteristics of changes in the coronary bed in patients with acute coronary syndrome (ACS) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Materials and methods.** The study included 85 patients with ACS: group 1 included 47 patients with ACS and COPD, group 2 included 38 patients with ACS. All patients underwent a comprehensive clinical, instrumental and laboratory examination. **Results.** In the majority of patients of group

Контактная информация

Елена Владимировна Магальяс, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: elenamagalias@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Elena V. Magalyas, MD, PhD (Med.), Associate Professor of Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: elenamagalias@mail.ru

Для цитирования:

Меньшикова И.Г., Магальяс Е.В., Скляр И.В. Характеристика изменений коронарных артерий у пациентов с острым коронарным синдромом на фоне хронической обструктивной болезни легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.87. С.35–41. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-35-41

For citation:

Menshikova I.G., Magalyas E.V., Sklyar I.V. Characteristics of changes in the coronary arteries in patients with acute coronary syndrome on the background of chronic obstructive pulmonary disease. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (87):35–41 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-35-41

1 (76.6%), two- and three-vessel lesions of the coronary bed were revealed, and arterial stenoses were multiple, located mainly in the middle and distal parts of the arteries. In (76.3%) patients of the 2nd group, one- and two-vessel lesions of the coronary bed with localization of stenoses mainly in the proximal and middle segment of the coronary arteries (CA) were revealed. The total number of stenosis and hemodynamically significant stenosis was higher in group 1 compared to group 2 ($p=0.01$). Extended stenoses were more common in group 1 patients ($p=0.04$). Damage to the CA of the 2nd order was also higher in the 1st group of patients ($p=0.01$). The 1st group was divided into two subgroups: 1A (26 people) – patients with COPD of moderate severity and 1B (21 people) – patients with severe COPD. In patients of subgroup 1B, a more significant lesion of the coronary bed was noted due to an increase in the total number of stenoses ($p=0.02$), hemodynamically significant stenoses ($p=0.01$), localized in the proximal ($p=0.04$) and distal ($p=0.02$) segments of the coronary artery, in the branches of the 2nd order ($p=0.02$), as well as occlusions and critical stenoses of the coronary artery ($p=0.02$). **Conclusion.** The severity of COPD in patients with ACS significantly affects the number of hemodynamically significant proximal and distal stenoses, as well as branches of the second order coronary arteries, which reduces the effectiveness of surgical treatment and worsens the prognosis of patients with comorbidities.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, acute coronary syndrome, coronary angiography, coronary arteries.

Сердечно-сосудистые заболевания – наиболее часто встречающаяся коморбидная патология при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Доказано, что персистирующее системное воспаление, присутствующее при ХОБЛ, вносит существенный вклад в патогенез ишемической болезни сердца (ИБС), увеличивая смертность и ухудшая прогноз у пациентов с коморбидной патологией [1–3]. Распространенность ИБС среди пациентов с ХОБЛ варьирует от 20 до 60% [4].

Современные научные исследования доказывают, что ранняя диагностика ишемии миокарда у больных ХОБЛ крайне затруднена ввиду отсутствия типичной клинической картины ангинозных приступов [2, 5]. Ведущим симптомом выступает одышка, которая присутствует и основном заболеванию. Сложность обследования данных пациентов заключается в том, что клиническая картина ИБС малосимптомна и носит нетипичный характер, а выраженная дыхательная недостаточность затрудняет проведение нагрузочных тестов. У пациентов с ХОБЛ первая манифестация ИБС нередко происходит в виде развития острого коронарного синдрома (ОКС). При этом максимальный риск развития острых коронарных событий подтвержден во время обострений ХОБЛ [1, 6, 7]. Согласно результатам исследования, у больных ХОБЛ через 1-5 дней от начала обострения риск ОКС увеличивается почти в три раза [2]. У пациентов с ОКС, с установленным ранее диагнозом ХОБЛ, за несколько дней до острой коронарной катастрофы проявляется клиника бронхообструктивного синдрома, а ее высшая степень развивается в первые три дня инфаркта миокарда [6]. ХОБЛ при развитии инфаркта увеличивает риск летального исхода, как в острый период, так и в отдаленной перспективе, что делает изучение этих двух заболеваний, занимающих лидирующие позиции по уровню смертности среди населения во всем мире, чрезвычайно актуальным [2, 8]. Ввиду этого комплексное изучение общих звеньев патогенеза ХОБЛ и ИБС, характера и особенностей поражения коронарного русла у коморбидных больных является одной из важ-

нейших задач пульмонологии. Ранняя диагностика и своевременная коррекция выявленных нарушений позволят улучшить качество жизни и прогноз заболевания у больных ХОБЛ.

Цель исследования – изучение характера и особенностей изменений коронарного русла у пациентов с ОКС и ХОБЛ.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 85 пациентов с ОКС. Среди обследованных преобладали мужчины (82%), женщин было 18%. Средний возраст пациентов составил $62,3 \pm 1,7$ лет. Длительность ХОБЛ у больных составила $9,7 \pm 0,6$ лет, ИБС – $8,3 \pm 1,1$ лет. Для выявления основных закономерностей поражения коронарного русла пациенты были разделены на 2 группы: в 1 группу вошли 47 пациентов с ОКС и ХОБЛ, во 2 группу – 38 пациентов с ОКС без наличия в анамнезе ХОБЛ. Всем больным проводилось комплексное клинико-инструментальное обследование. Лабораторный минимум включал клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, анализ мокроты, определялся газовый состав артериализованной крови. Сатурация кислорода крови определялась при помощи пальцевого пульсоксиметра (Опук 9500, США).

Всем больным выполнялось рентгенологическое обследование органов грудной клетки в виде обзорной рентгенографии, при наличии показаний дополнялось мультиспиральной компьютерной томографией. В целях определения характера патологических изменений в бронхиальном дереве выполнялась фибробронхоскопия с использованием фибробронхоскопа (Olympus, Япония).

Регистрация ЭКГ в 12 стандартных отведениях проводилась на аппарате «NIHON KONDEN Cardiofax M» (Япония). Ультразвуковое исследование сердечно-легочной гемодинамики выполнялось на ультразвуковом аппарате экспертного класса (TOSHIBA Aplio, Япония). Функцию внешнего дыхания исследовали на спирографе (Spiroset 3000, Германия) по стандартной методике.

Коронарография проводилась на ангиографе «Siemens Artis zee» с использованием рентгенконтрастного, йодсодержащего неионного низкоосмолярного средства Омнипак®350 (Никомед, Норвегия) с использованием феморального или радиального доступа. Классификацию коронарных артерий и их ветвей, а также разделение артерий на сегменты производили в соответствии со схемой Американской ассоциации кардиохирургов. При этом выделялись следующие артерии: ствол левой коронарной артерии, передняя межжелудочковая артерия отходящими от нее диагональными ветвями, огибающая артерия с отходящими от нее ветвью тупого края и заднебоковыми ветвями, правая коронарная артерия с ветвью острого края, задней межжелудочковой ветвью и заднебоковой ветвью. Коронарные артерии делились на три сегмента: проксимальный, средний и дистальный с учетом локализации атеросклеротических поражений. Степень сужения артерий выражалась в процентах. При наличии гемодинамически значимого стеноза артерии (более 70%), проводилась чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика со стентированием коронарной артерии.

Диагноз «инфаркт миокарда» подтверждался в соответствии с клиническими рекомендациями: «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы (2020)», «Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы» (2020). Терапия ОКС проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями [9, 10]. Она включала в себя интервенционные методы лечения: баллонную ангиопластику и стентирование коронарных артерий. Медикаментозная терапия включала следующие группы препаратов: тромболитики, антикоагулянты, антиагреганты, кардиоселективные бета-блокаторы, статины, нитраты.

Диагностику и терапию ХОБЛ осуществляли с учетом критериев постановки диагноза и лечения рабочей группы GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) [11] и Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению ХОБЛ Российского респираторного общества [12].

Обследуемые пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ STATISTICA версия 10.0 для Windows. Оценка соответствия признака нормальному распределению проводилась с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Для параметров, описываемых нормальным распределением, проводилось определение средней арифметической величины (M), стандартной ошибки среднего значения (m), для непараметрических данных вычислялась медиана, 25-й и 75-й квартили (Me [Q_{25} ; Q_{75}]). При парном сравнении независимых групп уровень значимости различий оценивали по параметрическому критерию Стьюдента (t).

При наличии отличий от нормальности применялся непараметрический U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test). Сравнение двух зависимых выборок при нормальном распределении данных производилось с помощью t -критерия для зависимых выборок, а при отклонении от нормального – T -критерия Вилкоксона (Wilcoxon Matched Pairs T Test). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования показали, что у пациентов 1 группы симптомы ХОБЛ (кашель, одышка, признаки обструкции дыхательных путей) сочетались с проявлениями ОКС. При исследовании функции внешнего дыхания у 29 больных (62%) зафиксированы нарушения по обструктивному типу, у 18 больных (38%) – по смешанному. Парциальное давление кислорода и углекислого газа у пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести составило, соответственно, $75,5 \pm 0,68$ и $40,6 \pm 0,63$ мм рт. ст., у больных тяжелой ХОБЛ – $63,2 \pm 1,08$ и $49,2 \pm 0,45$ мм рт. ст., соответственно. У 11 пациентов (23,4%) выявлена дыхательная недостаточность I степени, у 31 больного (66%) – II степени, у 5 пациентов (10,6%) – III степени.

У большинства больных наблюдалось нетипичное начало ОКС, что затрудняло его диагностику. При проведении рентгенконтрастной коронароангиографии у 36 пациентов (76,6%) обнаружено двух- и трехсосудистое поражение коронарного русла, причем стенозы артерий были множественными, располагались преимущественно в средних и дистальных отделах артерий, у 10 больных (21,3%) – одно- и двухсосудистое поражение. У 1 пациента (2%) в коронарных артериях ангиографических изменений не выявлено.

У больных 2 группы отмечалось преимущественно типичное течение ОКС. Ведущим в симптоматике заболевания являлся интенсивный болевой синдром за грудиной. Из респираторных жалоб большинство пациентов отмечали выраженное чувство нехватки воздуха. При исследовании функции внешнего дыхания у 6 больных (15,8%) зафиксированы нарушения по смешанному типу. У 32 пациентов (84,2%) нарушений вентилиционной функции не зарегистрировано. Парциальное давление кислорода и углекислого газа у больных 2 группы при поступлении составили $80,3 \pm 1,01$ и $39,1 \pm 0,79$ мм рт. ст., соответственно. У 9 пациентов (23,7%) выявлена дыхательная недостаточность I степени, у 4 больных (10,5%) – II степени. Результаты рентгенконтрастной коронароангиографии показали, что у 29 пациентов (76,3%) выявлено одно- и двухсосудистое поражение коронарного русла с локализацией стенозов преимущественно в проксимальном и среднем сегменте коронарной артерии. У остальных больных (23,7%) в коронарных артериях ангиографических изменений не выявлено.

Для изучения особенностей атеросклеротического поражения коронарных артерий при обработке прото-

колов коронароангиографии учитывались следующие параметры: общее количество стенозов коронарных артерий, степень выраженности стенозирования просвета, диаметр пораженных артерий, проксимальная или дистальная локализация атеросклеротической бляшки в основных ветвях коронарных артерий, протяженность поражения. Полученные данные представлены в таблице 1. У коморбидных пациентов выявлялось более выраженное пораженное коронарных артерий, при этом в 1 группе у больных достоверно выше было как суммарное количество стенозов коронарных артерий, так и гемодинамически значимых стенозов (более 70%) в сравнении со 2 группой ($p=0,01$), что свидетельствует о высоком риске развития острых коронарных событий у данных пациентов.

Обращает на себя внимание и тот факт, что протяженные стенозы (более 20 мм) чаще встречались в группе больных, анамнез которых был отягощен хронической обструктивной респираторной патологией ($p=0,04$). При этом количество окклюзий и критических стенозов коронарных артерий в обеих группах было сопоставимо.

При изучении локализация атеросклеротических бляшек с учетом калибра коронарных артерий установлено, что в обеих группах нет достоверной разницы в количестве стенозов ствола левой коронарной артерии и основных ветвей коронарных артерий. Тогда как стенозы коронарных артерий 2 порядка достоверно чаще встречались у пациентов в 1 группе (табл. 1).

Таблица 1

Состояние коронарных артерий у больных ОКС и ХОБЛ, Me (Q_{25} ; Q_{75})

Показатель	1 группа (n=47)	2 группа (n=38)	p
Общее число стенозов	4 (3; 5)	2(2; 3)	0,02
Гемодинамически значимые стенозы	1 (0; 3)	0 (0; 1)	0,01
Окклюзии и субокклюзии	2 (1; 3)	1 (1; 2)	0,1
Протяженные стенозы	0 (0; 1)	0 (0; 0)	0,04
Стенозы ствола левой коронарной артерии	0 (0; 1)	0 (0; 0)	0,2
Стенозы основных ветвей коронарных артерий	3 (1; 3)	2 (1; 3)	0,1
Гемодинамически значимые стенозы основных ветвей коронарных артерий	0 (0; 1)	0 (0; 1)	0,7
Окклюзии и субокклюзии основных ветвей коронарных артерий	2 (1; 2)	1 (1; 2)	0,1
Стенозы коронарных артерий 2 порядка	1 (1; 2)	0 (0; 0)	0,01
Проксимальные стенозы	1 (0; 1)	0 (0; 2)	0,05
Гемодинамически значимые проксимальные стенозы	0 (0; 1)	0 (0; 1)	0,9
Стенозы среднего сегмента	2 (1; 2)	1 (1; 2)	0,02
Гемодинамически значимые стенозы среднего сегмента	1 (1; 2)	1(0; 1)	0,2
Дистальные стенозы	1 (0; 1)	0 (0; 0)	0,03
Гемодинамически значимые стенозы дистального сегмента	0 (0; 1)	0 (0; 0)	0,2

Для проведения интервенционного лечения необходимо определять локализацию стенозов основных ветвей коронарных артерий (проксимального, среднего и дистального сегментов). В 1 группе у пациентов отмечена тенденция к большему количеству стенозов проксимальных сегментов коронарных артерий ($p=0,05$). В данной группе общее количество стенозов средних ($p=0,02$) и дистальных ($p=0,03$) сегментов коронарных артерий было достоверно выше в сравнении со 2 группой. А число стенозов, где объем атеросклеротической бляшки превышал 70% диаметра коронарных артерий, в группах было сопоставимо. Таким

образом, к особенностям атеросклеротического поражения коронарного русла у больных ХОБЛ относится многососудистое поражение, большее количество дистальных и протяженных (более 20 мм) стенозов в сравнении с пациентами с наличием ОКС без ХОБЛ. Более того, для больных ХОБЛ характерен мультифокальный атеросклероз. Такой тип коронарного поражения при ХОБЛ объясняется общими механизмами патогенеза, персистирующим системным воспалением низкой градации, оксидативным стрессом и эндотелиальной дисфункцией, создающими благоприятные условия для развития бляшек.

Для выявления характера поражения коронарного русла у больных ХОБЛ и ОКС в зависимости от степени тяжести респираторной патологии, 1 группа пациентов была разделена на две подгруппы: 1А (26

человек) – больные ХОБЛ средней степени тяжести (GOLD II, класс В и С) и 1Б (21 человек) – больные с тяжелой ХОБЛ (GOLD III, класс С и D).

Таблица 2

Состояние коронарных артерий у больных ОКС в зависимости от тяжести ХОБЛ, Ме (Q₂₅; Q₇₅)

Показатель	1А подгруппа (n=26)	1Б подгруппа (n=21)	p
Общее число стенозов	5,5 (4; 6,5)	4 (3; 5)	0,02
Гемодинамически значимые стенозы	2 (1; 2)	2 (2; 3)	0,01
Окклюзии и субокклюзии	1 (1; 1)	1 (1; 2,5)	0,02
Протяженные стенозы	0 (0; 1)	0 (0; 1)	0,8
Стенозы ствола левой коронарной артерии	0 (0; 1)	0 (0; 0)	0,2
Стенозы основных ветвей коронарных артерий	2 (1; 3)	3 (1; 3)	0,1
Гемодинамически значимые стенозы основных ветвей коронарных артерий	0 (0; 1)	0 (0; 1)	0,7
Стенозы коронарных артерий 2 порядка	1 (0; 2)	2 (1; 2)	0,02
Проксимальные стенозы	1 (1; 2)	1 (1; 2)	0,2
Гемодинамически значимые проксимальные стенозы	1 (1; 1)	1 (1; 2)	0,04
Стенозы среднего сегмента	2 (1; 2)	2 (1; 2)	0,5
Гемодинамически значимые стенозы среднего сегмента	1 (1; 2)	1 (1; 3)	0,1
Дистальные стенозы	1 (0; 1)	1 (0,5; 1)	0,06
Гемодинамически значимые стенозы дистального сегмента	0 (0; 1)	1 (0; 1)	0,02

Результаты исследования показали, что с утяжелением ХОБЛ нарастает и степень поражения коронарных артерий (табл. 2). У больных тяжелой ХОБЛ развитие ОКС связано с более значительным поражением коронарного русла за счет увеличения суммарного количества стенозов (p=0,02), гемодинамически значимых стенозов (p=0,01), а также окклюзий и критических стенозов (p=0,02). Основной вклад при этом вносят гемодинамически значимые стенозы, локализующиеся в проксимальных (p=0,04) и дистальных (p=0,02) сегментах коронарных артерий, а также в ветвях 2 порядка (p=0,02). Поражения ствола левой коронарной артерии и средних сегментов основных коронарных артерий не связаны с тяжестью ХОБЛ (табл. 2).

Выводы

1. У больных ОКС на фоне ХОБЛ количество проксимальных стенозов коронарных артерий сопоставимо с группой пациентов с изолированной сердечной патологией. Однако количество протяженных стенозов, стенозов средних сегментов и дистальных сегмен-

тов больше у пациентов с сочетанной патологией.

2. Достоверных различий по количеству гемодинамически значимых стенозов, начиная с основных ветвей коронарных артерий, в обеих группах пациентов не выявлено.

3. Степень тяжести ХОБЛ у пациентов с ОКС значительно влияет на число гемодинамически значимых проксимальных и дистальных стенозов, а также ветвей коронарных артерий 2 порядка, что снижает эффективность оперативного лечения и ухудшает прогноз заболевания у больных с сочетанной патологией.

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. Барбараш О.Л., Ганюков В.И., Тарасов Р.С., Барбараш Л.С. Есть ли место мультидисциплинарному подходу (HEART TEAM) к выбору способа реваскуляризации миокарда у пациентов с острыми коронарными синдромами // Российский кардиологический журнал. 2021. Т.26, №2. С.120–127. EDN: EYTXNY. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4210>
2. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. Т.20, №3. С.91–99. EDN: GHDVQY. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2539>
3. Morgan A.D., Zakeri R., Quint J.K. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? // *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2018. Vol.12. Article number: 1753465817750524. <https://doi.org/10.1177/1753465817750524>
4. Григорьева Н.Ю., Майорова М.В., Королева М.Е., Самолук М.О. Особенности формирования и развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической обструктивной болезнью легких // *Терапевтический архив*. 2019. Т.91, №1. С.43–47. EDN: VTJCYU. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.01.000027>
5. Авдеев С.Н., Трушенко Н.В. Тройная терапия в лечении хронической обструктивной болезни легких // *Пульмонология*. 2019. Т.29, №2. С.199–206. EDN: QQMMLO. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-199-206>
6. Поликутина О.М., Слепынина Ю.С., Баздырев Е.Д., Барбараш О.Л. Исходы чрескожного коронарного вмешательства у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких // Российский кардиологический журнал. 2017. Т.22, №11. С.31–35. EDN: ZWBLCN. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-11-31-35>
7. Зафираки В.К., Намитоков А.М., Скалецкий К.В., Космачева Е.Д., Шульженко Л.В., Рамазанов Д.М.О., Омаров А.А., Першуков И.В. Обострения хронической обструктивной болезни легких и коронарный атеросклероз // *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017. №1(26). С.41–49. EDN: YGKVWV
8. Рябов В.В., Гомбожатога А.Э., Демьянов С.В. Портрет пациента с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST в реальной клинической практике // Российский кардиологический журнал. 2021. Т.26, №2. С.19–27. EDN: VHDIEO. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4071>
9. Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затейщиков Д.А., Панченко Е.П., Шахнович Р.М., Явелов И.С., Яковлев А.Н., Абугов С.А., Алексян Б.Г., Архипов М.В., Васильева Е.Ю., Галявич А.С., Ганюков В.И., Гиляревский С.Р., Голубев Е.П., Голухова Е.З., Грацианский Н.А., Карпов Ю.А., Космачева Е.Д., Лопатин Ю.М., Марков В.А., Никулина Н.Н., Певзнер Д.В., Погосова Н.В., Протопопов А.В., Скрыпник Д.В., Терещенко С.Н., Устюгов С.А., Хрипун А.В., Шалаев С.В., Шпектор А.В., Якушин С.С. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2021. Т.26, №4. С.149–202. EDN: BSXPMI. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4449>
10. Аверков О.В., Дупляков Д.В., Гиляров М.Ю., Новикова Н.А., Шахнович Р.М., Яковлев А.Н., Абугов С.А., Алексян Б.Г., Архипов М.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Васильева Е.Ю., Галявич А.С., Ганюков В.И., Гиляревский С.Р., Голухова Е.З., Грацианский Н.А., Затейщиков Д.А., Карпов Ю.А., Космачева Е.Д., Лопатин Ю.М., Марков В.А., Никулина Н.Н., Панченко Е.П., Певзнер Д.В., Погосова Н.В., Протопопов А.В., Скрыпник Д.В., Терещенко С.Н., Устюгов С.А., Хрипун А.В., Шалаев С.В., Шляхто Е.В., Шпектор А.В., Явелов И.С., Якушин С.С. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2020. Т.25, №11. С.251–310. EDN: KNQWWK. <https://doi.org/10.15829/29/1560-4071-2020-4103>
11. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Update 2020. URL: <https://goldcopd.org>.
12. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. 2021. URL: https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2021.pdf

REFERENCES

1. Barbarash O.L., Ganyukov V.I., Tarasov R.S., Barbarash L.S. [Is there a place for a multidisciplinary “Heart Team” approach to the selection of myocardial revascularization method in patients with acute coronary syndromes?]. *Russian Journal of Cardiology* 2021; 26(2):4210 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4210>
2. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. [Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease]. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2021; 20(3):2539 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2539>
3. Morgan A.D., Zakeri R., Quint J.K. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2018; 12:1753465817750524. <https://doi.org/10.1177/1753465817750524>
4. Grigoryeva N.Y., Maiorova M.V., Korolyova M.E., Samolyuk M.O. [Comorbidity and polymorbidity of the patient with chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases]. *Terapevticheskii arkhiv* 2019; 91(1):43–47 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.01.000027>

5. Avdeev S.N., Trushenko N.V. [Triple therapy in chronic obstructive pulmonary disease]. *Pulmonologiya* 2019; 29(2):199–206 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-2-199-206>
6. Polikutina O.M., Slepynina Yu.S., Bazdyrev E.D., Barbarash O.L. [Outcomes of percutaneous coronary intervention in patients in ST elevation myocardial infarction and chronic obstructive pulmonary disease]. *Russian Journal of Cardiology* 2017; 22(11):31–35 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-11-31-35>
7. Zafiraki V.K., Namitokov A.M., Skaletsky K.V., Kosmacheva E.D., Shulzhenko L.V., Ramazanov D.M.O., Omarov A.A., Pershukov I.V. [Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and coronary atherosclerosis]. *Ateroskleroz i dislipidemii = Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias* 2017; (1):41–49 (in Russian).
8. Ryabov V.V., Gombozhapova A.E., Demyanov S.V. Profile of a patient with non-ST segment elevation myocardial infarction in actual clinical practice. *Russian Journal of Cardiology* 2021; 26(2):4071. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4071>
9. Barbarash O.L., Duplyakov D.V., Zateishchikov D.A., Panchenko E.P., Shakhnovich R.M., Yavelov I.S., Yakovlev A.N., Abugov S.A., Alekyan B.G., Arkhipov M.V., Vasilieva E.Yu., Galyavich A.S., Ganyukov V.I., Gilyarevskiy S.R., Golubev E.P., Golukhova E.Z., Gratsiansky N.A., Karpov Yu.A., Kosmacheva E.D., Lopatin Yu.M., Markov V.A., Nikulina N.N., Pevzner D.V., Pogosova N.V., Protopopov A.V., Skrypnik D.V., Tereshchenko S.N., Ustyugov S.A., Khripun A.V., Shalaev S.V., Shpektor V.A., Yakushin S.S. [2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation]. *Russian Journal of Cardiology* 2021; 26(4):4449 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4449>
10. Averkov O.V., Duplyakov D.V., Gilyarov M. Yu., Novikova N.A., Shakhnovich R.M., Yakovlev A.N., Abugov S.A., Alekyan B.G., Arkhipov M.V., Barbarash O.L., Boytsov S.A., Vasilieva E. Yu., Galyavich A.S., Ganyukov V.I., Gilyarevsky S.R., Golukhova E.Z., Gratsiansky N.A., Zateishchikov D.A., Karpov Yu. A., Kosmacheva E.D., Lopatin Yu. M., Markov V.A., Nikulina N.N., Panchenko E.P., Pevzner D.V., Pogosova N.V., Protopopov A.V., Skrypnik D.V., Tereshchenko S.N., Ustyugov S.A., Khripun A.V., Shalaev S.V., Shlyakhto E.V., Shpektor A.V., Yavelov I.S., Yakushin S.S. [2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction]. *Russian Journal of Cardiology* 2020; 25(11):4103 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/29/1560-4071-2020-4103>
11. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2020 Report. Available at: <https://goldcopd.org>.
12. Chronic obstructive pulmonary disease. Clinical guidelines. 2021 (in Russian). Available at: https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2021.pdf

Информация об авторах:

Ираида Георгиевна Меньшикова, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: iraidamenshikova@mail.ru

Елена Владимировна Магалияс, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: elenamagalias@mail.ru

Ирина Васильевна Скляр, канд. мед. наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: irinka.sklyar@bk.ru

Author information:

Iraida G. Menshikova, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Amur State Medical Academy; e-mail: iraidamenshikova@mail.ru

Elena V. Magalias, MD, PhD (Med.), Associate Professor of Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Amur State Medical Academy; e-mail: elenamagalias@mail.ru

Irina V. Sklyar, MD, PhD (Med.), Assistant of Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Amur State Medical Academy; e-mail: irinka.sklyar@bk.ru

Поступила 08.02.2023
Принята к печати 27.02.2023

Received February 08, 2023
Accepted February 27, 2023

УДК 616.233-021.5:612.225(612.112.3/91:57.083.3)]616.248

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-42-51

РОЛЬ МАКРОФАГОВ, МИЕЛОПЕРОКСИДАЗЫ, ИНТЕРЛЕЙКИНОВ IL-12, IL-13 ПРИ ФОРМИРОВАНИИ РЕАКЦИИ БРОНХОВ НА ГИПЕРОСМОЛЯРНЫЙ СТИМУЛ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

А.Б.Пирогов, А.Г.Приходько

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Участие макрофагов в реализации оксидативного / галогенирующего стресса и роль макрофагальных популяций в поддержании баланса Th1/Th2 цитокинов у больных бронхиальной астмой (БА) с осмотическими видами гиперреактивности бронхов недостаточно исследованы. **Цель.** Изучить роль макрофагов, миелопероксидазы (МПО), IL-12, IL-13 при формировании реакции бронхов на воздействие гиперосмолярного триггера у больных БА. **Материалы и методы.** Объект исследования – больные БА (n=35). Оценивали уровень контроля над болезнью (Asthma Control Test, баллы), клеточный состав (%) и МПО (пиксель) индуцированной мокроты (ИМ), реакцию бронхов ($\Delta\text{ОФВ}_{\text{ИГР}}$ %) после 3-минутной ультразвуковой ингаляции гипертонического (4,5% NaCl) раствора (ИГР). До и после пробы ИГР осуществляли сбор конденсата выдыхаемого воздуха, в котором определяли концентрацию IL-12, IL-13 (пг/мл). **Результаты.** Больные БА не контролировали заболевание, АСТ составил 14 (11; 16,5) баллов. В 1 группу (n=15) вошли лица с бронхиальной гиперреактивностью на пробу ИГР, во 2 группу (n=20) – больные с отсутствием таковой ($\Delta\text{ОФВ}_{\text{ИГР}}$ -19,8±1,9 и -1,43±0,72%, соответственно, p<0,001). Базовый ОФВ_1 в 1 и 2 группах составил 89,5±2,8 и 93,7±2,3%, соответственно (p>0,05). Процентное содержание макрофагов мокроты в 1 группе было более низким (40 [15,95; 50,75]), а показатели среднего цитохимического коэффициента в фагоцитах – более высокими (141,4±9,7), чем во 2 группе (50 [42,5; 63,6]; p=0,039 и 98,8±12,3; p=0,013, соответственно). В инициации воспаления и гиперреактивности дыхательных путей (ДП) к гиперосмолярному стимулу экспрессия IL-12 оценивалась как более значимая по сравнению с экспрессией IL-13. **Заключение.** Более низкое содержание макрофагов в бронхах больных БА с гиперреактивностью ДП на гиперосмолярный стимул вероятнее всего обусловлено усилением секреторной функции клеток. Высокий уровень активности МПО у этих больных зависел от пероксидазной функции секретирующих макрофагов, связан с M1 поляризацией макрофагов, свидетельствовал о Th1 иммунном ответе, ассоциированным с участием IL-12 в регуляции гиперреактивности ДП на гипертонический триггер.

Ключевые слова: бронхиальная астма, гиперреактивность дыхательных путей, бронхопровокация, гипертонический раствор, индуцированная мокрота, M1 и M2 макрофаги, миелопероксидаза фагоцитов, цитокины IL-12 и IL-13, Th1 и Th2 иммунный ответ.

THE ROLE OF MACROPHAGES, MYELOPEROXIDASE, INTERLEUKINS IL-12, IL-13 IN THE FORMATION OF BRONCHIAL RESPONSE TO HYPEROSMOLAR STIMULUS IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

A.B.Pirogov, A.G.Prikhodko

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

SUMMARY. Introduction. The involvement of macrophages in the realization of oxidative / halogenating stress and

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. Роль макрофагов, миелопероксидазы, интерлейкинов IL-12, IL-13 при формировании реакции бронхов на гиперосмолярный стимул у больных бронхиальной астмой // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.87. С.42–51. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-42-51

For citation:

Pirogov A.B., Prikhodko A.G. The role of macrophages, myeloperoxidase, interleukins IL-12, IL-13 in the formation of bronchial response to hyperosmolar stimulus in patients with bronchial asthma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (87):42–51 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-42-51

the role of macrophage populations in maintaining the balance of Th1/Th2 cytokines in patients with asthma with osmotic types of bronchial hyperresponsiveness has not been sufficiently studied. **Aim.** To study the role of macrophages, myeloperoxidase (MPO), IL-12, IL-13 in the formation of the bronchial response to the hyperosmolar trigger in patients with asthma. **Materials and methods.** The object of the study was asthma patients (n=35). The level of asthma control (Asthma Control Test, points), cellular composition (%) and MPO (pixel) of induced sputum (IS), bronchial response (ΔFEV_{1IHS} , %) after 3-minute ultrasonic inhalation of hypertonic (4.5% NaCl) solution (IHS) were assessed. Before and after the IHS test, exhaled air condensate was collected, in which the concentration of IL-12, IL-13 (pg/mL) was determined. **Results.** Patients with asthma did not control the disease, ACT was 14 (11; 16.5) points. Group 1 (n=15) included individuals with bronchial hyperresponsiveness to the IHS, group 2 (n=20) included patients with lack of it (ΔFEV_{1IHS} -19.8±1.9 and -1.43±0.72%, respectively, p<0.001). Baseline FEV₁ in groups 1 and 2 was 89.5±2.8 and 93.7±2.3%, respectively (p>0.05). The percentage of sputum macrophages in group 1 was lower (40 [15.95; 50.75]%), and the average cytochemical coefficient in phagocytes was higher (141.4±9.7) than in group 2 (50 [42.5; 63.6]; p=0.039 and 98.8±12.3; p=0.013, respectively). IL-12 expression was to be more significant than IL-13 expression in the initiation of airway inflammation and hyperresponsiveness to hyperosmolar stimulus. **Conclusion.** The lower concentration of macrophages in the bronchi of asthma patients with airway hyperresponsiveness to hyperosmolar stimulus is most likely due to an increase in the secretory function of cells. A high level of MPO activity in these patients depended on the peroxidase function of secreting macrophages, was associated with M1 polarization of macrophages, and indicated a Th1 immune response associated with the participation of IL-12 in the regulation of airway hyperresponsiveness to a hypertonic trigger.

Key words: bronchial asthma, airway hyperresponsiveness, bronchial provocation, hypertonic solution, induced sputum, M1 and M2 macrophages, phagocyte myeloperoxidase, cytokines IL-12 and IL-13, Th1 and Th2 immune response.

В традиционном представлении бронхиальная астма (БА) ассоциируется преимущественно с Th2 иммунным ответом, альтернативным классическому M2-пути активации и M2-поляризации макрофагов, координируемых IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13 [1–4]. M2 макрофаги дыхательных путей больных БА характеризуются пониженной способностью к фагоцитозу, стимуляцией аллергического воспаления за счёт продукции Th2-цитокинов, амплифицирующих Th2-ответ (аутокринный тип регуляции), и ремоделирования бронхов за счёт экспрессии факторов фибро- и коллагеногенеза [2, 4]. Макрофаги подтипа M2a обладают способностью к усиленной экспрессии IL-13, ключевого цитокина в патогенезе аллергической БА, центрального регулятора синтеза IgE, гиперплазии бокаловидных клеток, гиперсекреции слизи, индуктора субэпителиального фиброза, активации эозинофилов и бронхиальной гиперреактивности [2, 5–9].

Неаллергические формы астмы, утяжеление клинических проявлений, частые обострения, резистентность к терапии глюкокортикостероидами, прогрессирование и неконтролируемое течение болезни сопровождаются развитием Th1/Th17 иммунного ответа, увеличением уровня провоспалительных цитокинов, активирующих каскад воспалительных реакций, и M1-фенотипом макрофагов [2, 3, 10]. Активация M1 макрофагов стимулируется IFN- γ [1–3, 10–12], поляризующим иммунный ответ по Th1 типу, повышающим дифференцировку наивных CD4+Th0 в T-клетки воспаления CD4+Th1, супрессирующим Th2 популяцию в совокупности со стимуляцией процессинга антигенов и экспрессией поверхностных костимулирующих молекул на антигенпрезентирующих клетках (АПК) [13–15]. Основным индуктором транскрипции гена IFN- γ , потенцирующим Th1 иммунный ответ, выступает иммунорегуляторный IL-12, выделяе-

мый активированными мононуклеарными фагоцитами и АПК, включающий в своем семействе IL-23, IL-27, IL-35 и состоящий из двух ковалентно связанных субъединиц IL-12p35 и IL-12p40 (образующих IL-12p70), одна из которых, субъединица p40, участвует в патогенезе БА [16, 17]. Интегрируясь в Th1-ответ, M1-фенотип макрофагов интенсивно продуцирует IL-1 β , IL-8, RANTES (CCL5), IL-12, IL-15, IL-18, IL-23p40/p19, TNF α , большое количество IFN- γ индуцируемого протеина IP10 (CXCL10), воспалительного белка макрофагов MIP1 α , а также NO (за счет стимуляции активности iNOS) и ROS [1–3, 10–12], иницируя тем самым типичные для заболеваний органов дыхания, в том числе и для БА, реакции оксидативного стресса [18].

При взаимодействии с пероксидом водорода H₂O₂, образующегося при респираторном взрыве и активно секретлируемого макрофагами во внеклеточную среду [18], локализованный в азурофильных гранулах нейтрофилов и макрофагов фермент миелопероксидаза (МПО) участвует в синтезе высоко-реакционноспособных галогенсодержащих соединений – активных форм галогенов (АФГ), конвертируя оксидативный стресс в галогенирующий [19, 20].

В связи с отсутствием данных о роли макрофагов в реализации оксидативного/галогенирующего стресса и о поддержании макрофагальными популяциями баланса Th1/Th2 цитокинов у больных БА с осмотическими видами гиперреактивности бронхов, была предпринята настоящая работа, целью которой являлась изучение роли макрофагов, МПО, IL-12, IL-13 при формировании реакции бронхов на воздействие гиперосмолярного триггера у больных БА.

Материалы и методы исследования

Объект исследования – пациенты (n=35) обоего

пола, с диагнозом БА неаллергического фенотипа, среднетяжелой и легкой формы (критерии GINA, 2018) [21], средний возраст $38,6 \pm 1,6$ лет. Основными критериями отбора больных служили: возраст старше 18 лет, $ОФВ_1$ при спирометрическом тестировании более 70% должной величины на момент обследования, отсутствие абсолютных и относительных противопоказаний для проведения бронхопровокационных проб [22], подписанное информированное согласие. Исследование одобрено локальным Комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД и проведено с соблюдением требований Хельсинкской декларации (2013).

Стандартное обследование включало объективизацию клинических симптомов БА с оценкой уровня контроля заболевания по данным валидизированного вопросника Asthma Control Test (АСТ, Quality Metric Inc., 2002), оценку базовой вентиляционной функции легких ($ОФВ_1/ЖЕЛ$, $ОФВ_1$, $СОС_{25-75}$) с последующим определением реакции бронхов ($\Delta ОФВ_{1S}$) на ингаляцию β_2 -агонистом короткого действия (Salbutamol, 400mg). Дополнительно, в режиме 2-х дней всем больным осуществлялся забор индуцированной мокроты (ИМ), выполнялась бронхопровокационная проба 3-минутной ультразвуковой ингаляцией гипертонического (4,5% NaCl) раствора (ИГР) [23] со сбором конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ) перед и после проведенной бронхопровокации. Для всех пациентов процедура забора биологического материала была стандартизована по времени и последовательности выполнения.

Для изучения функции внешнего дыхания использовался спирометр Easy on-PC (ndd Medizintechnik AG, Швейцария). Проба ИГР [23] проводилась под спирометрическим контролем с оценкой исходных параметров бронхиальной проходимости и в восстановительном периоде после выполненной провокации на 1-й и 5-й минутах. Основным критерием для постановки диагноза «гиперреактивность дыхательных путей» служило снижение $ОФВ_1$ (Δ ,%) после ингаляции 4,5% NaCl более, чем на 10% от исходной величины [23].

Для производства аэрозоля при проведении бронхопровокационной пробы ИГР и для индукции солевых растворов при сборе мокроты использовали ультразвуковой ингалятор Вулкан-3 (ОАО «Утес», Россия).

Индукция мокроты осуществлялась ингаляцией 3%, 4% и 5% раствора хлорида натрия сеансами по 7 минут, с измерением параметра $ОФВ_1$. При падении $ОФВ_1$ более 10% от исходного значения и получении удовлетворительного образца мокроты ингаляцию прекращали. Цитологическое исследование мокроты проводили не позднее, чем в течение 2 часов после ее получения. Мазки изготавливали стандартным методом и изучали при помощи светооптической иммерсионной микроскопии, с подсчетом не менее 400 клеток в 100 полях зрения, в центральных и перифери-

ческих частях препарата, в соответствии с общепринятой методикой [24]. Подсчитанное в цитологических мазках число клеточных элементов выражали в процентах от общего числа клеток. Цитохимическое определение совокупной активности МПО в азурофильных гранулах фагоцитов (макрофагов и нейтрофилов) ИМ проводили с помощью метода Грэхема-Кнолля [25] с докраской мазков после обработки бензидином и перекисью водорода водным раствором азура-2. Для цифровой обработки изображений клеток использовали компьютерные программы Image Tool и Optika Vision Pro (Италия), Mac Biophotonics Image S (США). На основании данных, полученных с помощью программы для микроденсиметрии, по оптической плотности фермента в исследуемых клетках рассчитывали средний цитохимический коэффициент (СЦК) МПО (пиксель).

Сбор образцов твердой фракции выдыхаемой газовой смеси осуществляли на аппарате ECoScreen Turbo (VIASUS Healthcare GmbH, Германия) в течение 20 мин. при спокойном дыхании, носовое дыхание исключалось путем наложения носового зажима [23]. Выдыхаемые пары конденсировались в охлаждающей камере при температуре -20°C . Контроль температуры осуществлялся автоматически и отображался на панели прибора в режиме реального времени. После завершения процедуры и оттаивания, жидкий КВВ аликвотировали в полипропиленовые пробирки объемом 1,5 мл, замораживали и хранили при температуре -80°C до момента анализа. Перед анализом производили концентрирование образцов в 15 раз с помощью вакуумного концентратора Savant SpeedVac SPD120P2 (Thermo Fisher Scientific, США). Измерение концентрации IL-12 и IL-13 в КВВ (пг/мл) проводили методом мультиплексного анализа с использованием наборов LEGENDplex HU Essential Immune Response Panel (BioLegend, США) на проточном цитофлуориметре BD FACSCanto II (BD, США) согласно протоколу производителя.

Статистический анализ полученного материала производился на основе стандартных методов вариационной статистики. Для определения достоверности различий использовали парный метод и непарный критерий t (Стьюдента), при распределении негауссовом, применяли критерий Колмогорова–Смирнова. Количественные данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего, а также медианы и квартилей ($Me [Q_1; Q_3]$). С целью определения степени связи между 2 случайными величинами использовали классический корреляционный анализ по Пирсону и непараметрический по Спирмену. В качестве критического уровня значимости (p) принималось значение 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Все обследуемые больные имели низкий контроль над астмой (менее 19 баллов) по АСТ, который составил 14 (11; 16,5) баллов. Дальнейшее распределение

больных в группы осуществлялось по типам реакции дыхательных путей на бронхопровокацию гипертоническим раствором: в 1 группу (n=15) вошли лица с бронхиальной гиперреактивностью на стимул, во 2 группу (n=20) – больные с отсутствием таковой ($\Delta\text{ОФВ}_{1\text{ИГР}}$ -19,8±1,9 и -1,43±0,72%, p<0,001, соответственно). По результатам анализа базовых параметров

спирометрии, больные с гиперреактивностью на ИГР имели более низкое среднее значение СОС_{25-75} , отражающее проходимость бронхов на периферическом уровне (табл. 1). В обеих группах у больных наблюдалась высокая лабильность бронхов в ответ на введение 400 мг салбутамола.

Таблица 1

Вентиляционная функция легких и реакция дыхательных путей на салбутамола у больных БА

Показатели	1 группа	2 группа	p
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, %	71,0±1,5	73,3±1,0	>0,05
ОФВ ₁ , % долж.	89,5±2,8	93,7±2,3	>0,05
СОС ₂₅₋₇₅ , % долж.	58,1±3,6	71,1±3,6	0,017
$\Delta\text{ОФВ}_{1\text{С}}$, %	14,9±2,2	15,6±2,3	>0,05

Процентное содержание макрофагов мокроты в 1 группе было более низким, а показатель СЦК МПО в фагоцитах – более высоким, чем во 2 группе. Содержание нейтрофилов, эозинофилов и лимфоцитов у пациентов 1 и 2 групп достоверно не различались (табл. 2). В обеих группах число макрофагов тесно коррели-

ровало с количеством нейтрофилов мокроты ($R_s=-0,67$; p=0,006 и $R_s=-0,69$; p=0,004), однако только у больных с гиперреактивностью бронхов на ИГР снижение содержания макрофагов в мокроте сопровождалось значимым увеличением активности МПО ($R_s=-0,79$; p=0,007).

Таблица 2

Клеточный состав, активность МПО в макрофагах и нейтрофилах мокроты больных БА

Показатели	1 группа	2 группа	p
Нейтрофилы, %	36 (22; 53)	20,4 (16,6; 38,5)	>0,05
Макрофаги, %	40 (15,95; 50,75)	50 (42,5; 63,6)	0,039
Эозинофилы, %	10 (20; 34,3)	10 (2,1; 18,5)	>0,05
Лимфоциты, %	1 (0,5; 2,2)	3 (1; 5)	>0,05
СЦК МПО, пиксели	141,4±9,7	98,8±12,3	0,013

Концентрация IL-13 в КВВ пациентов в ответ на пробу ИГР уменьшалась в 1 группе и не изменялась во 2 группе. Показатели уровня IL-12 в обеих группах в ответ на пробу ИГР снижались – с большей степенью выраженности в 1 группе и с меньшей степенью выраженности во 2 группе (табл. 3). Снижение уровней IL-13 и IL-12 в результате положительной реакции

дыхательных путей на воздействие гиперосмолярного стимула с наибольшей вероятностью могло быть обусловлено усиленной утилизацией интерлейкинов, свидетельствующей об участии в процессе бронхоспазма как Th2, так и Th1 цитокинов и о сопоставимости Th1 и Th2 иммунных ответов в развитии осмотической гиперреактивности бронхов.

Таблица 3

Концентрация IL-13 и IL-12 в конденсате выдыхаемого воздуха у больных БА до и после пробы ИГР

Показатель	IL-13 (пг/мл)		IL-12 (пг/мл)		p	p ₁
	до пробы	после пробы	до пробы	после пробы		
1 группа	2,1±0,30	1,34±0,20*	3,02 (2,86; 3,4)	2,08 (2,0; 2,3)**	>0,05	>0,05
2 группа	1,6±0,32	1,47±0,23	2,95 (2,83; 3,13)	2,22 (2,05; 2,68)*	>0,05	>0,05

Примечание: p – значимость межгрупповых различий базовых показателей; p₁ – значимость межгрупповых различий после пробы ИГР; * – значимость различий показателя до и после пробы ИГР (* – p<0,05, ** – p<0,001).

Оценивая характер взаимодействия IL-12 и IL-13 в дыхательных путях больных БА под влиянием гиперосмолярного стимула, уместно напомнить о способности IL-13 индуцировать гиперреактивность бронхов путем стимуляции экспрессии и секреции в бронхиальном эпителии фактора хемотаксиса моноцитов, существенного для формирования гиперреактивности, а также путем непосредственной передачи сигнала на эпителиальные клетки и лейомиоциты [5, 7]. При активации сигнальных каскадов реакций, ассоциированных с IL-13 и/или IL-4, реализуется типичный для БА сдвиг иммунного ответа в сторону Th2. После связывания IL-13/IL-4 с трансмембранными рецепторами происходит активация с внутренней стороны мембраны сигнальных трансдукторов – Янус-киназа JAK1, JAK3 и TYK2 (рецепторный комплекс IL-13R α 1 связан с TYK2), которые фосфорилируют неактивный STAT6-мономер, превращая его в активный фактор транскрипции pSTAT6-димер, транслоцирующийся в ядро [7, 26, 27]. Активный pSTAT6-димер индуцирует экспрессию фактора транскрипции Th2 GATA-3, активирующего секрецию Th2 цитокинов, ингибирующего специфичные факторы транскрипции Th1 типа, обуславливающего аллергическое воспаление и такие компоненты астмы, как гиперреактивность и ремоделирование бронхов [28, 29].

Ключевая роль IL-12 заключается в индукции экспрессии IFN- γ и дифференцировки CD4⁺Th0 в Т-хелперы 1 типа [13, 14, 16, 17]. Молекулярные механизмы, регулирующие дифференцировку Th1, объединяют связанные сигнальные пути IL-12 / STAT4 и IFN- γ / STAT1, активируемые IL-12 и IFN- γ [28]. После связывания IL-12p40 и IL-12p35 с рецепторами IL-12R β 1 и IL-12R β 2, соответственно, активируются Янус-киназы TYK2 и JAK2, что приводит к фосфорилированию IL-12R β 2, который становится сайтом связывания белка STAT4. После рекрутирования к рецептору STAT4 фосфорилируется киназами JAK и димеризуется с другой молекулой STAT4. Гомодимеры STAT4 перемещаются в ядро и способствуют транскрипции гена IFN- γ [17]. В сигналинге с участием STAT1, активируемом IFN- γ , при связывании IFN- γ с рецептором IFN- γ R и запуске внутриклеточной сигнализации, активированные Янус-киназы JAK1 и JAK2 (JAK1 взаимодействует с IFN- γ R1 субъединицей рецептора, JAK2 – с субъединицей IFN- γ R2) фосфорилируют латентный STAT1, который, димеризуясь, становится активным. Активные STAT1 гомодимеры транслоцируются в ядро, где связываются с промоторными элементами сайта активации IFN- γ (GAS) и инициируют транскрипцию генов, регулируемых IFN- γ [13, 15].

С сигнальным путем IFN- γ / STAT1 (путь T-bet) в процессе генерации Th1 связывают важнейшее противодействие экспрессии и/или функции GATA-3, супрессирующей дифференцировку клеток CD4⁺Th1 [28]. Ввиду того, что GATA-3 блокирует активатор транскрипции Th1 STAT4, поддержание экспрессии

STAT4 со стороны T-bet, ингибирующего экспрессию и/или функцию GATA-3, состоит в устранении влияния GATA-3 на STAT4 и подавлении дифференцировки Th2 [28]. Следовательно, T-bet обладает способностью потенцировать сигналы STAT4 в развитии Th1. Так, IL-12-индуцированный IFN- γ участвует в положительной обратной связи, стимулирует в макрофагах синтез IL-12, инициирует и стабилизирует ответ Th1 и препятствует секреции цитокинов Th2 [13]. Среди последних ингибиторами продукции IFN- γ называются IL-5, IL-10, IL-13, но приоритетное значение придается IL-4, подавляющему IFN- γ -зависимую активацию эффекторных функций макрофагов [13–15]. В свою очередь, IFN- γ ингибирует секрецию IL-4 в Th2 и противодействует в макрофагах зависимой от IL-4 индукции низкоаффинного рецептора к IgE Fc ϵ RII [13]. IL-12 и IFN- γ индуцируют активность и пролиферацию макрофагов, NK-клеток и Т-клеток, секретирующих IL-12 [17].

У больных с гиперреактивностью бронхов на гиперосмолярный стимул после пробы наблюдалось более интенсивное снижение концентрации IL-12, по сравнению с IL-13, что соответствовало преобладанию утилизации в дыхательных путях IL-12 и, на фоне мобилизации активности IL-12, большей подвижности Th1- и большей инертности Th2 ответа в реализации бронхоспазма. Изменение концентрации IL-12 после пробы ИГР происходило и у пациентов 2 группы, что свидетельствовало об активности IL-12 как движущей силы эскалации воспаления, лежащего в основе клинико-функциональных проявлений болезни, характерного для обеих групп. Это характеризовалось неконтролируемым течением болезни, вероятнее всего недостаточным объёмом получаемой базисной терапии, не в полной мере корригирующей провоспалительное влияние IL-12-зависимых Th1 цитокинов. Поскольку активность IL-12 тесно взаимосвязана с активацией M1 макрофагов и индукцией IFN- γ , в эскалации воспаления и формировании гиперреактивности бронхов на гиперосмолярный триггер прослеживается роль IFN- γ , что согласуется с данными, полученными нами ранее при изучении регуляции цитокинами холодовой гиперреактивности дыхательных путей [30]. Где было показано, что в развитии реакции дыхательных путей на холодовой стимул у больных астмой функциональная активность Th2 цитокинов по сравнению с активностью Th1 цитокинов снижена, в Th1 иммунном ответе доминирует IFN- γ [30].

Считается, что контролируемая IL-12 продукция IFN- γ моноцитами / макрофагами как профессиональными АПК имеет значение для самоактивации макрофагов и активации близлежащих клеток. Активирующее воздействие IFN- γ на макрофаги направлено на стимуляцию путей процессинга и презентации антигена, микробицидных / противоопухолевых эффекторных функций (за счет синтеза индуцируемой NO-синтазы (iNOS) и индукции цитозольных компонентов NADPH-оксидазы фагоцитов), секрецию

провоспалительных цитокинов и высвобождение токсических метаболитов [13, 15]. Индуцируя NADPH-зависимую фагоцитарную оксидазу, IFN- γ участвует в прайминге респираторного взрыва, а также стимулирует синтез NO, истощение запасов триптофана и активацию ферментов лизосом [13].

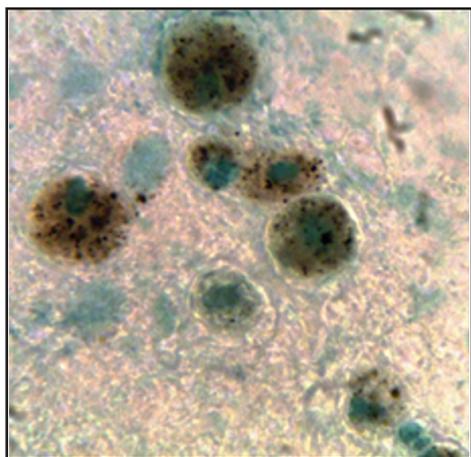
Первичным механизмом IFN- γ -индуцированной продукции ROS в фагоцитах является транскрипционная индукция мембранной α -субъединицы gp91phox и цитозольного компонента 67phox NADPH-оксидазы, многокомпонентной ферментной системы, способной окислять восстановленный NADPH и передислоцировать электроны с NADPH на молекулярный кислород [13, 31]. NADPH-зависимое восстановление кислорода до супероксид-аниона $O_2^{2\cdot-}$ в процессе респираторного взрыва сопровождается перемещением цитозольных компонентов NADPH-оксидазы к мембране с образованием в фаголизосомах активного комплекса, генерирующего супероксид за счет переноса транспортируемого электрона на молекулярный кислород [13]. Супероксидный анион спонтанно или под действием СОД подвергается дисмутации с образованием супероксид аниона $O_2^{2\cdot-}$ или пероксида водорода H_2O_2 , важнейшей активной формы хлора – хлорноватистой кислоты HOCl, в образовании которой с расходом H_2O_2 участвует активируемая IFN- γ МПО, высокотоксичного гидроксильного радикала $HO\cdot$, образующегося в реакции HOCl с супероксидным анион-радикалом $\cdot O_2^-$ [13, 19, 32].

Полученные в исследовании более высокие значения СЦК МПО в нейтрофилах и макрофагах мокроты больных с гиперреактивностью бронхов на пробу ИГР, подтверждали сопряженность гиперреактивности с усиленной генерацией фагоцитарной МПО, возникающим при бронхоспазме потребностям в активации респираторного взрыва, синтезе токсичных оксидантов и функционировании чрезвычайно токсичной системы «пероксид водорода H_2O_2 – МПО – галогены / АФГ».

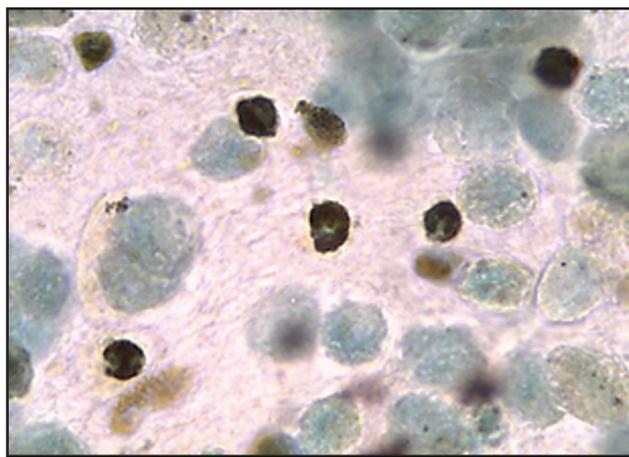
В мазках мокроты больных с гиперреактивностью дыхательных путей на гиперосмолярный стимул наблюдалось плотное диффузное расположение в цитоплазматических гранулах нейтрофилов и макрофагов окрашенной в коричнево-черной цвет зернистости – продукта реакции окисления пероксидазой бензидина (рис. А), что свидетельствовало о высокой активности МПО, интенсивно продуцируемой, приобретающей реакционную способность и аккумулируемой в лизосомах. Из-за компактного расположения гранул цитоплазма нейтрофилов таких пациентов заполнялась

либо интенсивно окрашенным диффузно-зернистым материалом, маскирующим или неполностью маскирующим ядерные сегменты, либо приобретала однородную черную окраску, при которой сливные глыбки бензидина, окисленного МПО, затрудняли обнаружение клеточного ядра (рис. Б). Явления дегрануляции и экзоцитоза пероксидазо-позитивных гранул в фагоцитах (рис. А, Б) отражали транспорт в межклеточную среду МПО и АФГ (высоко-реактогенной цитотоксичной HOCl и других гипогалоидных кислот, свободных радикалов), сопровождавшийся более выраженным в макрофагах, чем в нейтрофилах, снижением содержания лизосомных гранул, в которых депонировался и активировался фермент. Потеря пероксидазы за счет форсированной секреции вызывала отрицательную реакцию на МПО в макрофагах и являлась следствием лабилизации мембран лизосом, что приводило к деградации, фрагментации и лизису цитоплазмы, а затем и ядра клеток, высокой частоте встречаемости в микропрепаратах лизированных мононуклеаров (рис. Б). Именно с усиленным цитолизом могли быть связаны наиболее низкие показатели количества макрофагов в ИМ пациентов 1 группы.

Несмотря на то, что МПО в лизосомах макрофагов синтезируется в меньших количествах, чем в азурофильных гранулах нейтрофилов, допустимо предположить, что высокая активность МПО, обнаруженная у больных БА с гиперреактивностью дыхательных путей к гиперосмолярному стимулу, была обусловлена не только активностью пероксидазы в нейтрофилах, содержание которых не отличалось от содержания нейтрофилов в бронхах пациентов с отсутствием гиперреактивности, но и пероксидазной функцией макрофагов, секретирующих МПО в интерстиций бронхов при дегрануляции и цитолизе. Наиболее вероятно поляризация таких макрофагов по M1 фенотипу, связанному с интенсификацией кислородного взрыва и МПО/АФГ-индуцированным оксидативным стрессом, регулируемым IFN- γ , – индуктором транскрипции гена IL-12. Основанная на синергизме с IFN- γ , взаимосвязи сигнальных путей STAT1 и STAT4, экспрессия IL-12 в дыхательных путях инициировала воспаление при бронхоспазме в большей степени, чем контролирующей альтернативную M2 активацию макрофагов IL-13, участвуя у больных с гиперреактивностью бронхов на гиперосмолярный стимул в M1 программировании мононуклеарных фагоцитов и ассоциируясь с развитием Th1 иммунного ответа при БА.



А



Б

Рис. Мазки индуцированной мокроты больного БА с гиперреактивностью дыхательных путей на гиперосмолярный стимул. Окраска по методу Грэхема-Кнолля. Увеличение: 1250.

А. Высокая активность МПО в гранулах нейтрофилов и макрофагов. Продукт реакции на МПО маркирован отложением бензида в виде зерен коричнево-черного цвета. Локализация отдельных зерен вне клеток, снаружи от цитоплазматической мембраны, отражает начало дегрануляции.

Б. Высокая активность МПО в нейтрофильных гранулоцитах маркирована преимущественно сливными глыбками бензида черного цвета, заполняющими цитоплазму. В макрофагах реакция на пероксидазу отсутствует. Макрофаги с признаками деструкции и цитолиза, часть клеток лизирована. В межклеточном веществе отдельные пероксидазо-позитивные гранулы коричневого цвета как результат дегрануляции.

Таким образом, более низкое содержание макрофагов в бронхах больных БА с гиперреактивностью дыхательных путей на гиперосмолярный стимул вероятнее всего обусловлено усилением секреторной функции клеток. Высокий уровень активности МПО у этих больных, зависел от пероксидазной функции секретирующих макрофагов, связан с М1 поляризацией макрофагов, свидетельствовал о Th1 иммунном ответе, ассоциированным с участием IL-12 в регуляции гиперреактивности дыхательных путей на гипертонический триггер.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных 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. Лямина С.В., Шимшелашвили Ш.Л., Калиш С.В., Малышева Е.В., Ларионов Н.П., Малышев И.Ю. Изменение фенотипа и фенотипической пластичности альвеолярных макрофагов при заболеваниях легких, имеющих воспалительный компонент // Пульмонология. 2012. Т.22, №6. С.83–89. EDN: PYRHKB. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-6-83-89>
2. Никонова А.А., Хаитов М.Р., Хаитов Р.М. Характеристика и роль различных популяций макрофагов в патогенезе острых и хронических заболеваний легких // Медицинская иммунология. 2017. Т.19, №6. С.657–672. EDN: ZTSXDL. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-6-657-672>
3. Arora S., Dev K., Agarwal B., Das P., Ali Syed M. Macrophages: their role, activation and polarization in pulmonary diseases // Immunobiology. 2018. Vol.223, Iss.4-5. P.383–396. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2017.11.001>
4. Abdelaziz M.H., Abdelwahab S.F., Wan J., Cai W., Huixuan W., Jianjun C., Kumar K.D., Vasudevan A., Sadek A., Su Z., Wang S., Xu H. Alternatively activated macrophages; a double-edged sword in allergic asthma // J. Transl. Med. 2020. Vol.18. Article number: 58. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02251-w>
5. Wills-Karp M. Interleukin-13 in asthma pathogenesis // Curr. Allergy Asthma Rep. 2004. Vol.4. Iss.2. P.123–131. <https://doi.org/10.1007/s11882-004-0057-6>
6. Дугарова И.Д., Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. О роли цитокинов при бронхиальной астме // Пульмонология. 2009. Т.19, №4. С.96–102. EDN: KVFBJN. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2009-4-96-102>
7. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Трофимов В.И., Нёма М.А., Иванов В.А. Рецепторы к интерлейкину-4 и -13:

строение, функция и генетический полиморфизм // Пульмонология. 2010. Т.20, №3. С.113–119. EDN: MOTVVH. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2010-3-113-119>

8. Бахаев Д.В., Стенкова А.М., Иванова Ю.В., Щеголева О.В., Просекова Е.В., Рассказов В.А., Исаева М.П. Анализ полиморфизма генов интерлейкина-13 и системы детоксикации ксенобиотиков у детей с аллергопатологией // Тихоокеанский медицинский журнал. 2012. №1. С.63–65. EDN: TCCMEF.

9. Arora P., Ansari S. Role of various mediators in inflammation of asthmatic airways // *Asthma – Biological Evidences* [Internet] / Pereira C., editor. London: IntechOpen, 2019. URL: <https://www.intechopen.com/chapters/66708>. <https://doi.org/10.5772/intechopen.84357>

10. Jiang Z., Zhu L. Update on the role of alternatively activated macrophages in asthma // *J. Asthma Allergy*. 2016. Vol.9. P.101–107. <https://doi.org/10.2147/JAA.S104508>

11. Малышев И.Ю., Лямина С.В., Шимшелашвили Ш.Л., Вассерман Е.Н. Функциональные ответы альвеолярных макрофагов, сурфактантный белок D и заболевания легких // Пульмонология. 2011. Т.21, №3. С.101–107. EDN: NYFOCV. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-3-101-107>

12. Сарбаева Н.Н., Пономарева Ю.В., Милякова М.Н. Макрофаги. Разнообразие фенотипов и функций, взаимодействие с чужеродными материалами // *Гены и Клетки*. 2016. Т.11, №1. С.9–17. EDN: WCLIZL. <https://doi.org/10.23868/gc120550>

13. Schroder K., Hertzog P.J., Ravasi T., Hume D.A. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions // *J. Leukoc. Biol*. 2004. Vol.75, Iss.2. P.163–189. <https://doi.org/10.1189/jlb.0603252>

14. Gattoni A., Parlato A., Vangieri B., Bresciani M., Derna R. Interferon-gamma: biologic functions and HCV therapy (type I/II) (1 of 2 parts) // *Clin. Ter*. 2006. Vol.157, Iss.4. P.377–386.

15. Луцкий А.А., Жирков А.А., Лобзин Д.Ю., Рао М., Алексеева Л.А., Мейерер М., Лобзин Ю.В. Интерферон-γ: биологическая функция и значение для диагностики клеточного иммунного ответа // *Журнал инфектологии*. 2015. Т.7, №4. С.10–22. EDN: VTODCZ. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2015-7-4-10-22>

16. Gee K., Guzzo C., Che Mat N.F., Ma W., Kumar A. The IL-12 family of cytokines in infection, inflammation and autoimmune disorders // *Inflamm. Allergy Drug Targets*. 2009. Vol.8, Iss.1. P.40–52. <https://doi.org/10.2174/187152809787582507>

17. Hamza T., Barnett J.B., Li B. Interleukin 12 a key immunoregulatory cytokine in infection applications // *Int. J. Mol. Sci*. 2010. Vol.11, Iss.3. P.789–806. <https://doi.org/10.3390/ijms11030789>

18. Соодаева С.К. Свободнорадикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания // Пульмонология. 2012. Т.22, №1. С.5–10. EDN: OWLVFL. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-1-5-10>

19. Панасенко О.М., Горудко И.В., Соколов А.В. Хлорноватистая кислота как предшественник свободных радикалов в живых системах // *Успехи биологической химии*. 2013. №53. С.195–244. EDN: VAQSIL.

20. Соколов А.В., Костевич В.А., Горбунов Н.П., Григорьева Д.В., Горудко И.В., Васильев В.Б., Панасенко О.М. Связь между активной миелопероксидазой и хлорированным церулоплазмином в плазме крови пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // *Медицинская иммунология*. 2018. Т.20, №5. С.699–710. EDN: YLTKTR. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-5-699-710>

21. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2018 update). URL: www.ginasthma.org

22. Sylvester K.P., Clayton N., Cliff I., Hepple M., Kendrick A., Kirkby J., Miller M., Moore A., Rafferty G.F., O'Reilly L., Shakespeare J., Smith L., Watts T., Bucknall M., Butterfield K. ARTP statement on pulmonary function testing 2020 // *BMJ Open Respir. Res*. 2020. Vol.7, Iss.1. Article number: e000575. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2020-000575>

23. Перельман Ю.М., Наумов Д.Е., Приходько А.Г., Колосов В.П. Механизмы и проявления осмотической гиперреактивности дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2016. 240 с. ISBN: 978-5-8044-1627-1

24. Djukanovic R., Sterk P.J., Fahy J.V., Hargreave F.E. Standardised methodology of sputum induction and processing // *Eur. Respir. J*. 2002. Vol.20, Iss.37. P.1–2. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00000102>

25. Хейхоу Ф.Г. Дж., Кваглино Д. Гематологическая цитохимия: пер. с англ. / под ред. Н.С. Кисляк. М.: Медицина, 1983. 318 с.

26. Shuai K., Liu B. Regulation of JAK-STAT signalling in the immune system // *Nat. Rev. Immunol*. 2003. Vol.3, Iss.11. P.942–954. <https://doi.org/10.1038/nri1226>

27. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н. Экспрессия STAT6 в лимфоцитах периферической крови больных аллергической бронхиальной астмой // *Медицинская иммунология*. 2007. Т.9, №4-5. С.405–410. EDN: RRWKPX. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2007-4-5-405-410>

28. Usui T., Preiss J.C., Kanno Y., Yao Z.J., Bream J.H., O'Shea J. J., Strober W. T-bet regulates Th1 responses through essential effects on GATA-3 function rather than on IFNG gene acetylation and transcription // *J. Exp. Med*. 2006. Vol.203, Iss.3. P.755–766. <https://doi.org/10.1084/jem.20052165>

29. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Нёма М.А., Трофимов В.И. Экспрессия транскрипционного фактора GATA-3 в лимфоцитах периферической крови больных бронхиальной астмой // *Медицинская иммунология*. 2010. Т.12,

№1-2. С.21–28. EDN: PVLAKR. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2010-1-2-21-28>

30. Пирогов А.Б., Наумов Д.Е., Приходько А.Г., Перельман Ю.М. Th1, Th2 цитокины в реализации реакции дыхательных путей на острое холодовое воздействие у больных бронхиальной астмой // Бюллетень физиологии и патологии. дыхания. 2022. Вып.85. С.47–55. EDN: CMSDCL. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-85-47-55>

31. Sheppard F.R., Kelher M.R., Moore E.E., McLaughlin N.J.D., Banerjee A., Silliman C.C. Structural organization of the neutrophil NADPH oxidase: phosphorylation and translocation during priming and activation // J. Leukoc. Biol. 2005. Vol.78, Iss.5. P.1025–1042. <https://doi.org/10.1189/jlb.0804442>

32. Фрейдлин И.С. Система мононуклеарных фагоцитов. М.: Медицина, 1984. 272 с.

REFERENCES

1. Lyamina S.V., Shimshelashvili S.L., Kalish S.V., Malysheva E.V., Larionov N.P., Malyshev I.Yu. [Changes in phenotype and phenotypic flexibility of alveolar macrophages in inflammatory pulmonary diseases]. *Pulmonologiya* 2012; (6):83–89 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-6-83-89>

2. Nikonova A.A., Khaitov M.R., Khaitov R.M. [Characteristics and role of macrophages in pathogenesis of acute and chronic lung diseases]. *Medical Immunology (Russia)* 2017; 19(6):657–672 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-6-657-672>

3. Arora S., Dev K., Agarwal B., Das P., Ali Syed M. Macrophages: their role, activation and polarization in pulmonary diseases. *Immunobiology* 2018; 223(4-5):383–396. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2017.11.001>

4. Abdelaziz M.H., Abdelwahab S.F., Wan J., Cai W., Huixuan W., Jianjun C., Kumar K.D., Vasudevan A., Sadek A., Su Z., Wang S., Xu H. Alternatively activated macrophages; a double-edged sword in allergic asthma. *J. Transl. Med.* 2020; 18:58. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02251-w>

5. Wills-Karp M. Interleukin-13 in asthma pathogenesis. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2004; 4(2):123–131. <https://doi.org/10.1007/s11882-004-0057-6>

6. Dugarova I.D., Anaev E.Kh., Chuchalin A.G. [On the role of cytokines in bronchial asthma]. *Pul'monologiya* 2009; 19(4):96–102 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2009-4-96-102>

7. Mineev V.N., Sorokina L.N., Trofimov V.I., Nyoma M.A., Ivanov V.A. [Interleukin-4 and interleukin-13 receptors: structure, function and genetic polymorphism]. *Pulmonologiya* 2010; 20(3):113–119 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2010-3-113-119>

8. Bakhaev D.V., Stenkova A.M., Ivanova Yu.V., Schegoleva O.V., Prosekova E.V., Rasskazov V.A., Isaeva M.P. [Polymorphism of interleukin-13 genes and xenobiotic detoxification system in children with allergic pathology]. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal* 2012; (1):63–65. (in Russian).

9. Arora P., Ansari S. Role of various mediators in inflammation of asthmatic airways. In: Pereira C., editor. *Asthma – Biological Evidences* [Internet]. London: IntechOpen; 2019 [cited 2022 Oct 21]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/66708>. <https://doi.org/10.5772/intechopen.84357>

10. Jiang Z., Zhu L. Update on the role of alternatively activated macrophages in asthma. *J. Asthma Allergy* 2016; 9:101–107. <https://doi.org/10.2147/JAA.S104508>

11. Malyshev I.Yu., Lyamina S.V., Shimshelashvili S.L., Vasserman E.N. [Functions of alveolar macrophages and surfactant protein D in lung disease]. *Pulmonologiya* 2011; (3):101–107 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-3-101-107>

12. Sarbaeva N.N., Ponomareva J.V., Milyakova M.N. [Macrophages: diversity of phenotypes and functions, interaction with foreign materials]. *Genes & Cells* 2016; 11(1):9–17 (in Russian). <https://doi.org/10.23868/gc120550>

13. Schroder K., Hertzog P.J., Ravasi T., Hume D.A. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions. *J. Leukoc. Biol.* 2004; 75(2):163–189. <https://doi.org/10.1189/jlb.0603252>

14. Gattoni A., Parlato A., Vangieri B., Bresciani M., Derna R. Interferon-gamma: biologic functions and HCV therapy (type I/II) (1 of 2 parts). *Clin. Ter.* 2006; 157(4):377–386. PMID: 17051976.

15. Lutskii A.A., Zhirkov A.A., Lobzin D.Yu., Rao M., Alekseeva L.A., Maeurer M., Lobzin Yu.V. [Interferon- γ : biological function and application for study of cellular immune response]. *Journal Infectology* 2015; 7(4):10–22 (in Russian). <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2015-7-4-10-22>

16. Gee K., Guzzo C., Che Mat N.F., Ma W., Kumar A. The IL-12 family of cytokines in infection, inflammation and autoimmune disorders. *Inflamm. Allergy Drug Targets* 2009; 8(1):40–52. <https://doi.org/10.2174/187152809787582507>

17. Hamza T., Barnett J.B., Li B. Interleukin 12 a key immunoregulatory cytokine in infection applications. *Int. J. Mol. Sci.* 2010; 11(3):789–806. <https://doi.org/10.3390/ijms11030789>

18. Soodaeva S.K. [Free radical mechanisms of injury in respiratory disease]. *Pulmonologiya* 2012; (1):5–10 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-1-5-10>

19. Panasenko O.M., Gorudko I.V., Sokolov A.V. Hypochlorous acid as a precursor of free radicals in living systems. *Biochemistry (Mosk.)* 2013; 78(13):1466–1889. <https://doi.org/10.1134/S0006297913130075>

20. A.V. Sokolov, V.A. Kostevich, N.P. Gorbunov, D.V. Grigorieva, I.V. Gorudko, V.B. Vasilyev., O.M. Panasenko. [A

link between active myeloperoxidase and chlorinated ceruloplasmin in blood plasma of patients with cardiovascular diseases]. *Medical Immunology (Russia)* 2018; 20(5):699–710 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-5-699-710>

21. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2018 update). Available at: www.ginasthma.org

22. Sylvester K.P., Clayton N., Cliff I., Hepple M., Kendrick A., Kirkby J., Miller M., Moore A., Rafferty G.F., O'Reilly L., Shakespeare J., Smith L., Watts T., Bucknall M., Butterfield K. ARTP statement on pulmonary function testing 2020. *BMJ Open Respir. Res.* 2020; 7(1):e000575. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2020-000575>

23. Perelman J.M., Naumov D.E., Prikhodko A.G., Kolosov V.P. [Mechanisms and manifestations of osmotic airway hyperresponsiveness]. Vladivostok: Dal'nauka; 2016 (in Russian). ISBN: 978-5-8044-1627-1

24. Djukanovic R., Sterk P.J., Fahy J.V., Hargreave F.E. Standardised methodology of sputum induction and processing. *Eur. Respir. J.* 2002; 20(37):1s–2s. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.000001022>

25. Hayhoe F.G.J., Quaglini D. [Haematological cytochemistry]. Moscow: Meditsina; 1983 (in Russian).

26. Shuai K., Liu B. Regulation of JAK-STAT signalling in the immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 2003; 3(11):942–954. <https://doi.org/10.1038/nri1226>

27. Mineev V.N., Sorokina L.N. [STAT6 expression by peripheral blood lymphocytes in bronchial asthma]. *Medical Immunology (Russia)* 2007; 9(4–5):405–410 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2007-4-5-405-410>

28. Usui T., Preiss J.C., Kanno Y., Yao Z.J., Bream J.H., O'Shea J. J., Strober W. T-bet regulates Th1 responses through essential effects on GATA-3 function rather than on IFNG gene acetylation and transcription. *J. Exp. Med.* 2006; 203(3):755–766. <https://doi.org/10.1084/jem.20052165>

29. Mineev V.N., Sorokina L.N., Nyoma M.A., Trofimov V.I. [GATA-3 expression in peripheral blood lymphocytes of patients with bronchial asthma]. *Medical Immunology (Russia)* 2010; 12(1-2):21–28 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2010-1-2-21-28>

30. Pirogov A.B., Naumov D.E., Prikhodko A.G., Perelman J.M. [Th1, Th2 cytokines in airway response to acute cold exposure in patients with bronchial asthma]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (85):47–55 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-85-47-55>

31. Sheppard F.R., Kelher M.R., Moore E.E., McLaughlin N.J.D., Banerjee A., Silliman C.C. Structural organization of the neutrophil NADPH oxidase: phosphorylation and translocation during priming and activation. *J. Leukoc. Biol.* 2005; 78(5):1025–1042. <https://doi.org/10.1189/jlb.0804442>

32. Freidlin I.S. [Mononuclear phagocyte system]. Moscow: Meditsina; 1984 (in Russian).

Информация об авторах:

Author information:

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

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

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

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

Поступила 14.02.2023
Принята к печати 03.03.2023

Received February 14, 2023
Accepted March 03, 2023

УДК 616.211:547.963.1:616-008.6:616.248

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-52-61

ПРОФИЛЬ ЭКСПРЕССИИ МУЦИНОВ MUC5AC И MUC5B У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ НА ФОНЕ ХОЛОДОВОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Д.Е.Наумов

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Холодовая гиперреактивность дыхательных путей (ХГДП) – распространенное состояние у больных бронхиальной астмой (БА), ухудшающее течение заболевания и качество жизни пациентов. MUC5AC и MUC5B – основные секретируемые муцины в респираторном тракте, принимающие участие в обеспечении нормального мукоцилиарного клиренса, но также способные провоцировать развитие патологических изменений в случае дисрегуляции оптимального баланса их продукции. **Цель.** Установить особенности экспрессии муцинов MUC5AC и MUC5B в динамике на фоне экспериментального охлаждения у больных БА в зависимости от статуса ХГДП. **Материалы и методы.** В исследование было включено 98 человек, в том числе 26 больных хроническим необструктивным бронхитом вне обострения (контрольная группа) и 72 больных БА. Экспрессию MUC5AC, MUC5B и TRPM8 определяли в верхних дыхательных путях методом количественной ПЦР с обратной транскрипцией. Продукцию MUC5AC и MUC5B также определяли в мокроте методом ИФА. Всем больным проводили бронхопровокационную пробу с изокапнической гипервентиляцией холодным воздухом для выявления ХГДП, а также аналогичную назальную пробу для оценки эффекта охлаждения на экспрессию изучаемых генов. **Результаты.** Больные БА отличались увеличенной в 4,22 раза экспрессией MUC5AC ($p=0,02$) в назальном эпителии по сравнению с лицами контрольной группы. ХГДП была ассоциирована с исходной апрегуляцией MUC5AC в 7,33 раза ($p=0,008$), а также с дальнейшим нарастанием экспрессии MUC5AC, но снижением MUC5B в ответ на охлаждение, чего не отмечалось у больных БА без ХГДП. Базальная экспрессия TRPM8 была взаимосвязана с исходным уровнем MUC5AC ($p=0,41$, $p=0,04$), MUC5B ($p=0,55$, $p<0,001$) и количеством отделяемой мокроты после холодовой бронхопровокационной пробы. **Заключение.** Больные БА с ХГДП демонстрируют более выраженный дисбаланс в продукции муцинов, усугубляющийся на фоне холодового воздействия. Это, в свою очередь, может приводить к ряду патологических нарушений, ассоциированных с более тяжелым течением заболевания.

Ключевые слова: бронхиальная астма, холодовая гиперреактивность дыхательных путей, охлаждение, экспрессия, секреция, муцины, MUC5AC, MUC5B, TRPM8.

PROFILE OF MUC5AC AND MUC5B MUCINS EXPRESSION IN ASTHMA PATIENTS UNDER COLD EXPOSURE

D.E.Naumov

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

SUMMARY. Introduction. Cold airway hyperresponsiveness (CAH) is a common condition in patients with asthma, which worsens the clinical course of the disease and the patients' quality of life. MUC5AC and MUC5B are the main secreted mucins in the respiratory tract, which are involved in normal mucociliary clearance, but also capable of provoking the development of pathological changes in case of dysregulation of their balanced production. **Aim.** The aim of this study was to determine the dynamics of MUC5AC and MUC5B expression during experimental cooling in patients with asthma depending on the status of CAH. **Materials and methods.** The study enrolled 98 subjects including 26 patients with

Контактная информация

Денис Евгеньевич Наумов, канд. мед. наук, зав. лабораторией, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: denn1985@bk.ru

Correspondence should be addressed to

Denis E. Naumov, PhD (Med.), Head of Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: denn1985@bk.ru

Для цитирования:

Наумов Д.Е. Профиль экспрессии муцинов MUC5AC и MUC5B у больных бронхиальной астмой на фоне холодового воздействия // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.87. С.52–61. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-52-61

For citation:

Naumov D.E. Profile of MUC5AC and MUC5B mucins expression in asthma patients under cold exposure. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniá* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (87):52–61 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-52-61

chronic non-obstructive bronchitis without exacerbation (control group) and 72 patients with asthma. The expression of *MUC5AC*, *MUC5B* and *TRPM8* was determined in the upper respiratory tract by quantitative reverse transcription PCR. The production of *MUC5AC* and *MUC5B* was also measured in sputum by ELISA. All patients underwent a bronchoprovocation test with isocapnic cold air hyperventilation to detect CAH, and a similar nasal challenge was performed to assess the effect of cooling on the expression of the studied genes. **Results.** Patients with asthma had 4.22-fold increase in the expression of *MUC5AC* ($p=0.02$) in the nasal epithelium as compared with the control group. CAH was associated with an initial 7.33-fold upregulation of *MUC5AC* ($p=0.008$) as well as with further increase in *MUC5AC* expression but a decrease in *MUC5B* in response to cooling, which was not observed in asthma patients without CAH. Basal *TRPM8* expression was associated with baseline level of *MUC5AC* ($p=0.41$, $p=0.04$), *MUC5B* ($p=0.55$, $p<0.001$) and amount of sputum produced after the cold bronchoprovocation. **Conclusion.** Asthma patients with CAH demonstrate a more pronounced imbalance in the production of mucins, which is aggravated by cold exposure. This, in turn, can lead to a number of pathological disorders associated with a more severe course of the disease.

Key words: asthma, cold-induced airway hyperresponsiveness, cooling, expression secretion, mucins, *MUC5AC*, *MUC5B*, *TRPM8*.

Мукоцилиарный клиренс – один из важнейших механизмов, обеспечивающих неспецифическую защиту дыхательных путей. Слизь, продуцируемая подслизистыми железами и бокаловидными клетками в нормальных условиях, служит ловушкой для попавших в дыхательные пути инородных частиц и микроорганизмов и защищает эпителиальную выстилку бронхов от патогенных воздействий. В то же время, согласованная двигательная активность ресничек на цилиарных клетках способствует элиминации секрета и очищению дыхательных путей, таким образом, предотвращая их обструкцию. Муцины – высокомолекулярные гликозилированные белки, представляющие основной компонент слизи. В настоящее время насчитывается около 20 различных представителей муцинов, которые подразделяются на секретируемые и связанные с клеточной мембраной. Среди секретируемых муцинов, в свою очередь, выделяют полимерные и не полимерные. В дыхательных путях секретируются *MUC5AC* и две гликоформы *MUC5B* – с низким и высоким зарядом. Наряду с *MUC5AC* и *MUC5B*, также определяется *MUC2*, но в гораздо меньших количествах. *MUC5B* секретируется в основном подслизистыми железами, а *MUC5AC* – бокаловидными клетками. Среди мембраносвязанных муцинов определяются *MUC1*, *MUC4* и *MUC16* [1, 2].

Поверхность эпителия дыхательных путей покрыта текучей перилиарной жидкостью, обеспечивающей подвижность ресничек эпителия, и более вязким слизистым слоем муцинов, выполняющим барьерную функцию. В норме осмотическое давление перилиарной жидкости превышает давление вышележащего слизистого слоя, что позволяет ей сохранять гидратированное состояние. При патологии, увеличение концентрации секретируемых муцинов приводит к нарушению данного осмотического баланса, жидкость перемещается из перилиарного пространства в слизистый слой из-за чего высота перилиарного слоя уменьшается и нарушается нормальная работа цилиарного аппарата [3].

Известно, что развитие нарушений мукоцилиарного клиренса характерно для больных бронхиальной аст-

мой (БА) даже с легким течением заболевания. Наблюдения указывают, что гиперсекреция сопровождается обострениями, снижением контроля БА и качества жизни, а также полипозным риносинуситом [4]. Неблагоприятный эффект высокой секреции слизи также был выявлен при хронической обструктивной болезни легких. Высокая концентрация *MUC5AC* в мокроте являлась предиктором частых обострений заболевания, а также была ассоциирована со снижением показателей объема форсированного выдоха за 1-ю сек. ($ОФВ_1$), соотношения $ОФВ_1$ к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), средней объемной скорости в диапазоне 25-75% ФЖЕЛ ($СОС_{25-75}$) и оценочного теста САТ (COPD assessment test) [5].

Вдыхание охлажденного воздуха является известным триггером, провоцирующим появление симптомов, снижение контроля и обострения заболевания у больных БА [6–8]. Ранее была установлена важная роль рецепторов *TRPM8* в качестве сигнальных посредников индукции экспрессии *MUC5AC* при охлаждении [9]. Несмотря на это, работы, посвященные изучению эффектов охлаждения на продукцию муцинов, в особенности при БА, немногочисленны. Целью настоящего исследования было установить особенности экспрессии муцинов *MUC5AC* и *MUC5B* в динамике на фоне охлаждения у больных БА в зависимости от статуса холодовой гиперреактивности дыхательных путей (ХГДП).

Материалы и методы исследования

Исследования проводили в соответствии с 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 Федерального государственного бюджетного научного учреждения

«Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания».

В исследование были включены 98 человек, в том числе 26 больных хроническим необструктивным бронхитом (ХНБ) вне обострения (контрольная группа) и 72 больных БА, среди которых преобладали лица со смешанной формой и средней тяжестью течения заболевания (43%). Сравнительная клинико-функциональная характеристика обследованного контингента представлена в таблице 1. Всем обследованным была выполнена спирометрия форсированного выдоха с определением величин ФЖЕЛ, ОФВ₁, индекса Тиффно (ИТ), пиковой объемной скорости

(ПОС), максимальной объемной скорости выдоха на уровне 50 и 75% ФЖЕЛ (МОС₅₀ и МОС₇₅, соответственно), а также СОС₂₅₋₇₅. С целью определения наличия ХГДП выполняли бронхопровокационную пробу с 3-минутной изокапнической (5% СО₂) гипервентиляцией холодным (-20°C) воздухом (ИГХВ) через рот. При этом рассчитывали отношение изменения ОФВ₁ в ответ на пробу к исходному значению (ΔОФВ_{1x}) и в случае снижения ОФВ₁ на 10% и более диагностировали ХГДП. Кроме этого, проводили экспериментальное охлаждение слизистой оболочки носа, выполняя ИГХВ через назальную маску.

Таблица 1

Клинико-функциональная характеристика обследованного контингента

Показатель	Больные БА	Больные ХНБ	Значимость различий (p)
Возраст, лет	39,9±1,48	36,3±2,52	0,20
Мужской пол, %	34,7	50,0	0,17
Индекс курения, пачка-лет	0,0 (0,0; 4,5)	0,0 (0,0; 0,0)	0,20
Индекс курения ≥10 пачка-лет, %	15,3	7,7	0,33
ФЖЕЛ, % долж.	102,0 (92,0; 117,0)	112,0 (100,0; 118,0)	0,10
ОФВ ₁ , % долж.	95,5 (83,4; 105,5)	101,5 (94,0; 115,0)	0,006
ИТ, %	93,0 (85,5; 99,0)	97,5 (93,0; 103,0)	0,01
ПОС, % долж.	98,8 (80,2; 109,5)	102,0 (91,0; 111,0)	0,24
МОС ₅₀ , % долж.	69,1 (55,0; 84,5)	86,0 (77,0; 100,0)	0,002
МОС ₇₅ , % долж.	58,5 (39,0; 74,0)	80,0 (59,0; 92,0)	0,001
СОС ₂₅₋₇₅ , % долж.	69,3 (51,4; 85,5)	88,0 (74,0; 94,0)	0,003
ХГДП, %	44,4	0,0	0,001
ΔОФВ _{1x} , %	-7,3 (-12,9; -2,8)	-3,0 (-4,4; 2,0)	<0,001

С целью получения образцов эпителия верхних дыхательных путей обследуемым дважды проводили браш-биопсию слизистой оболочки нижней носовой раковины: исходно и через 15 мин. после 3-минутной ИГХВ через назальную маску. Образцы помещали в RL-буфер и замораживали при -80°C.

Сбор мокроты выполняли дважды: за день до проведения пробы с ИГХВ и непосредственно после проведения данной пробы. Исходно отделение мокроты индуцировали путем последовательной ингаляции 3% и 4% раствора хлорида натрия через небулайзер с сеансами по 7 мин. После пробы с ИГХВ мокроту собирали без дополнительной стимуляции гипертоническим раствором. Полученные образцы взвешивали, добавляли 4-х кратное количество 0,1% дитиотреитола (ДТТ) и выдерживали в течение 15 мин. при 4°C. После окончания инкубации образец фильтровали через нейлоновый фильтр с диаметром пор 45

мкм и центрифугировали для выделения клеточного осадка, который в дальнейшем ресуспендировали в RL-буфере и замораживали при -80°C. Супернатант мокроты отбирали в отдельные пробирки и также хранили при -80°C до момента проведения анализа.

Экспрессию *MUC5AC*, *MUC5B*, *TRPM8* и *B2M* определяли методом двухшаговой количественной ПЦР с обратной транскрипцией, используя наборы реагентов производства ООО «Синтол» (Россия). Амплификацию выполняли на аппарате ДТ-96 (ООО «ДНК-технология», Россия). Последовательности праймеров и зондов для оценки экспрессии каждого гена, указаны в таблице 2.

Смесь для ПЦР *MUC5AC* и *MUC5B* включала в себя: кДНК-матрица – 100 нг, 1х ПЦР-буфер, MgCl₂ – 2,5 мМ, dNTP 0,25 мМ, праймеры – по 0,15 мкМ, Taq-Man зонды – по 0,1 мкМ каждого, Hot Start Taq-полимераза, ингибированная антителами – 1 ЕД, вода – до

25 мкл. Амплификацию проводили в режиме: предварительная денатурация – 95°C/1,5 мин., 40 циклов – денатурация 92°C/5 сек., отжиг при 65°C/10 сек., элонгация 72°C/10 сек. Смесь для ПЦР *TRPM8* включала в себя: кДНК-матрица – 100 нг, 1х ПЦР-буфер, содержащий EvaGreen, MgCl₂ – 2,5 mM, dNTP 0,25 mM, праймеры – по 0,2 мкМ каждого, Hot Start Taq-полимераза, ингибированная антителами – 1 ЕД, вода – до 25 мкл. Амплификацию проводили в режиме: предварительная денатурация – 95°C/1,5 мин., 40 циклов – денатурация 92°C/5 сек., отжиг при 65°C/10 сек., элонгация 72°C/10 сек. Смесь для ПЦР *B2M* включала в себя: кДНК-мат-

рица – 100 нг, 1х ПЦР-буфер с EvaGreen, MgCl₂ – 2,0 mM, dNTP 0,25 mM, праймеры – по 0,2 мкМ каждого, Hot Start Taq-полимераза, ингибированная антителами – 1 ЕД, вода – до 25 мкл. Амплификацию проводили в режиме: предварительная денатурация – 95°C/1,5 мин., 40 циклов – денатурация 92°C/5 сек., отжиг при 62°C/10 сек., элонгация 72°C/10 сек. Амплификацию образцов для каждого гена выполняли в трехкратных повторях, из трех полученных значений пороговых циклов вычисляли среднее арифметическое для каждого случая.

Таблица 2

Последовательности праймеров и зондов

Ген	Тип олигонуклеотида	Нуклеотидная последовательность
<i>MUC5AC</i>	праймер прямой	5'-ACAGCTCTTCCATGTA CTCTCGCTC-3'
	праймер обратный	5'-TCGGTGCAGTGCAGGGTCA-3'
	зонд	5'-VIC-CCGCAGCTCCTGGCAGCACTGGC-BHQ2-3'
<i>MUC5B</i>	праймер прямой	5'-GCCACCTGCAACTCTAGGAAC-3'
	праймер обратный	5'-CACGCAGATGCCCATGTGT-3'
	зонд	5'-FAM-CAGAAGCAGCCCTCCGCCATCCCCTCC-BHQ1-3'
<i>TRPM8</i>	праймер прямой	5'-CATGGAGTCTTCTGTCTGCTGTTTC-3'
	праймер обратный	5'-GTGTCGTTGGCTTTTGTGTTGAT-3'
<i>B2M</i>	праймер прямой	5'-GGAGGCTATCCAGCGTACTC-3'
	праймер обратный	5'-CTCTCTCCATTCTTCAGTAAGTCAAC-3'

Анализ муцинов на уровне белка в супернатанте мокроты выполняли наборами для иммуноферментного анализа SEA756Hu (*MUC5AC*), SEA684Hu (*MUC5B*) производства Cloud-Clone Corp. (КНР) согласно протоколу производителя. При анализе результатов учитывали фактор разведения.

Статистические расчеты выполняли в программном пакете Statistica 12.0 (StatSoft, Inc., США). Для анализа экспрессии мРНК использовали программное обеспечение REST 2009 V2.0.13 (Qiagen GmbH, 2009). Все данные представлены в формате $M \pm m$ – среднее арифметическое и стандартная ошибка среднего, либо $Me (Q_1; Q_3)$ – медиана и межквартильный интервал. Оценку значимости межгрупповых различий для количественных переменных выполняли с помощью *t* критерия или критерия У Манна-Уитни, в зависимости от нормальности распределения переменных. Поиск взаимосвязи между количественными переменными проводили с использованием рангового корреляционного анализа Спирмена. Ассоциации для качественных переменных оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. В качестве критического уровня значимости принимали значение 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Исходная экспрессия *MUC5AC* и *MUC5B* была взаимосвязана как в назальном эпителии ($\rho=0,47$, $p<0,001$), так и в мокроте ($\rho=0,83$, $p<0,001$). Тем не менее, корреляций между уровнями экспрессии муцинов в верхних и нижних дыхательных путях найдено не было. Больные БА отличались увеличенной в 4,22 раза экспрессией *MUC5AC* ($p=0,02$) в назальном эпителии по сравнению с лицами контрольной группы. В клеточном осадке мокроты экспрессия *MUC5AC* также была несколько увеличена при БА (в 1,48 раза), однако различия были незначимы. На этом фоне транскрипция *MUC5B* практически не отличалась между больными БА и лицами с ХНБ как в верхних, так и в нижних дыхательных путях. Среди больных БА повышенная экспрессия *MUC5AC* в образцах браш-биопсии была более характерна для лиц со средней тяжестью (увеличение в 4,58 раза, $p=0,04$) по сравнению с теми, кто имел легкую форму заболевания. При этом уровень мРНК *MUC5B* значимо не отличался (увеличение в 1,25 раза у больных БА средней тяжести). В целом у больных БА экспериментальное охлаждение приводило к увеличению экспрессии *MUC5AC* в 1,23 раза,

MUC5B в 1,1 раза, тогда как у лиц контрольной группы происходило более заметное, но также незначимое увеличение экспрессии данных муцинов (*MUC5AC* – в 1,94 раза, *MUC5B* – в 2,59 раза). В результате после назальной пробы с ИГХВ у больных БА экспрессия *MUC5AC* оставалась увеличенной в 2,0 раза, а экспрессия *MUC5B*, напротив, оказывалась сниженной в 1,8 раза по сравнению с лицами контрольной группы. Согласованная динамика *MUC5AC* и *MUC5B* на охлаждение прослеживалась лишь в общей группе ($\rho=0,39$, $p=0,02$), но отсутствовала при отдельном анализе среди больных БА или ХНБ. Отмечено, что чем выше была исходная экспрессия *MUC5AC*, тем сильнее снижался уровень *MUC5B* в ответ на холодовое воздействие. Данная особенность проявлялась у больных БА ($\rho=-0,51$, $p=0,008$), однако была нехарактерна для лиц с ХНБ ($\rho=0,31$, $p=0,33$). При этом аналогичной взаимосвязи между исходной экспрессией *MUC5B* и динамикой *MUC5AC* на охлаждение не прослеживалось.

В ходе анализа была выявлена существенно более высокая экспрессия *MUC5AC* у больных БА с ХГДП (увеличение в 7,33 раза, $p=0,008$) по сравнению с теми пациентами, у которых явлений ХГДП не отмечалось. Уровень *MUC5B* также был увеличен при ХГДП (в 2,43 раза), однако различия не достигали статистической значимости ($p=0,2$). Исходная экспрессия *MUC5AC* была обратно взаимосвязана только с $\Delta\text{ОФВ}_{1x}$ ($\rho=-0,34$, $p=0,04$), тогда как после холодовой стимуляции степень экспрессии гена данного муцина отрицательно коррелировала со всеми производными спирометрическими параметрами, отражающими изменение бронхиальной проходимости в ответ на пробу с ИГХВ (ОФВ_{1x} – $\rho=-0,43$, $p=0,02$; ИТ_x – $\rho=-0,46$, $p=0,01$; ПОС_x – $\rho=-0,36$, $p=0,04$; МОС_{50x} – $\rho=-0,40$, $p=0,03$; МОС_{75x} – $\rho=-0,50$, $p=0,005$; СОС_{25-75x} – $\rho=-0,50$, $p=0,005$).

Статус ХГДП заметно влиял на динамику экспрессии муцинов в назальном эпителии: тогда как у больных БА без ХГДП охлаждение сопровождалось увеличением *MUC5B* в 2,0 раза ($p=0,28$) и не влияло на *MUC5AC*, у пациентов с ХГДП *MUC5B*, напротив, снижался в 3,18 раза ($p=0,12$), а *MUC5AC* увеличивался в 1,57 раза. При анализе направленности изменений экспрессии как качественного признака было установлено, что прирост экспрессии *MUC5AC* отмечался у 63,6% больных с ХГДП и у 40% пациентов без ХГДП ($p=0,23$), а муцин *MUC5B* увеличивался у 65% больных без ХГДП и лишь у 30% лиц с ХГДП ($p=0,07$). Таким образом, у больных с ХГДП после охлаждения уровень транскриптов *MUC5AC* был в 9,86 раз выше ($p=0,008$), а экспрессия *MUC5B* была снижена в 3,19 раз ($p=0,06$) по сравнению с пациентами без ХГДП.

Концентрации *MUC5AC* и *MUC5B* в мокроте, определенные методом ИФА, коррелировали между собой ($\rho=0,48$, $p<0,001$), но не были взаимосвязаны с уровнями экспрессии соответствующих генов на уровне мРНК. У больных БА по сравнению с контрольной группой отмечались более высокие значения ис-

следованных муцинов, хотя статистически значимые различия были обнаружены только для *MUC5B* (*MUC5AC* 166,9 [146,8; 389,1] пг/мл против 150,9 [146,9; 195,7] пг/мл, $p=0,72$; *MUC5B* 3,6 [2,0; 5,8] пг/мл против 2,5 [1,6; 3,4] пг/мл, $p=0,02$). *MUC5AC* обратно коррелировал с некоторыми показателями функции внешнего дыхания при БА (с ОФВ_1 $\rho=-0,30$, $p=0,02$; с ПОС $\rho=-0,25$, $p=0,05$). В ответ на пробу с ИГХВ у больных БА и лиц контрольной группы не было обнаружено существенных различий в изменении концентрации *MUC5AC* (0,0 [-27,7; 50,0]% против 7,9 [-2,7; 47,5]%, $p=0,60$), однако отмечались особенности в динамике *MUC5B*. Так, при БА в большей степени было характерно снижение данного муцина, а для лиц контрольной группы – его прирост на фоне охлаждения (-13,6 [-41,6; 32,4]% против 24,1 [-0,5; 68,8]%, $p=0,04$).

Наличие ХГДП исходно сопровождалось некоторым увеличением уровней *MUC5AC* (198,1 [146,8; 727,3] пг/мл против 163,1 [146,8; 318,2] пг/мл, $p=0,55$) и *MUC5B* (4,1 [2,2; 7,7] пг/мл против 3,0 [1,9; 4,8] пг/мл, $p=0,07$). При этом достоверной динамики в ответ на охлаждение зафиксировано не было как среди больных с ХГДП (*MUC5AC* 166,5 [148,7; 256,7] пг/мл, динамика 0,0 [-55,7; 27,2]%; *MUC5B* 3,7 [4,8; 5,9] пг/мл, динамика -11,3 [-42,5; 136,0]%), так и среди пациентов без ХГДП (*MUC5AC* 183,1 [146,9; 225,5] пг/мл, динамика 0,0 [-0,6; 52,8]%; *MUC5B* 3,0 [2,0; 4,5] пг/мл, динамика -15,1 [-40,6; 10,9]%).

Экспрессия *TRPM8* в назальном эпителии была в 1,54 раза выше у больных БА по сравнению с лицами контрольной группы, хотя различие не было статистически значимым. Транскрипция *TRPM8* прямо коррелировала с индексом курения ($\rho=0,33$, $p=0,05$), а также была взаимосвязана с экспрессией *MUC5AC* ($\rho=0,41$, $p=0,04$) и *MUC5B* ($\rho=0,55$, $p<0,001$) на уровне мРНК в эпителиальных клетках, но не мРНК или белка в мокроте. Несмотря на это, была выявлена значимая корреляция между исходным уровнем *TRPM8* и количеством мокроты, полученным после пробы с ИГХВ ($\rho=0,47$, $p=0,02$). Экспериментальное охлаждение не оказывало достоверного влияния на экспрессию *TRPM8*, хотя в группе больных БА отмечалось некоторое ее снижение (в 1,66 раза, $p=0,19$). Среди больных БА наличие ХГДП было ассоциировано со значимой апрегуляцией *TRPM8* (в 3,54 раза, $p=0,02$). Кроме этого, его исходная экспрессия коррелировала с изменением бронхиальной проходимости в ответ на пробу с ИГХВ (ФЖЕЛ_x $\rho=-0,36$, $p=0,04$; ОФВ_{1x} $\rho=-0,37$, $p=0,03$; ПОС_x $\rho=-0,43$, $p=0,01$; МОС_{50x} $\rho=-0,35$, $p=0,04$; СОС_{25-75x} $\rho=-0,38$, $p=0,03$).

Таким образом, в проведенном исследовании было установлено преобладание экспрессии *MUC5AC* при БА, в особенности, при увеличении степени тяжести заболевания. На сегодняшний день известно, что секреция *MUC5B* действительно преобладает в дыхательных путях здоровых лиц, тогда как при БА в большей

степени продуцируется MUC5AC. Относительно высокие уровни MUC5B у больных БА, по-видимому, все же могут отмечаться при неаллергической форме заболевания, которая сопровождается сниженным числом эозинофилов в мокроте. Было также продемонстрировано, что Th2 (эозинофильный) тип воспаления характеризуется более высоким соотношением MUC5AC/MUC5B [10]. Данное обстоятельство обусловлено ингибирующим эффектом MUC5B на эозинофилы. Показано, что белок Siglec F, экспрессированный на эозинофилах, способен связываться с MUC5B и индуцировать апоптоз клеток. Мыши, нокаутные по *Muc5b*, демонстрировали выраженное эозинофильное воспаление в ответ на введение IL-13 [11]. Необходимо отметить, что среди обследованных пациентов эозинофилия мокроты отмечалась в 60% случаев, что согласуется с полученными данными об экспрессии муцинов. Аналогичные результаты были получены и другими исследователями. Так, K.G. Welsh et al. [12] было установлено преобладание MUC5AC в мокроте больных БА по сравнению со здоровыми лицами, при этом обострение сопровождалось еще большим увеличением секреции данного муцина. Продукция MUC5B, напротив, была снижена при БА, в особенности у больных с обострениями. Дополнительно, были обнаружены особенности в распределении гликоформ MUC5B: тогда как у большинства здоровых лиц были равномерно представлены гликоформы с высоким и низким зарядом, у большинства больных со стабильной БА обнаруживалась только гликоформа с высоким зарядом. Гликоформа с низким зарядом изолированно присутствовала только у лиц с обострением заболевания в 1/3 случаев [12]. T. Tajiri et al. [13] также выявили увеличение секреции MUC5AC и увеличенное соотношение MUC5AC/MUC5B у больных БА по сравнению со здоровыми людьми. MUC5AC имел прямую корреляцию с NO в выдыхаемом воздухе, эозинофилами мокроты и чувствительностью дыхательных путей, а MUC5B демонстрировал положительную взаимосвязь с чувствительностью, но отрицательную – с реактивностью дыхательных путей на метахолин [13].

Важнейшим результатом стала обнаруженная ассоциация повышенной экспрессии MUC5AC с ХГДП, а также ее взаимосвязь со степенью снижения бронхиальной проходимости в ответ на охлаждение. Этот факт согласуется с данными, указывающими, что MUC5AC может быть вовлечен в формирование бронхиальной гиперреактивности, характерной для БА. В частности, нокаут *Muc5ac*, несмотря на присутствие аллергического воспаления, предотвращал развитие гиперреактивности дыхательных путей на метахолин у мышей, сенсibilизированных овальбумином или экстрактом грибов рода *Aspergillus*. Кроме того, отсутствие экспрессии *Muc5ac* сопровождалось существенным снижением степени бронхиальной обструкции [14]. Тем не менее, в ранее проведенном исследовании

Э.В. Некрасов и соавт. [15] не выявили корреляции уровня MUC5AC в назальной лаважной жидкости с реакцией на ИГХВ, но обнаружили аналогичную взаимосвязь с содержанием MUC5B.

Наличие ХГДП было не только связано с исходно повышенной экспрессией MUC5AC, но и оказывало эффект на транскрипцию муцинов на фоне охлаждения, при этом экспрессия MUC5AC возрастала, а MUC5B – снижалась. Различная роль муцинов в мукоцилиарном транспорте была раскрыта в исследовании D. Song et al. *In vitro* на клеточных культурах авторы установили, что отсутствие MUC5B приводит к выраженному снижению скорости мукоцилиарного транспорта. При этом в клетках с нокаутом MUC5AC скорость транспорта хотя и сохранялась, отмечалась его пространственная дискоординация. Экзогенное добавление отсутствующего муцина в культуру восстанавливало нормальный мукоцилиарный клиренс тестовых частиц [16]. Полученные данные подтверждаются и экспериментальными данными на лабораторных животных. Нокаут *Muc5b* у мышей приводил к снижению роста и выживаемости особей. При этом у животных отмечалось заметное нарушение мукоцилиарного клиренса, несмотря на нормальную работу цилиарных клеток, гипоксемия за счет обструкции верхних дыхательных путей. В нижних дыхательных путях отмечалось накопление инородных частиц, воспалительная инфильтрация, возрастала бактериальная обсемененность, в основном за счет стрепто- и стафилококков, в том числе *S. aureus*. На этом фоне происходило нарушение функции макрофагов со снижением способности клеток к фагоцитозу. При этом нокаут *Muc5ac* не сопровождался столь выраженными нарушениями [17]. В то же время, для MUC5AC была выявлена важная роль в защите от вирусов и различных повреждений. Нокаут соответствующего гена у мышей сопровождался повышенной восприимчивостью к повреждающему действию блеомицина, прежде всего в аспекте развития воспаления и фиброза. Кроме этого, отсутствие MUC5AC приводило к более существенным патологическим изменениям при заражении респираторно-синцитиальным вирусом и ингаляции озона [18]. В другом эксперименте, мыши, гиперэкспрессирующие *Muc5ac*, отличались сниженной восприимчивостью к вирусам гриппа, поскольку данный муцин содержит $\alpha 2,3$ -сиаловые кислоты, которые способны селективно связывать вирус. Повышенная экспрессия MUC5AC также сопровождалась снижением числа нейтрофилов в бронхоальвеолярном лаваже на фоне инфицирования [19]. Таким образом, основываясь на наблюдаемых изменениях в экспрессии муцинов, действие холодного воздуха может приводить к нарушению мукоцилиарного клиренса при одновременном нарастании бронхиального воспаления и явлений гиперреактивности дыхательных путей.

Анализ концентраций муцинов в мокроте не подтвердил найденных особенностей экспрессии мРНК у

больных с ХГДП. Вместо этого было обнаружено, что у больных БА исходная продукция MUC5B значимо увеличена. Достоверность данных результатов необходимо рассматривать с определенной долей настороженности, что вызвано сомнительной точностью ИФА при анализе муцинов мокроты. Так, известными проблемами метода является наличие большого количества побочных белков, препятствующих связыванию молекул муцинов с антителами. Кроме того, сами антитела не всегда способны эффективно распознавать соответствующие эпитопы, вследствие чего некоторые исследователи практикуют предварительную очистку муцинов перед анализом и рекомендуют использовать для анализа метод Вестерн блоттинга [20].

Настоящее исследование подтвердило полученные прежде результаты, указывающие на апрегуляцию гена холодовых рецепторов *TRPM8* в назальном эпителии больных БА с ХГДП [21]. Уровень *TRPM8* также был прямо связан с экспрессией *MUC5AC* и *MUC5B*, что может указывать на определенную роль рецепторов *TRPM8* в гиперсекреции при БА. Указанные корреляции не удалось обнаружить после ИГХВ, что, вероятно, свидетельствует о наличии дополнительных факторов, оказывающих влияние на продукцию *MUC5AC* и *MUC5B* при охлаждении дыхательных путей у обследованных пациентов. Тем не менее, была найдена прямая взаимосвязь экспрессии *TRPM8* с объемом мокроты, спонтанно отделяемой после пробы с ИГХВ.

Выводы

Полученные результаты свидетельствуют о высокой экспрессии *MUC5AC* у больных БА, в особенности среди тех, кто страдает ХГДП. Было впервые показано, что ХГДП также ассоциирована с особенностями в динамике экспрессии секретируемых муцинов в ответ на

охлаждение, при этом отмечается дальнейшая апрегуляция *MUC5AC* и снижение уровня *MUC5B*, который у больных БА исходно не демонстрировал различий с контрольной группой. Учитывая критическую значимость секреции *MUC5B* для нормального мукоцилиарного клиренса, можно предполагать важную роль холодового фактора в формировании мукоцилиарной недостаточности у предрасположенных лиц. Вместе с тем, повышенная продукция *MUC5AC* будет способствовать персистенции аллергического воспаления и нарастанию гиперреактивности дыхательных путей. Известно, что холод-индуцированный секреторный ответ может быть опосредован рецепторами *TRPM8*, что нашло косвенные подтверждения в настоящем исследовании. Была верифицирована ассоциация ХГДП с повышенной экспрессией *TRPM8*, а также установлена взаимосвязь экспрессии *TRPM8* с *MUC5AC*, *MUC5B* и количеством мокроты, спонтанно отделяемой в ответ на экспериментальное охлаждение дыхательных путей. Таким образом, *TRPM8* может рассматриваться как перспективная мишень для коррекции не только ХГДП, но и гиперсекреции при БА, в том числе, возникающей на фоне охлаждения.

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest

The author declares no conflict of interest.

Источники финансирования

Исследование выполнено при поддержке РФФИ (проект №17-54-53162)

Funding Sources

This study was supported by RFBR (project №17-54-53162)

ЛИТЕРАТУРА

1. Bonser L.R., Erle D.J. Airway Mucus and Asthma: The Role of MUC5AC and MUC5B // J. Clin. Med. 2017. Vol.6, Iss.12. Article number: 112. <https://doi.org/10.3390/jcm6120112>
2. Lillehoj E.P., Kato K., Lu W., Kim K.C. Cellular and molecular biology of airway mucins // Int. Rev. Cell Mol. Biol. 2013. Vol.303. P.139–202. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-407697-6.00004-0>
3. Song D., Cahn D., Duncan G.A. Mucin Biopolymers and Their Barrier Function at Airway Surfaces // Langmuir. 2020. Vol.36, Iss.43. P.12773–12783. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.0c02410>
4. Martínez-Rivera C., Crespo A., Pinedo-Sierra C., García-Rivero J.L., Pallarés-Sanmartín A., Marina-Malanda N., Pascual-Erquicia S., Padilla A., Mayoralas-Alises S., Plaza V., López-Viña A., Picado C. Mucus hypersecretion in asthma is associated with rhinosinusitis, polyps and exacerbations // Respir. Med. 2018. Vol.135. P.22–28. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.12.013>
5. Radicioni G., Ceppe A., Ford A.A., Alexis N.E., Barr R.G., Bleecker E.R., Christenson S.A., Cooper C.B., Han M.K., Hansel N.N., Hastie A.T., Hoffman E.A., Kanner R.E., Martinez F.J., Ozkan E., Paine R. 3rd, Woodruff P.G., O'Neal W.K., Boucher R.C., Kesimer M. Airway mucin MUC5AC and MUC5B concentrations and the initiation and progression of chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort // Lancet Respir. Med. 2021. Vol.9, Iss.11. P.1241–1254. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00079-5)
6. Hyrkäs-Palmu H., Ikäheimo T.M., Laatikainen T., Jousilahti P., Jaakkola M.S., Jaakkola J.J.K. Cold weather increases respiratory symptoms and functional disability especially among patients with asthma and allergic rhinitis // Sci. Rep. 2018. Vol.8, Iss.1. Article number: 10131. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28466-y>
7. Han A., Deng S., Yu J., Zhang Y., Jalaludin B., Huang C. Asthma triggered by extreme temperatures: From epi-

demiological evidence to biological plausibility // *Environ. Res.* 2023. Vol.216, Pt2. Article number: 114489. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.114489>

8. Zhu Y., Yang T., Huang S., Li H., Lei J., Xue X., Gao Y., Jiang Y., Liu C., Kan H., Chen R. Cold temperature and sudden temperature drop as novel risk factors of asthma exacerbation: a longitudinal study in 18 Chinese cities // *Sci. Total Environ.* 2022. Vol.814. Article number: 151959. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.151959>

9. Liu S.C., Lu H.H., Fan H.C., Wang H.W., Chen H.K., Lee F.P., Yu C.J., Chu Y.H. The identification of the TRPM8 channel on primary culture of human nasal epithelial cells and its response to cooling // *Medicine (Baltimore)*. 2017. Vol.96, Iss.31. Article number: e7640. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007640>

10. Lachowicz-Scroggins M.E., Yuan S., Kerr S.C., Dunican E.M., Yu M., Carrington S.D., Fahy J.V. Abnormalities in MUC5AC and MUC5B Protein in Airway Mucus in Asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016. Vol.194, Iss.10. P.1296–1299. <https://doi.org/10.1164/rccm.201603-0526LE>

11. Kiwamoto T., Katoh T., Evans C.M., Janssen W.J., Brummet M.E., Hudson S.A., Zhu Z., Tiemeyer M., Bochner B.S. Endogenous airway mucins carry glycans that bind Siglec-F and induce eosinophil apoptosis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015. Vol.135, Iss.5. P.1329–1340.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.10.027>

12. Welsh K.G., Rousseau K., Fisher G., Bonser L.R., Bradding P., Brightling C.E., Thornton D.J., Gaillard E.A. MUC5AC and a Glycosylated Variant of MUC5B Alter Mucin Composition in Children With Acute Asthma // *Chest*. 2017. Vol.152, Iss.4. P.771–779. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.07.001>

13. Tajiri T., Matsumoto H., Jinnai M., Kanemitsu Y., Nagasaki T., Iwata T., Inoue H., Nakaji H., Oguma T., Ito I., Niimi A. Pathophysiological relevance of sputum MUC5AC and MUC5B levels in patients with mild asthma // *Allergol. Int.* 2022. Vol.71, Iss.2. P.193–199. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2021.09.003>

14. Evans C.M., Raclawska D.S., Ttofali F., Liptzin D.R., Fletcher A.A., Harper D.N., McGing M.A., McElwee M.M., Williams O.W., Sanchez E., Roy M.G., Kindrachuk K.N., Wynn T.A., Eltzschig H.K., Blackburn M.R., Tuvim M.J., Janssen W.J., Schwartz D.A., Dickey B.F. The polymeric mucin Muc5ac is required for allergic airway hyperreactivity // *Nat. Commun.* 2015. Vol.6. Article number: 6281. <https://doi.org/10.1038/ncomms7281>

15. Некрасов Э.В., Перельман Ю.М., Приходько А.Г., Захарова Э.В., Макарова Г.А. Секреция муцинов слизистой носа в ответ на гипервентиляцию холодным воздухом у больных бронхиальной астмой с разной степенью тяжести и контролируемости заболевания // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2014. Вып.53. С.42–49. EDN: SNECKH.

16. Song D., Iverson E., Kaler L., Boboltz A., Scull M.A., Duncan G.A. MUC5B mobilizes and MUC5AC spatially aligns mucociliary transport on human airway epithelium // *Sci. Adv.* 2022. Vol.8, Iss.47. Article number: eabq5049. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abq5049>

17. Roy M.G., Livraghi-Buttrico A., Fletcher A.A., McElwee M.M., Evans S.E., Boerner R.M., Alexander S.N., Bellinghausen L.K., Song A.S., Petrova Y.M., Tuvim M.J., Adachi R., Romo I., Bordt A.S., Bowden M.G., Sisson J.H., Woodruff P.G., Thornton D.J., Rousseau K., De la Garza M.M., Moghaddam S.J., Karmouty-Quintana H., Blackburn M.R., Drouin S.M., Davis C.W., Terrell K.A., Grubb B.R., O'Neal W.K., Flores S.C., Cota-Gomez A., Lozupone C.A., Donnelly J.M., Watson A.M., Hennessy C.E., Keith R.C., Yang I.V., Barthel L., Henson P.M., Janssen W.J., Schwartz D.A., Boucher R.C., Dickey B.F., Evans C.M. Muc5b is required for airway defence // *Nature*. 2014. Vol.505, Iss.7483. P.412–416. <https://doi.org/10.1038/nature12807>

18. Cho H.Y., Park S., Miller L., Lee H.C., Langenbach R., Kleeberger S.R. Role for Mucin-5AC in Upper and Lower Airway Pathogenesis in Mice // *Toxicol. Pathol.* 2021. Vol.49, Iss.5. P.1077–1099. <https://doi.org/10.1177/01926233211004433>

19. Ehre C., Worthington E.N., Liesman R.M., Grubb B.R., Barbier D., O'Neal W.K., Sallenave J.M., Pickles R.J., Boucher R.C. Overexpressing mouse model demonstrates the protective role of Muc5ac in the lungs // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2012. Vol.109, Iss.41. P.16528–16533. <https://doi.org/10.1073/pnas.1206552109>

20. Kirkham S., Sheehan J.K., Knight D., Richardson P.S., Thornton D.J. Heterogeneity of airways mucus: variations in the amounts and glycoforms of the major oligomeric mucins MUC5AC and MUC5B // *Biochem. J.* 2002. Vol.36, Pt3. P.537–546. <https://doi.org/10.1042/0264-6021:3610537>

21. Наумов Д.Е., Котова О.О., Гассан Д.А., Афанасьева Е.Ю., Шелудько Е.Г. Взаимосвязь экспрессии гена катионных каналов TRPM8 с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей у больных бронхиальной астмой // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2019. Вып.72. С.33–38. EDN: GAVIVO. https://doi.org/10.12737/article_5d09d6a0d75552.76525437

REFERENCES

1. Bonser L.R., Erle D.J. Airway Mucus and Asthma: The Role of MUC5AC and MUC5B. *J. Clin. Med.* 2017; 6(12):112. <https://doi.org/10.3390/jcm6120112>

2. Lillehoj E.P., Kato K., Lu W., Kim K.C. Cellular and molecular biology of airway mucins. *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* 2013; 303:139–202. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-407697-6.00004-0>

3. Song D., Cahn D., Duncan G.A. Mucin Biopolymers and Their Barrier Function at Airway Surfaces. *Langmuir* 2020; 36(43):12773–12783. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.0c02410>
4. Martínez-Rivera C., Crespo A., Pinedo-Sierra C., García-Rivero J.L., Pallarés-Sanmartín A., Marina-Malanda N., Pascual-Erquicia S., Padilla A., Mayoralas-Alises S., Plaza V., López-Viña A., Picado C. Mucus hypersecretion in asthma is associated with rhinosinusitis, polyps and exacerbations. *Respir. Med.* 2018; 135:22–28. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.12.013>
5. Radicioni G., Ceppe A., Ford A.A., Alexis N.E., Barr R.G., Bleecker E.R., Christenson S.A., Cooper C.B., Han M.K., Hansel N.N., Hastie A.T., Hoffman E.A., Kanner R.E., Martinez F.J., Ozkan E., Paine R. 3rd, Woodruff P.G., O'Neal W.K., Boucher R.C., Kesimer M. Airway mucin MUC5AC and MUC5B concentrations and the initiation and progression of chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9(11):1241–1254. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00079-5)
6. Hyrkäs-Palmu H., Ikäheimo T.M., Laatikainen T., Jousilahti P., Jaakkola M.S., Jaakkola J.J.K. Cold weather increases respiratory symptoms and functional disability especially among patients with asthma and allergic rhinitis. *Sci. Rep.* 2018; 8(1):10131 <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28466-y>
7. Han A., Deng S., Yu J., Zhang Y., Jalaludin B., Huang C. Asthma triggered by extreme temperatures: From epidemiological evidence to biological plausibility. *Environ. Res.* 2023; 216(Pt2):114489. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.114489>
8. Zhu Y., Yang T., Huang S., Li H., Lei J., Xue X., Gao Y., Jiang Y., Liu C., Kan H., Chen R. Cold temperature and sudden temperature drop as novel risk factors of asthma exacerbation: a longitudinal study in 18 Chinese cities. *Sci. Total Environ.* 2022; 814:151959. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.151959>
9. Liu S.C., Lu H.H., Fan H.C., Wang H.W., Chen H.K., Lee F.P., Yu C.J., Chu Y.H. The identification of the TRPM8 channel on primary culture of human nasal epithelial cells and its response to cooling. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(31):e7640. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007640>
10. Lachowicz-Scroggins M.E., Yuan S., Kerr S.C., Dunican E.M., Yu M., Carrington S.D., Fahy J.V. Abnormalities in MUC5AC and MUC5B Protein in Airway Mucus in Asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194(10):1296–1299. <https://doi.org/10.1164/rccm.201603-0526LE>
11. Kiwamoto T., Katoh T., Evans C.M., Janssen W.J., Brummet M.E., Hudson S.A., Zhu Z., Tiemeyer M., Bochner B.S. Endogenous airway mucins carry glycans that bind Siglec-F and induce eosinophil apoptosis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135(5):1329–1340.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.10.027>
12. Welsh K.G., Rousseau K., Fisher G., Bonser L.R., Bradding P., Brightling C.E., Thornton D.J., Gaillard E.A. MUC5AC and a Glycosylated Variant of MUC5B Alter Mucin Composition in Children With Acute Asthma. *Chest* 2017; 152(4):771–779. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.07.001>
13. Tajiri T., Matsumoto H., Jinnai M., Kanemitsu Y., Nagasaki T., Iwata T., Inoue H., Nakaji H., Oguma T., Ito I., Niimi A. Pathophysiological relevance of sputum MUC5AC and MUC5B levels in patients with mild asthma. *Allergol. Int.* 2022; 71(2):193–199. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2021.09.003>
14. Evans C.M., Raclawska D.S., Ttofali F., Liptzin D.R., Fletcher A.A., Harper D.N., McGing M.A., McElwee M.M., Williams O.W., Sanchez E., Roy M.G., Kindrachuk K.N., Wynn T.A., Eltzschig H.K., Blackburn M.R., Tuvim M.J., Janssen W.J., Schwartz D.A., Dickey B.F. The polymeric mucin Muc5ac is required for allergic airway hyperreactivity. *Nat. Commun.* 2015; 6:6281. <https://doi.org/10.1038/ncomms7281>
15. Nekrasov E.V., Perelman J.M., Prikhodko A.G., Zakharova E.V., Makarova G.A. [Mucin secretion in the nasal mucosa in response to cold air hyperventilation in asthmatics with different degrees of asthma control and disease severity]. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2014; (53):42–49 (in Russian).
16. Song D., Iverson E., Kaler L., Boboltz A., Scull M.A., Duncan G.A. MUC5B mobilizes and MUC5AC spatially aligns mucociliary transport on human airway epithelium. *Sci. Adv.* 2022; 8(47):eabq5049. doi: 10.1126/sciadv.abq5049
17. Roy M.G., Livraghi-Buttrico A., Fletcher A.A., McElwee M.M., Evans S.E., Boerner R.M., Alexander S.N., Bellinghausen L.K., Song A.S., Petrova Y.M., Tuvim M.J., Adachi R., Romo I., Bordt A.S., Bowden M.G., Sisson J.H., Woodruff P.G., Thornton D.J., Rousseau K., De la Garza M.M., Moghaddam S.J., Karmouty-Quintana H., Blackburn M.R., Drouin S.M., Davis C.W., Terrell K.A., Grubb B.R., O'Neal W.K., Flores S.C., Cota-Gomez A., Lozupone C.A., Donnelly J.M., Watson A.M., Hennessy C.E., Keith R.C., Yang I.V., Barthel L., Henson P.M., Janssen W.J., Schwartz D.A., Boucher R.C., Dickey B.F., Evans C.M. Muc5b is required for airway defence. *Nature* 2014; 505(7483):412–416. <https://doi.org/10.1038/nature12807>
18. Cho H.Y., Park S., Miller L., Lee H.C., Langenbach R., Kleeberger S.R. Role for Mucin-5AC in Upper and Lower Airway Pathogenesis in Mice. *Toxicol Pathol.* 2021; 49(5):1077–1099. <https://doi.org/10.1177/01926233211004433>
19. Ehre C., Worthington E.N., Liesman R.M., Grubb B.R., Barbier D., O'Neal W.K., Sallenave J.M., Pickles R.J., Boucher R.C. Overexpressing mouse model demonstrates the protective role of Muc5ac in the lungs. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2012; 109(41):16528–16533. <https://doi.org/10.1073/pnas.1206552109>
20. Kirkham S., Sheehan J.K., Knight D., Richardson P.S., Thornton D.J. Heterogeneity of airways mucus: variations

in the amounts and glycoforms of the major oligomeric mucins MUC5AC and MUC5B. *Biochem J.* 2002; 361(Pt3):537–546. <https://doi.org/10.1042/0264-6021:3610537>

21. Naumov D.E., Kotova O.O., Gassan D.A., Afanas'eva E.Yu., Sheludko E.G. [Correlation of cation channel TRPM8 gene expression with cold-induced airway hyperresponsiveness in asthma patients]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; (72):33–38 (in Russian). https://doi.org/10.12737/article_5d09d6a0d75552.76525437

Информация об авторах:

Денис Евгеньевич Наумов, канд. мед. наук, зав. лабораторией, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: denn1985@bk.ru

Author information:

Denis E. Naumov, PhD (Med.), Head of Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: denn1985@bk.ru

Поступила 30.01.2023

Принята к печати 14.02.2023

Received January 30, 2023

Accepted February 14, 2023

УДК 616-002-008.953-092:616-002.2:616-092.11:616.233-002:613.84:577.29

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-62-70

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС В ЛЕЙКОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

О.О.Котова, Д.А.Гассан, И.Ю.Сугайло, Д.Е.Наумов, Я.Г.Горчакова, Е.Г.Шелудько

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Известно, что оксидативный стресс способен приводить к различным патологическим изменениям со стороны клеток и тканей человеческого организма, а также во многом может объяснять нарушения, наблюдаемые при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). **Цель.** Изучить выраженность оксидативного стресса в лейкоцитах периферической крови у больных ХОБЛ. **Материалы и методы.** Обследовано 23 больных ХОБЛ различной степени тяжести, 8 курящих лиц без признаков бронхиальной обструкции и 9 здоровых, никогда не куривших добровольцев. Всем испытуемым проведена спирометрия для оценки вентиляционной функции легких. Уровень оксидативного стресса определяли методом проточной цитометрии путем добавления к изолированным лейкоцитам периферической крови 10 мкМ 2',7'-дихлордигидрофлуоресцеина диацетата, в базальных условиях и на фоне провоспалительной стимуляции с 0,1 нг/мл форбол-12-миристан-13-ацетата (РМА). **Результаты.** Больные ХОБЛ демонстрировали повышенные уровни внутриклеточного оксидативного стресса по сравнению с лицами контрольной группы, как в базальных условиях, так и на фоне стимуляции РМА ($p < 0,05$). При анализе в подгруппах стимуляция приводила к значимому нарастанию оксидативного стресса вне зависимости от типа клеток ($p < 0,01$). Курильщики склонны иметь повышенные значения измеренных показателей, занимая промежуточное положение между никогда не курившими добровольцами и больными ХОБЛ. Абсолютный прирост показателя оксидативного стресса был выше в клетках больных ХОБЛ, значения относительного прироста были практически идентичными в исследуемых группах. Динамика оксидативного стресса в клетках курильщиков имела тенденцию быть более выраженной по сравнению с некурящими. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что лейкоциты больных ХОБЛ отличаются более высоким уровнем внутриклеточного оксидативного стресса. Кроме того, обнаружено, что курение является фактором развития оксидативного стресса у здоровых лиц.

Ключевые слова: оксидативный стресс, ХОБЛ, курение, лейкоциты.

OXIDATIVE STRESS IN PERIPHERAL BLOOD LEUKOCYTES OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

O.O.Kotova, D.A.Gassan, I.Yu.Sugaylo, D.E.Naumov, Y.G.Gorchakova, E.G.Sheludko

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

SUMMARY. Introduction. It is known that oxidative stress causes pathological changes in the tissues and organs of the human body and in many cases it can explain the disorders associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Aim.** The aim of the study was to investigate the degree of oxidative stress in peripheral blood leukocytes of COPD patients. **Materials and methods.** We examined 23 patients with COPD of varying severity, 8 smokers without signs of bronchial obstruction and 9 healthy volunteers who had never smoked. All subjects underwent spirometry to assess lung function. The level of oxidative stress was determined using flow cytometry by adding 10 μM 2',7'-dichloro-

Контактная информация

Олеся Олеговна Котова, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: foxy_voxy_on@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Olesya O. Kotova, PhD (Med.), Junior Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: foxy_voxy_on@mail.ru

Для цитирования:

Котова О.О., Гассан Д.А., Сугайло И.Ю., Наумов Д.Е., Горчакова Я.Г., Шелудько Е.Г. Оксидативный стресс в лейкоцитах периферической крови больных хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.87. С.62–70. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-62-70

For citation:

Kotova O.O., Gassan D.A., Sugaylo I.Yu., Naumov D.E., Gorchakova Y.G., Sheludko E.G. Oxidative stress in peripheral blood leukocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (87):62–70 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-62-70

dihydrofluorescein diacetate to isolated peripheral blood leukocytes, in basal conditions and under pro-inflammatory stimulation with 0.1 ng/ml phorbol-12-myristate-13-acetate (PMA). **Results.** Patients with COPD demonstrated elevated levels of intracellular oxidative stress compared with controls both under basal conditions and during PMA stimulation ($p < 0.05$). When analyzed in subgroups, stimulation led to a significant increase in oxidative stress regardless of cell type ($p < 0.01$). Smokers tend to have elevated measured values, occupying an intermediate position between non-smokers and COPD patients. The absolute increase in the oxidative stress index was higher in the cells of COPD patients; the values of the relative increase were almost identical in the studied groups. The dynamics of oxidative stress in the cells of smokers tended to be more pronounced than in non-smokers. **Conclusion.** The obtained results indicate that the leukocytes of COPD patients are characterized by a higher level of intracellular oxidative stress. In addition, smoking has been found to be a factor of oxidative stress development in healthy individuals.

Key words: oxidative stress, COPD, smoking, leukocytes.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой широко распространенное заболевание с высокой смертностью и социально-экономическим бременем. Во всем мире от ХОБЛ страдает 10,3 95% доверительный интервал (ДИ) (8,2–12,8)% или 391,9 95%ДИ (312,6–487,9) млн человек в возрасте от 30 до 79 лет. По некоторым данным в отдельных регионах заболеваемость может достигать 20-30%. К факторам риска, способствующим развитию данного заболевания, относятся мужской пол, курение, низкий индекс массы тела, контакт с пылью, дымом, биомассой [1].

Оксидативный, или окислительный, стресс представляет собой дисбаланс между повреждающим действием активных форм кислорода и способностью организма к восстановительным процессам, в результате чего происходит повреждение клеток. В норме образование активных форм кислорода точно контролируется в аспекте длительности, локализации и количества, а также в зависимости от стимула [2]. При условии адекватного уровня продукции, они не вызывают оксидативный стресс, но играют важную роль в элиминации микробных патогенов и регуляции различных клеточных функций [3]. К примеру, возрастание продукции активных форм кислорода митохондриями является необходимым механизмом, обеспечивающим фенотипические изменения макрофагов с провоспалительной поляризацией клеток под действием липополисахаридов. Установлено, что стимуляция липополисахаридами сопровождается переключением с окислительного фосфорилирования на гликолиз с одновременным увеличением образования сукцината, его окислением и ростом мембранного потенциала митохондрий, что в конечном итоге приводит к продукции активных форм кислорода. При этом ингибирование окисления сукцината либо образования активных форм кислорода полностью предотвращает провоспалительные изменения в фенотипе клеток, что подтверждается данными транскриптомного секвенирования [4].

Необходимо отметить, что оксидативный стресс также имеет большое значение в развитии патологических процессов, характерных для многих хронических респираторных заболеваний, в том числе ХОБЛ. В частности, высокая концентрация активных форм кис-

лорода приводит к накоплению продуктов перекисного окисления липидов, которые способны индуцировать апоптоз и нарушать барьерную функцию эпителия и эндотелия. Оксидативный стресс различными путями приводит к активации транскрипционных факторов, в том числе NFκB и AP-1, благодаря чему поддерживается высокий уровень продукции провоспалительных цитокинов, что объясняет наличие хронического воспаления [5]. Кроме этого, он может быть причиной развития дисфункции митохондрий, которая проявляется в повышенной продукции активных форм кислорода, снижении интенсивности окислительного фосфорилирования и энергетического обеспечения клетки, повреждении митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), а также накоплению молекул DAMP, ассоциированных с повреждением и запускающих воспалительную реакцию [6]. Оксидативный стресс нарушает нормальный фолдинг белков, приводя к развитию стресса эндоплазматического ретикулума [7]. Активные формы кислорода могут изменять эпигенетический фон клетки, прямым или опосредованным образом влияя на процессы метилирования и ацетилирования ДНК, что приводит к нарушению нормальной экспрессии различных генов [8]. Отмечено неблагоприятное влияние кислородных радикалов на ремоделирование тканей и мукоцилиарный клиренс. В частности, они способны стимулировать избыточную продукцию внеклеточного матрикса фибробластами, а также вызывать гиперсекрецию муцина MUC5AC клетками респираторного эпителия [9, 10]. Наконец, наиболее важно, что оксидативный стресс может рассматриваться как одна из основных причин ускоренного клеточного старения. Предполагается, что в данном процессе важную роль играет индукция синтеза микроРНК 34a, которая подавляет продукцию сиртуинов 1 и 6, что ведет к клеточному старению. Благодаря тому, что микроРНК способна переноситься с помощью микровезикулярного транспорта, признаки клеточного старения отмечаются не только в легких, но и в других органах, чем обусловлено большое количество коморбидной патологии, характерной для ХОБЛ [11].

Целью настоящей работы было исследовать выраженность оксидативного стресса в лейкоцитах периферической крови у больных ХОБЛ по сравнению со

здоровыми лицами.

Материалы и методы исследования

Исследование проводили в соответствии с 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 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания».

В исследование было включено 23 больных ХОБЛ

различной степени тяжести, 8 курящих лиц без признаков бронхиальной обструкции и 9 здоровых, никогда не куривших добровольцев. Возраст обследуемых составил $60,8 \pm 1,64$, $56,0 \pm 3,55$ и $50,7 \pm 3,18$ лет, соответственно. Больные ХОБЛ были значимо старше, чем некурящие лица контрольной группы ($p=0,006$). Все обследованные были лицами мужского пола. Большинство (65,2%) больных ХОБЛ имели III стадию заболевания согласно GOLD, в меньшей степени были представлены больные с I и II (по 13%) и IV стадией (8,8%). Сравнительная характеристика спирометрических показателей больных ХОБЛ и курильщиков без признаков бронхиальной обструкции представлена в таблице 1. Индекс курильщика в группе больных ХОБЛ составил 40,0 (30,0; 60,0) пачка-лет, в группе здоровых курильщиков – 31,5 (23,5; 35,0) пачка-лет ($p=0,07$).

Таблица 1

Показатели вентиляционной функции легких у больных ХОБЛ и курильщиков без признаков бронхиальной обструкции

Показатель	Больные ХОБЛ (n=23)	Курильщики без бронхиальной обструкции (n=8)	Значимость различий (p)
ФЖЕЛ, % долж.	71,0 (60,0; 81,0)	86,5 (78,0; 96,0)	0,13
ОФВ ₁ , % долж.	42,0 (33,0; 58,0)	82,0 (71,0; 101,0)	0,001
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	52,0 (42,0; 65,5)	79,0 (70,0; 84,0)	<0,001
ПОС, % долж.	48,5 (43,0; 58,0)	74,0 (50,0; 97,0)	0,07
МОС ₂₅ , % долж.	19,0 (14,0; 38,0)	70,5 (55,0; 129,0)	<0,001
МОС ₅₀ , % долж.	13,0 (10,0; 27,0)	75,0 (55,0; 129,0)	<0,001
МОС ₇₅ , % долж.	18,0 (12,0; 19,0)	65,0 (38,0; 83,0)	<0,001
СОС ₂₅₋₇₅ , % долж.	17,0 (12,0; 24,0)	74,0 (44,0; 113,0)	<0,001

С целью оценки степени бронхиальной обструкции всем больным было выполнено спирометрическое исследование на аппарате Easy on-PC (niddMedizintechnik AG, Швейцария). При этом оценивали величины объема форсированного выдоха за 1-ю сек. (ОФВ₁), соотношение ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), пиковую объемную скорость (ПОС), максимальную объемную скорость на уровнях 25% ФЖЕЛ (МОС₂₅), 50% ФЖЕЛ (МОС₅₀), 75% ФЖЕЛ (МОС₇₅), а также среднюю объемную скорость (СОС₂₅₋₇₅).

Периферическую венозную кровь отбирали в пробирку, содержащую этилендиаминтетрауксусную кислоту (EDTA), эритроциты лизировали 15 мин. с буфером BD Pharm Lyse (BD Biosciences, США) и однократно отмывали фосфатно-солевым буфером согласно протоколу производителя для получения суспензии лейкоцитов. Осадок лейкоцитов ресуспендировали в растворе солей Хэнкса (HBSS) без фенолового красителя, содержащем 10 мкМ

2',7'-дихлордигидрофлуоресцеина диацетата (H2DCF-DA). H2DCF-DA, попадая в клетку, окисляется (преимущественно при участии H₂O₂) и приобретает флуоресцентные свойства, благодаря чему удается оценить уровень продукции активных форм кислорода. Использование проточной цитометрии исключает детекцию сигнала от окисленного H2DCF-DA, покинувшего цитоплазму, таким образом, удается измерить только внутриклеточный окислительный стресс в моноцитах, лимфоцитах и гранулоцитах. К дополнительной аликвоте клеток кроме этого добавляли форбол-12-миристан-13-ацетат (PMA), действие которого преимущественно основано на активации протеинкиназы C и транскрипционного фактора NFκB, до конечной концентрации 0,1 нг/мл с целью оценки анализируемых параметров на фоне провоспалительной активации. Клетки инкубировали в термостате при 37°C 30 мин., после чего анализировали на проточном цитофлуориметре FACS Canto II (Becton Dickinson, США). Популяции моноцитов, лимфоцитов и гранулоцитов

гейтировали на графиках FSC и SSC. Величину сигнала измеряли на канале FITC. Результат выражали в виде нормализованной медианной интенсивности флуоресценции (nMFI). Дополнительно рассчитывали производные величины – абсолютное и относительное (выраженное в процентах от исходного уровня) изменение в уровне сигнала.

Статистические расчеты выполняли в программном пакете Statistica 12.0 (StatSoft, Inc., США). Все данные представлены в формате $M \pm m$ – среднее арифметическое и стандартная ошибка среднего, либо $Me (Q_1; Q_3)$ – медиана и межквартильный интервал. Оценку значимости межгрупповых различий для количественных

переменных выполняли с помощью критерия U Манна-Уитни или критерия Вилкоксона (для зависимых выборок). В качестве критического уровня значимости принимали значение 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Больные ХОБЛ демонстрировали повышенные уровни внутриклеточного оксидативного стресса по сравнению с лицами контрольной группы, как в базальных условиях, так и на фоне стимуляции РМА (табл. 2). При анализе в группах стимуляция приводила к значимому нарастанию оксидативного стресса вне зависимости от типа клеток и наличия заболевания.

Таблица 2

Показатели оксидативного стресса в лейкоцитах периферической крови больных ХОБЛ и лиц контрольной группы в базальных условиях и на фоне стимуляции РМА

Показатель (nMFI)	Больные ХОБЛ (n=23)	Лица без бронхиальной обструкции (n=17)	Значимость различий (p)
Оксидативный стресс (моноциты)	723,5 (367,7; 902,1)	255,4 (103,7; 493,2)	0,009
Оксидативный стресс + РМА (моноциты)	997,8 (502,6; 1332,0)	363,0 (245,1; 621,2)	0,01
	$p_s=0,002$	$p_s<0,001$	
Оксидативный стресс (лимфоциты)	519,2 (302,9; 696,3)	239,9 (103,7; 498,9)	0,04
Оксидативный стресс + РМА (лимфоциты)	767,6 (398,5; 946,3)	443,9 (192,6; 661,5)	0,04
	$p_s=0,007$	$p_s<0,001$	
Оксидативный стресс (гранулоциты)	378,9 (180,6; 585,2)	207,2 (72,8; 330,8)	0,03
Оксидативный стресс + РМА (гранулоциты)	747,4 (319,5; 1061,9)	446,8 (185,7; 644,5)	0,07
	$p_s=0,001$	$p_s<0,001$	

Примечание. Здесь и в таблице 3: p_s – значимость различий показателей оксидативного стресса в стимулированных и не стимулированных клетках.

Несмотря на то, что статистически значимых различий в показателях оксидативного стресса между подгруппами курильщиков без признаков бронхиальной обструкции и никогда не куривших лиц обнаружено не было, заметно, что курильщики склонны иметь повышенные значения измеренных показателей, занимая промежуточное положение между некурящими добровольцами и больными ХОБЛ (табл. 3). Воздействие РМА приводило к достоверной положительной динамике показателя оксидативного стресса в лейкоцитах вне зависимости от статуса курения.

При сравнении производных показателей, характеризующих абсолютную и относительную динамику оксидативного стресса в ответ на стимуляцию РМА, не было выявлено значимых различий между больными

ХОБЛ и контрольной группой (табл. 4). Можно заметить, что несмотря на то, что абсолютный прирост показателя оксидативного стресса был выше в клетках больных ХОБЛ, значения относительного прироста были практически идентичными.

Примечательно, что динамика оксидативного стресса в клетках курильщиков имела тенденцию быть более выраженной по сравнению с некурящими лицами (табл. 5). Данная особенность была наиболее заметна для моноцитов и лимфоцитов. Более того, относительный прирост оксидативного стресса в моноцитах и лимфоцитах под действием РМА был более выражен у курильщиков без бронхиальной обструкции даже по сравнению с больными ХОБЛ, хотя различия не были значимы статистически.

Таблица 3

Показатели оксидативного стресса в лейкоцитах периферической крови курильщиков без бронхиальной обструкции и никогда не куривших здоровых добровольцев в базальных условиях и на фоне стимуляции РМА

Показатель (nMFI)	Курильщики без бронхиальной обструкции (n=8)	Никогда не курившие лица (n=9)	Значимость различий (p)
Оксидативный стресс (моноциты)	374,3 (107,3; 725,1)	170,0 (82,7; 336,1)	0,37
Оксидативный стресс + РМА (моноциты)	576,3 (298,0; 937,7)	357,1 (73,7; 584,2)	0,28
	$p_s=0,01$	$p_s=0,02$	
Оксидативный стресс (лимфоциты)	369,4 (103,1; 665,8)	174,9 (114,1; 427,5)	0,42
Оксидативный стресс + РМА (лимфоциты)	556,9 (267,2; 837,8)	425,1 (125,1; 553,1)	0,24
	$p_s=0,01$	$p_s=0,007$	
Оксидативный стресс (гранулоциты)	322,8 (71,0; 429,9)	137,0 (74,4; 268,2)	0,37
Оксидативный стресс + РМА (гранулоциты)	529,5 (316,3; 663,5)	298,9 (107,1; 542,4)	0,32
	$p_s=0,01$	$p_s=0,007$	

Таблица 4

Абсолютная и относительная динамика показателей оксидативного стресса в лейкоцитах периферической крови больных ХОБЛ и лиц контрольной группы в ответ на стимуляцию РМА

Показатель	Больные ХОБЛ (n=23)	Лица без бронхиальной обструкции (n=17)	Значимость различий (p)
Оксидативный стресс абс. (моноциты)	180,4 (48,9; 476,1)	86,9 (31,5; 259,3)	0,50
Оксидативный стресс отн. (моноциты)	33,8 (7,1; 86,3)	33,4 (15,6; 100,5)	0,66
Оксидативный стресс абс. (лимфоциты)	160,9 (20,5; 324,8)	110,2 (50,5; 206,6)	0,84
Оксидативный стресс отн. (лимфоциты)	34,9 (5,7; 93,1)	40,6 (27,4; 78,7)	0,54
Оксидативный стресс абс. (гранулоциты)	382,0 (85,3; 541,7)	131,9 (77,7; 284,6)	0,28
Оксидативный стресс отн. (гранулоциты)	98,5 (32,5; 150,0)	77,3 (43,9; 168,5)	0,92

Таблица 5

Абсолютная и относительная динамика показателей оксидативного стресса в лейкоцитах периферической крови курильщиков без признаков бронхиальной обструкции и здоровых никогда не куривших лиц в ответ на стимуляцию РМА

Показатель	Курильщики без бронхиальной обструкции (n=8)	Никогда не курившие лица (n=9)	Значимость различий (p)
Оксидативный стресс абс. (моноциты)	128,9 (86,2; 390,3)	31,5 (21,4; 104,6)	0,04
Оксидативный стресс отн. (моноциты)	49,4 (25,5; 204,3)	18,2 (9,7; 45,5)	0,16
Оксидативный стресс абс. (лимфоциты)	147,7 (98,4; 280,6)	79,7 (11,0; 125,6)	0,11
Оксидативный стресс отн. (лимфоциты)	45,6 (36,6; 188,2)	29,4 (17,0; 45,6)	0,14
Оксидативный стресс абс. (гранулоциты)	208,3 (97,1; 380,0)	117,9 (32,7; 165,5)	0,32
Оксидативный стресс отн. (гранулоциты)	86,1 (56,7; 291,5)	61,7 (43,9; 103,1)	0,67

Выявленные особенности выглядят закономерно и находят подтверждение в научной литературе. Сигаретный дым считается основным фактором риска ХОБЛ. Известно, что многочисленные токсичные вещества, присутствующие в сигаретном дыме, вызывают оксидативный стресс и воспаление дыхательных путей, что еще больше усугубляет течение заболевания. Так, уровень маркера оксидативного стресса 8-изопростана в конденсате выдыхаемого воздуха возрастает у здоровых курильщиков, но еще сильнее увеличивается при ХОБЛ. О негативных эффектах оксидативного стресса уже говорилось. В частности, он ассоциирован с воспалением, резистентностью к глюкокортикоидам, клеточным старением, повреждением ДНК, секрецией слизи и активацией аутоиммунного процесса [12].

В нашем исследовании было продемонстрировано, что курение табака не ограничивается только местным воздействием на респираторный тракт, но и способно системно индуцировать повышенную продукцию активных форм кислорода. Дисбаланс оксидантной и антиоксидантной систем с преобладанием активности первой играет одну из важнейших ролей в патогенезе ХОБЛ. В крови курящих больных обнаруживаются высокие концентрации продуктов перекисного окисления липидов и, одновременно с этим, сниженная концентрация и активность ферментов антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, каталазы) [13].

Более выраженное нарастание продукции активных форм кислорода в клетках курильщиков без признаков бронхиальной обструкции в ответ на стимуляцию может быть обусловлено повышенной активностью эндогенных сигнальных механизмов, оказывающих си-

нергетический эффект с РМА. При этом у здоровых никогда не куривших лиц данные механизмы находятся в неактивном состоянии, а у больных ХОБЛ, напротив, избыточно активированы, что ограничивает силу дополнительного эффекта от экспериментальной стимуляции.

В настоящее время в рамках лечения пациентов с ХОБЛ большое внимание уделяется препаратам, обладающим антиоксидантными свойствами. Например, эффективность применения N-ацетилцистеина в высоких дозах продемонстрирована в нескольких крупных фармакологических исследованиях [14, 15]. Кроме того, в недавних работах были изучены антиоксидантные свойства алкалоида берберина и экстракта листьев *Ocimum sanctum in vivo* и *in vitro* [16].

Выводы

В результате исследования впервые установлено, что продукция активных форм кислорода существенно выше в лейкоцитах периферической крови больных ХОБЛ. При этом у курящих лиц без признаков бронхиальной обструкции также отмечалось некоторое увеличение степени оксидативного стресса в клетках, по сравнению со здоровыми некурящими лицами, не достигающее, однако, величин, наблюдаемых при ХОБЛ. Стимуляция РМА сопровождалась аналогичным относительным приростом изучаемого показателя у больных и здоровых лиц. При этом отмечалась более выраженная относительная динамика оксидативного стресса в моноцитах и лимфоцитах курильщиков без бронхиальной обструкции по сравнению со здоровыми и больными ХОБЛ. Интерес для дальнейшего изучения представляет взаимосвязь уровня внутриклеточного оксидативного стресса с формированием бронхиаль-

ной обструкции у курильщиков при долгосрочном наблюдении.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных 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. Adeloye D., Song P., Zhu Y., Campbell H., Sheikh A., Rudan I.; NIHR RESPIRE Global Respiratory Health Unit. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis // *Lancet Respir. Med.* 2022. Vol.10, Iss.5. P.447–458. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00511-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00511-7)
2. Herb M., Gluschko A., Schramm M. Reactive Oxygen Species: Not Omnipresent but Important in Many Locations // *Front. Cell Dev. Biol.* 2021. Vol.9. Article number: 716406. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.716406>
3. Herb M., Schramm M. Functions of ROS in Macrophages and Antimicrobial Immunity // *Antioxidants (Basel)*. 2021. Vol.10, Iss.2. Article number: 313. <https://doi.org/10.3390/antiox10020313>
4. Mills E.L., Kelly B., Logan A., Costa A.S.H., Varma M., Bryant C.E., Turlomousis P., Däbritz J.H.M., Gottlieb E., Latorre I., Corr S.C., McManus G., Ryan D., Jacobs H.T., Szibor M., Xavier R.J., Braun T., Frezza C., Murphy M.P., O'Neill L.A. Succinate Dehydrogenase Supports Metabolic Repurposing of Mitochondria to Drive Inflammatory Macrophages // *Cell*. 2016. Vol.167, Iss.2. P.457–470.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.08.064>
5. Rogers L.K., Cismowski M.J. Oxidative stress in the lung – the essential paradox // *Curr. Opin. Toxicol.* 2018. Vol.7. P.37–43. <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2017.09.001>
6. Liu X., Chen Z. The pathophysiological role of mitochondrial oxidative stress in lung diseases // *J. Transl. Med.* 2017. Vol.15, Iss.1. Article number: 207. <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1306-5>
7. Bhandary B., Marahatta A., Kim H.R., Chae H.J. An involvement of oxidative stress in endoplasmic reticulum stress and its associated diseases // *Int. J. Mol. Sci.* 2012. Vol.14, Iss.1. P.434–456. <https://doi.org/10.3390/ijms14010434>
8. Afanas'ev I. New nucleophilic mechanisms of ros-dependent epigenetic modifications: comparison of aging and cancer // *Aging Dis.* 2014. Vol.5, Iss.1. P.52–62. <https://doi.org/10.14336/AD.2014.050052>
9. Richter K., Konzack A., Pihlajaniemi T., Heljasvaara R., Kietzmann T. Redox-fibrosis: impact of TGFβ1 on ROS generators, mediators and functional consequences // *Redox Biol.* 2015. Vol.6. P.344–352. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.08.015>
10. Shao M.X., Nadel J.A. Dual oxidase 1-dependent MUC5AC mucin expression in cultured human airway epithelial cells // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2005. Vol.102, Iss.3. P.767–772. <https://doi.org/10.1073/pnas.0408932102>
11. Barnes P.J. COPD 2020: new directions needed // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2020. Vol.319, Iss.5. P.L884–L886. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00473.2020>
12. Barnes P.J. Oxidative Stress in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Antioxidants (Basel)*. 2022. Vol.11, Iss.5. Article number: 965. <https://doi.org/10.3390/antiox11050965>
13. Al-Azzawi M.A., Alaa A., Ghoneim A.H.A., Abozaid M.M.N. The effect of cigarette smoking on the oxidant–antioxidant imbalance in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *The Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2019. Vol.68, Iss.4. P.462–470. https://doi.org/10.4103/ejcdt.ejcdt_184_18
14. Zheng J.P., Wen F.Q., Bai C.X., Wan H.Y., Kang J., Chen P., Yao W.Z., Ma L.J., Xia Q.K., Gao Y., Zhong N.S.; PANTHEON study committee. High-dose N-acetylcysteine in the prevention of COPD exacerbations: rationale and design of the PANTHEON Study // *COPD*. 2013. Vol.10, Iss.2. P.164–171. <https://doi.org/10.3109/15412555.2012.732628>
15. Tse H.N., Raiteri L., Wong K.Y., Yee K.S., Ng L.Y., Wai K.Y., Loo C.K., Chan M.H. High-dose N-acetylcysteine in stable COPD: the 1-year, double-blind, randomized, placebo-controlled HIACE study // *Chest*. 2013. Vol.144, Iss.1. P.106–118. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2357>
16. Paudel K.R., Panth N., Manandhar B., Singh S.K., Gupta G., Wich P.R., Nammi S., MacLoughlin R., Adams J., Warkiani M.E., Chellappan D.K., Oliver B.G., Hansbro P.M., Dua K. Attenuation of Cigarette-Smoke-Induced Oxidative Stress, Senescence, and Inflammation by Berberine-Loaded Liquid Crystalline Nanoparticles: In Vitro Study in 16HBE and RAW264.7 Cells // *Antioxidants*. 2022. Vol.11, Iss.5. Article number: 873. <https://doi.org/10.3390/antiox11050873>

REFERENCES

1. Adeloye D., Song P., Zhu Y., Campbell H., Sheikh A., Rudan I.; NIHR RESPIRE Global Respiratory Health Unit. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir. Med.* 2022; 10(5):447–458. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00511-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00511-7)

2. Herb M., Gluschko A., Schramm M. Reactive Oxygen Species: Not Omnipresent but Important in Many Locations. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021; 9:716406. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.716406>
3. Herb M., Schramm M. Functions of ROS in Macrophages and Antimicrobial Immunity. *Antioxidants (Basel)* 2021; 10(2):313. <https://doi.org/10.3390/antiox10020313>
4. Mills E.L., Kelly B., Logan A., Costa A.S.H., Varma M., Bryant C.E., Tourlomousis P., Däbritz J.H.M., Gottlieb E., Latorre I., Corr S.C., McManus G., Ryan D., Jacobs H.T., Szibor M., Xavier R.J., Braun T., Frezza C., Murphy M.P., O'Neill L.A. Succinate Dehydrogenase Supports Metabolic Repurposing of Mitochondria to Drive Inflammatory Macrophages. *Cell* 2016; 167(2):457–470.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.08.064>
5. Rogers L.K., Cismowski M.J. Oxidative stress in the lung – the essential paradox. *Curr. Opin. Toxicol.* 2018; 7:37–43. <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2017.09.001>
6. Liu X., Chen Z. The pathophysiological role of mitochondrial oxidative stress in lung diseases. *J. Transl. Med.* 2017; 15(1):207. <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1306-5>
7. Bhandary B., Marahatta A., Kim H.R., Chae H.J. An involvement of oxidative stress in endoplasmic reticulum stress and its associated diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2012; 14(1):434–456. <https://doi.org/10.3390/ijms14010434>
8. Afanas'ev I. New nucleophilic mechanisms of ros-dependent epigenetic modifications: comparison of aging and cancer. *Aging Dis.* 2014; 5(1):52–62. <https://doi.org/10.14336/AD.2014.050052>
9. Richter K., Konzack A., Pihlajaniemi T., Heljasvaara R., Kietzmann T. Redox-fibrosis: impact of TGFβ1 on ROS generators, mediators and functional consequences. *Redox Biol.* 2015; 6:344–352. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.08.015>
10. Shao M.X., Nadel J.A. Dual oxidase 1-dependent MUC5AC mucin expression in cultured human airway epithelial cells. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2005; 102(3):767–772. <https://doi.org/10.1073/pnas.0408932102>
11. Barnes P.J. COPD 2020: new directions needed. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2020; 319(5):L884–L886. doi: 10.1152/ajplung.00473.2020
12. Barnes P.J. Oxidative Stress in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Antioxidants (Basel)* 2022; 11(5):965. <https://doi.org/10.3390/antiox11050965>
13. Al-Azzawi M.A., Alaa A., Ghoneim A.H.A., Abozaid M.M.N. The effect of cigarette smoking on the oxidant–antioxidant imbalance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Egypt. J. Chest Dis. Tuberc.* 2019. 68(4):462–470. https://doi.org/10.4103/ejcdt.ejcdt_184_18
14. Zheng J.P., Wen F.Q., Bai C.X., Wan H.Y., Kang J., Chen P., Yao W.Z., Ma L.J., Xia Q.K., Gao Y., Zhong N.S.; PANTHEON study committee. High-dose N-acetylcysteine in the prevention of COPD exacerbations: rationale and design of the PANTHEON Study. *COPD* 2013; 10(2):164–171. <https://doi.org/10.3109/15412555.2012.732628>
15. Tse H.N., Raiteri L., Wong K.Y., Yee K.S., Ng L.Y., Wai K.Y., Loo C.K., Chan M.H. High-dose N-acetylcysteine in stable COPD: the 1-year, double-blind, randomized, placebo-controlled HIACE study. *Chest* 2013; 144(1):106–118. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2357>
16. Paudel K.R., Panth N., Manandhar B., Singh S.K., Gupta G., Wich P.R., Nammi S., MacLoughlin R., Adams J., Warkiani M.E., Chellappan D.K., Oliver B.G., Hansbro P.M., Dua K. Attenuation of Cigarette-Smoke-Induced Oxidative Stress, Senescence, and Inflammation by Berberine-Loaded Liquid Crystalline Nanoparticles: In Vitro Study in 16HBE and RAW264.7 Cells. *Antioxidants* 2022; 11(5):873. <https://doi.org/10.3390/antiox11050873>

Информация об авторах:

Олеся Олеговна Котова, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: foxy_voxy_on@mail.ru

Дина Анатольевна Гассан, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dani-shi@mail.ru

Ивана Юрьевна Сугайло, младший научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: ivanka_888@mail.ru

Author information:

Olesya O. Kotova, PhD (Med.), Junior Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: foxy_voxy_on@mail.ru

Dina A. Gassan, PhD (Med.), Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dani-shi@mail.ru

Ivana Yu. Sugaylo, Junior Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: ivanka_888@mail.ru

Денис Евгеньевич Наумов, канд. мед. наук, зав. лабораторией, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: denn1985@bk.ru

Denis E. Naumov, PhD (Med.), Head of Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: denn1985@bk.ru

Яна Геннадьевна Горчакова, лаборант-исследователь, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: yana.janet.gorchakova@gmail.com

Yana G. Gorchakova, Research Laboratory Assistant, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: yana.janet.gorchakova@gmail.com

Елизавета Григорьевна Шелудко, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: liza.sheludko@mail.ru

Elizaveta G. Sheludko, PhD (Med.), Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: liza.sheludko@mail.ru

*Поступила 12.01.2023
Принята к печати 06.02.2023*

*Received January 12, 2023
Accepted February 06, 2023*

УДК 613.68(616-003.96+577.121):(571.56)

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-71-82

КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ АДАПТАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ У РАБОТНИКОВ РЕЧНОГО ФЛОТА ЯКУТИИ

Е.З.Засимова

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К.Аммосова», 677000, республика САХА-Якутия, г. Якутск, ул. Белинского, 58

РЕЗЮМЕ. Цель. Провести оценку корреляционных связей адаптационного потенциала (АП) с метаболическими факторами у работников речного флота Якутии до и после рейса с целью оценки влияния длительного рейса. **Материалы и методы.** Перед длительным рейсом у 45 мужчин проведено анкетирование, измерение роста, массы тела, частоты сердечных сокращений, определение индекса массы тела и АП. Проведена оценка корреляционных связей АП (по Р.М.Баевскому) с биохимическими (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтрансфераза, лактатдегидрогеназа, креатинкиназа, глюкоза, холестерин, триглицериды) и гормональными (Т3св, Т4св, ТТГ, тестостерон, кортизол) показателями, а также с метаболитами плазмы крови (62 метаболита), определенными методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией до после длительного рейса. **Результаты.** Распределение по уровню АП речников – у 37,8% удовлетворительный адаптационный потенциал, у 24,4% – функциональное напряжение адаптационных механизмов, у 20,0% – неудовлетворительная адаптация и у 17,8 – резкое снижение функциональных возможностей системы кровообращения с явлением срыва адаптационных механизмов. Выявленные корреляционные связи АП имеют ассоциации с возрастом, избыточной массой тела и ожирением. До длительного рейса корреляционные связи выявлены с креатинином, тестостероном, пальмитиновой кислотой; после рейса – с креатинкиназой, глюкозой, мочевиной, тестостероном, глюконовой и треоновой кислотами. После длительного рейса количество корреляционных связей АП с метаболическими параметрами увеличивается. **Заключение.** Установленные у работников речного флота Якутии метаболические изменения свидетельствуют об усугублении дизадаптивных изменений в условиях длительного рейса. С учетом выявленных особенностей необходимо проведение профилактических мероприятий для уменьшения выраженности дизадаптивных метаболических изменений во время длительного рейса и реабилитационных мероприятий после рейса.

Ключевые слова: адаптационный потенциал, речники, длительный рейс, метаболиты, корреляционные связи.

CORRELATIONS OF ADAPTIVE POTENTIAL WITH METABOLIC FACTORS IN WORKERS OF THE YAKUTIA RIVER FLEET

E.Z.Zasimova

M.K.Ammosov North-Eastern Federal University, 58 Belinsky Str., Yakutsk, 677000, Russian Federation

SUMMARY. Aim. To assess correlations of adaptive potential (AP) with metabolic factors in workers of the Yakutia river fleet before and after the voyage in order to assess the impact of a long voyage. **Materials and methods.** Before a long voyage in 45 men, a questionnaire was conducted, measurement of height, body weight, heart rate, blood pressure, determination of body mass index and AP. The correlation of AP (according to R.M.Baevsky) with biochemical (aspartate transaminase, alanin transaminase, alkaline phosphatase, gamma glutamyl transferase, lactate dehydrogenase, creatine kinase, glucose, cholesterol, triglycerides) and hormonal (TSH, free T3, free T4, testosterone, cortisol) indicators was eval-

Контактная информация

Екатерина Захаровна Засимова, врач лечебной физкультуры и спортивной медицины, Институт физической культуры и спорта Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К.Аммосова, 677027, Россия, республика САХА-Якутия, г. Якутск, ул. Белинского, 58в. E-mail: ekazas15@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Ekaterina Z. Zasimova, MD, Institute of Physical Culture and Sports of the M.K.Ammosov North-Eastern Federal University, 58v Belinsky Str., Yakutsk, 677027, Russian Federation. E-mail: ekazas15@yandex.ru

Для цитирования:

Засимова Е.З. Корреляционные связи адаптационного потенциала с метаболическими факторами у работников речного флота Якутии // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.87. С.71–82. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-71-82

For citation:

Zasimova E.Z. Correlations of adaptive potential with metabolic factors in workers of the Yakutia river fleet. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (87):71–82 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-71-82

uated, and also with blood plasma metabolites (62 metabolites) determined by gas chromatography with mass spectrometry before after a long voyage. **Results.** Distribution by AP level of rivermen – 37.8% have satisfactory adaptive potential, 24.4% have functional stress of adaptive mechanisms, 20.0% have unsatisfactory adaptation and 17.8% have a sharp decrease in the functional capabilities of the circulatory system with the phenomenon of disruption of adaptive mechanisms. The revealed correlations of AP have associations with age, overweight, obesity and metabolic syndrome. Correlations were found with creatinine, testosterone, palmitic acid before the long voyage, and with creatine kinase, glucose, urea, testosterone, gluconic and threonic acids after the voyage. After a long voyage, the number of correlations of AP with metabolic parameters increases. **Conclusion.** In workers of the Yakutia river fleet the revealed results of metabolic changes indicate an aggravation of disadaptive changes in the conditions of a long voyage. Taking into account the identified features, it is necessary to carry out preventive measures to reduce the severity of disadaptive metabolic changes during a long voyage and rehabilitation actions after the voyage.

Key words: adaptive potential, rivermen, long voyage, metabolites, correlations.

Несмотря на свою уникальную структурно-функциональную организацию и автономность, гомеостатические системы связаны между собой многочисленными метаболическими связями. Благодаря этим (межсистемным) связям оказывается возможной работа компенсаторных механизмов при нарушении функций отдельных гомеостатических систем. Благодаря этим связям осуществляется влияние на течение типовых физиологических и патологических процессов: регенерацию, воспаление, формирование иммунодефицитов и аутоиммунной патологии [1]. Эксплуатация судов в северных регионах требует особой надежности организма для обеспечения безопасности мореплавания. Адаптационно-компенсаторные механизмы человека в субэкстремальных и экстремальных условиях определяются, прежде всего, работой природных гомеостатических систем в новых условиях существования [2]. В морской медицине специфика проблемы адаптации моряков определяется, большей частью, относительно коротким временем приспособления моряков к многообразию новых условий жизнедеятельности. Относительная кратковременность и многократность периодов воздействия неблагоприятных судовых и природных факторов – основные отличия адаптации моряков в сравнении с коренным и пришлым населением Крайнего Севера [3]. Негативно влияют на здоровье работающих на судне шум, вибрация, качка, эпизоды ускорения, электромагнитные поля, неблагоприятные климатические условия и их частая смена, загрязнение воздушной среды веществами, выделяемыми транспортируемыми грузами и материалами, используемыми при строительстве и ремонте объектов водного транспорта [4]. Шум и вибрация влияют на общую иммунологическую реактивность, гормональный статус, вызывают изменения со стороны органов слуха, ЦНС и сердечно-сосудистой системы [5].

Узкий диапазон химических анализов, используемых в настоящее время медицинским сообществом, в будущем будет заменен анализами, которые выявляют гораздо более полную метаболическую сигнатуру. Ожидается, что эта сигнатура будет описывать глобальные биохимические aberrации, отражающие закономерности вариаций в состояниях здоровья, более точно

описывать конкретные заболевания и их прогрессирование и в значительной степени помогать в дифференциальной диагностике. Некоторые метаболиты, особенно когда они присутствуют в высоких концентрациях, могут функционировать как медленно действующие яды (т.е. метаботоксины). Метабономика может помочь в выявлении многих новых метаботоксинов, которые вызывают состояния, ранее приписываемые к дефектным генам или неправильно свернутым белкам. Метаболиты абсолютно необходимы в качестве сигнальных молекул. Действительно, их роль в передаче сигналов органам, тканям или клеткам может быть гораздо важнее, чем их роль в качестве молекулярного топлива или молекулярных кирпичей и раствора [6].

Метаболический статус у работников речного флота Республики Саха (Якутия) недостаточно изучен. Поиск маркеров оценки дизадаптационных состояний представляет несомненный интерес и является актуальным.

Цель исследования – дать характеристику корреляционных связей адаптационного потенциала с метаболическими факторами у работников речного флота Якутии до и после рейса с целью оценки влияния длительного рейса.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования служили 45 мужчин в возрасте от 21 года до 68 лет (средний возраст $47,11 \pm 12,3$ лет), работающие в организациях речного транспорта Республики Саха (Якутия) с вредными условиями труда (подкласс 3.1). Распределение обследованных лиц по возрастному составу было следующим: от 20-29 лет – 5, 30-39 лет – 6, 40-49 лет – 12, 50-59 лет – 13, 60-69 лет – 9 человек. По стажу работы в организациях речного транспорта обследованные лица были распределены таким образом: до 1 года – 2, до 5 лет – 2, от 5 до 10 лет – 11, от 10 до 20 лет – 6, более 20 лет – 24 человека. Исследование проводилось в соответствии с этическими рекомендациями Хельсинкской декларации, одобрено Комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» и выполнено с информированного согласия исследуемых.

Перед длительным рейсом, продолжительностью 4 месяца, проведено анкетирование, состоящее из 8 блоков (общие сведения, состав семьи, жилищные условия, материальная обеспеченность, образ жизни, медицинская активность семьи, экология, заболевания сердечно-сосудистой системы), измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС), систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, пульсового давления (ПД), антропометрических показателей – роста и массы тела по стандартной методике. Индекс массы тела оценивался на основании вычисления индекса Кетле, рассчитанного по формуле: $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$. В соответствии с критериями ВОЗ (1997), значение ИМТ тела свыше 25 кг/м² относится к категории с избыточной массой тела, >30 кг/м² – к ожирению 1 степени, >35 кг/м² – к ожирению 2 степени, >40 кг/м² – к ожирению 3 степени (Европейские рекомендации III пересмотра, 2003 г.). Был рассчитан адаптационный потенциал (АП) системы кровообращения по формуле Р.М.Баевского [7]:

$$АП = 0,011 \times ЧСС + 0,014 \times САД + 0,008 \times ДАД + 0,009 \times МТ - 0,009 \times Р + 0,014 \times В - 0,27,$$

где ЧСС – частота сердечных сокращений (уд/мин), САД и ДАД – систолическое и диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.); Р – рост (см), МТ – масса тела (кг), В – возраст (лет). Интерпретация АП по баллам: ниже 2,60 – удовлетворительная адаптация (характеризует достаточные функциональные возможности системы кровообращения); 2,60-3,09 – функциональное напряжение адаптационных механизмов; 3,10-3,59 – неудовлетворительная адаптация, характеризует снижение функциональных возможностей системы кровообращения; более 3,60 – характеризует резкое снижение функциональных возможностей системы кровообращения с явлением срыва адаптационных механизмов целостного организма.

Исследования биохимических и гормональных параметров крови проводились в лаборатории ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» до и после длительного рейса в условиях постоянного внутреннего и внешнего контроля качества. Забор крови для исследования из локтевой вены в утренние часы натощак. Активность аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы, лактатдегидрогеназы, креатинкиназы, уровней глюкозы, общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности и триглицеридов проводили энзиматическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе CobasMiraPlus (LaRoche, Швейцария) с использованием реактивов «Bioson» (Германия). Концентрацию в плазме крови свободных фракций трийодтиронина (Т3св) и тироксина (Т4св), тиреотропного гормона (ТТГ), кортизола и тестостерона определяли методом иммуноферментного анализа с помощью наборов реагентов АО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия).

Идентификацию и определение концентрации метаболитов в образцах плазмы крови проводили (до и после рейса) методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией (ГХ-МС) [8] в лаборатории Института биологических проблем криолитозоны Федерального исследовательского центра «Якутский научный центр СО РАН».

Для метаболомного анализа 100 мкл сыворотки крови экстрагировали в 1 мл метанола в течение суток. Полученный экстракт выпаривали при 40°C на ротонном испарителе, сухой остаток растворяли в 50 мкл раствора трикозана в пиридине. Для получения летучих триметилсилил-производных (ТМС) проводили дериватизацию с использованием 50 мкл N,O-бис-(триметилсилил)трифторацетамида (BSTFA) в течение 15 мин при 100°C. Анализ проводили методом ГХ-МС на хроматографе Маэстро (Россия) с квадрупольным масс-спектрометром Agilent 5975C (США), колонка HP-5MS, 30м×0.25мм. Для хроматографии использовали линейный градиент температуры от 70°C до 320°C со скоростью 4°C/мин при потоке газа (гелий) 1 мл/мин. Сбор данных осуществляли с помощью программного обеспечения Agilent ChemStation. Количественную интерпретацию хроматограмм проводили методом внутренней стандартизации по углеводороду C23. Обработка и интерпретация масс-спектрометрической информации проводилась с использованием стандартной библиотеки NIST 2011.

Анализ данных метаболомного профиля плазмы крови проводили на базе платформы MetaboAnalyst (V5.0), <https://www.metaboanalyst.ca>. Были использованы многомерные методы: анализ главных компонент (PCA – principal component analysis) и частичный дискриминантный анализ методом наименьших квадратов (PLS-DA). Метод PCA, или многофакторный анализ, основанный на методах проекции, был использован для оценки статистической дифференциации между группами в различные сезоны (весна/осень) и для биохимической интерпретации. Этот метод позволяет увидеть систематические изменения во всех образцах крови и выявляет основные выбросы, которые, в свою очередь, отображают взвешенную разность между наблюдаемыми группами. Эти выбросы являются уникальными для исследуемых групп.

Статистический анализ полученных данных проведен с использованием пакета программы IBM SPSS Statistics 23.0. Проверку на нормальность распределения изучаемых количественных показателей проводили по тесту Колмогорова–Смирнова. При сравнении количественных показателей групп значимость различий оценивали с помощью парного и непарного критерия t-критерия Стьюдента при нормальном распределении и критерия Манна-Уитни при ненормальном распределении. Количественные данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего. Для выявления связи между изучаемыми показателями применяли метод

корреляционного анализа данных с вычислением коэффициентов и ранговой корреляции Спирмена и Пирсона. Результаты считались статистически значимыми при величинах достигнутого уровня значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

Обследование проведено во время плановых медицинских осмотров 45 работников речного флота до и после длительного рейса. Распределение по уровню АП показало, что у 17 (37,8%) из них наблюдается

удовлетворительная адаптация (1 группа), у 11 (24,4%) – функциональное напряжение адаптационных механизмов (2 группа), у 9 (20,0%) – неудовлетворительная адаптация (3 группа) и у 8 (17,8%) – резкое снижение функциональных возможностей системы кровообращения с явлением срыва адаптационных механизмов (4 группа). Значения ИМТ в диапазоне нормы установлены у 35,6%, избыточный вес – у 33,3%, ожирение 1 степени – у 22,2% и ожирение 2 степени – у 8,9% обследованных лиц.

Таблица 1

Средние значения показателей ИМТ и сердечно-сосудистой системы в сформированных по уровню АП группах

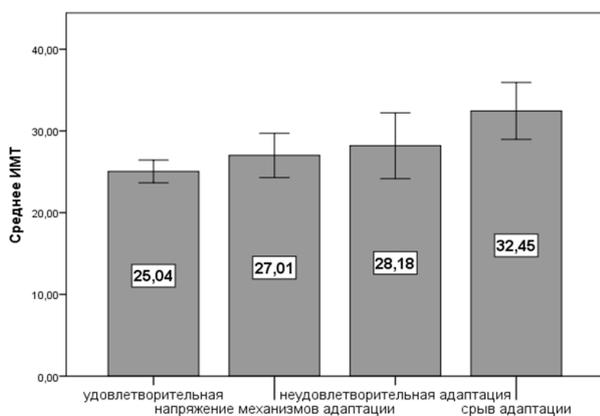
Показатель	1 группа (n=17)	2 группа (n=11)	3 группа (n=9)	4 группа (n=8)
ИМТ	25,04±2,70 ^{##}	27,00±4,04 [°]	28,18±5,23	32,45±4,17
САД, мм рт. ст.	112,35±5,62 ^{*°°##}	123,63±6,74 ^{#°}	136,66±5,00 ^{**}	158,37±11,63
ДАД, мм рт. ст.	70,29±6,95 ^{*°°##}	86,36±7,77 [°]	90,00±5,00 ^{**}	101,00±8,33
ПД, мм рт. ст.	42,35±9,70 ^{##}	38,18±6,03 ^{#°}	46,66±5,00 ^{**}	60,00±16,03

Примечание. Различия статистически достоверны ($p < 0,05$): * – между 1 и 2 группой; °° – между 1 и 3 группой, ## – между 1 и 4 группой; # – между 2 и 3 группой; ° – между 2 и 4 группой; ** – между 3 и 4 группой.

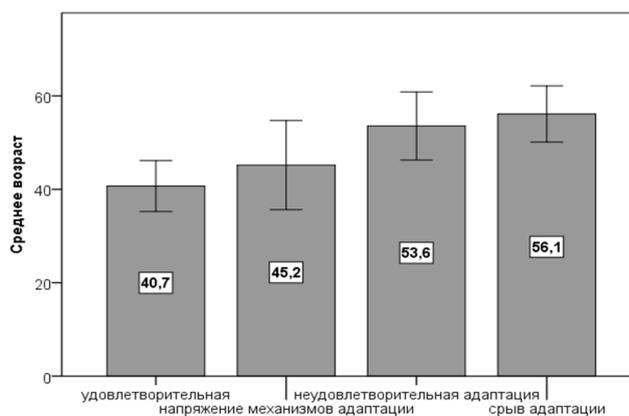
У лиц с удовлетворительной адаптацией (1 группа) показатели ИМТ, САД, ДАД, ПД были в пределах нормальных значений, у лиц с напряжением механизмов адаптации (2 группа) установлен избыточный вес, у лиц с неудовлетворительной адаптацией (3 группа) наблюдался избыточный вес с повышением уровня артериального давления, у лиц со срывом адаптации (4 группа) – ожирение 1 степени с выраженной артериальной гипертензией (табл. 1). Значимые различия показателей ИМТ установлены между 1 и 4, 2 и 4 группами, САД – между всеми группами, ДАД – между 1 и 2, 1 и 3, 1 и 4, 2 и 4, 3 и 4 группами, ПД – между 1 и 4, 2 и 3, 2 и 4, 3 и 4 группами.

Корреляционный анализ, проведенный между ран-

говыми значениями категориальных данных анкетирования (возраст, национальность, образование, семейное положение, стаж проживания в Якутии, условия проживания и т.д.) выявил прямые сильные корреляционные связи АП с ИМТ ($r=0,556$; $p=0,000$) и возрастом обследованных ($r=0,450$; $p=0,002$), т.е. состояние «срыва адаптации» чаще всего встречается у лиц с высокими значениями ИМТ и старшего возраста (рис.). Также установлены прямые корреляционные связи АП с продолжительностью профессиональной вредности ($r=0,434$; $p=0,003$). Сильные корреляционные связи также установлены между АП и значениями САД ($r=0,933$; $p=0,000$), ДАД ($r=0,824$; $p=0,000$) и ПД ($r=0,500$; $p=0,000$).



Столбцы ошибок: 95% дов. инт.



Столбцы ошибок: 95% дов. инт.

Рис. Статистически значимые взаимосвязи АП со значением ИМТ и возраста

Сравнительные данные биохимических и гормональных параметров крови у речников были в пределах диапазона нормы, но со значимыми различиями до и после длительного рейса, с тенденцией к повышению уровня щелочной фосфатазы, мочевины, креатинина, Т3св, Т4св, тестостерона после рейса. После рейса уровни АлАТ и глюкозы были выше нормы (табл. 2). При разной напряженности обменных процессов су-

дить о преобладании ката- и анаболических путей метаболизма можно по коэффициенту де Ритиса (АсАТ/АлАТ), адаптационный диапазон которого колеблется от 1,2 до 1,6, эталонное его значение равно 1,5. В нашем исследовании коэффициент де Ритиса существенно различался до и после длительного рейса. После рейса этот показатель был снижен за счет высокого значения АлАТ.

Таблица 2

Различия биохимических и гормональных параметров крови речников до и после рейса

Показатель (референсные значения)	До рейса	После рейса	p
Лактатдегидрогеназа (225-450 Ед/л)	385,75±7,96	347,71±8,62	0,000
Щелочная фосфатаза (<258 Ед/л)	203,26±7,44	223,93±8,28	0,009
АлАТ (<30 Ед/л)	20,60±1,88	36,26±4,86	0,003
Мочевина (5-12,1 ммоль/л)	5,47±0,19	6,22±0,21	0,007
Креатинин (50-120 мкмоль/л)	91,73±1,49	100,24±1,87	0,000
Глюкоза (3,3-5,5 ммоль/л)	5,28±0,19	5,94±0,24	0,017
Коэффициент де Ритиса (1,3-1,5)	1,55±0,09	1,00±0,05	0,000
Т3 св. (2,5-7,5 нмоль/л)	3,58±0,10	4,63±0,17	0,000
Т4 св. (10,0-25,0 нмоль/л)	10,63±0,37	13,54±0,64	0,000
Тестостерон (4,5-35,4 нмоль/л)	13,17±1,04	15,98±1,06	0,014

При изучении взаимосвязи АП с биохимическими и гормональными параметрами крови выявлены прямые корреляционные связи с уровнем креатинина, глюкозы и мочевины, обратные корреляционные связи с уровнем креатинкиназы, тестостерона до- и после

рейса с максимальным усилением обратной связи тестостерона после рейса (табл. 3). Все выявленные корреляционные связи АП с показателями крови в той или иной степени имеют ассоциации с избыточной массой тела и ожирением.

Таблица 3

Корреляционные связи АП с биохимическими и гормональными показателями крови речников

Биохимические и гормональные показатели		r	p
Креатинин, ммоль/л	До рейса	0,408	0,005
Тестостерон, нмоль/л		-0,365	0,014
Креатинкиназа, Ед/л	После рейса	-0,334	0,025
Глюкоза, ммоль/л		0,443	0,002
Мочевина, ммоль/л		0,329	0,027
Тестостерон, нмоль/л		-0,657	0,000

Из 62 метаболитов плазмы крови установлены прямые сильные корреляционные связи АП с пальмитиновой кислотой ($r=0,425$; $p=0,004$) – до рейса, с глюконовой ($r=0,401$; $p=0,006$) и треоновой кислотами ($r=0,391$; $p=0,008$) – после рейса (табл. 4).

Количество корреляционных связей АП с биохими-

ческими параметрами и метаболитами плазмы крови у речников увеличивается после рейса по сравнению со значениями до рейса, что свидетельствует о повышении степени напряжения адаптационных механизмов.

Таблица 4

Корреляционные связи АП с метаболитами плазмы крови речников

№	Метаболиты	До рейса		После рейса	
		r	p	r	p
1.	Lacticacid	0,203	0,180	0,001	0,995
2.	Glycolicacid	0,242	0,110	0,155	0,310
3.	Hydraacrylicacid	0,259	0,086	0,277	0,066
4.	Hydroxybutyricacid	-0,077	0,616	0,096	0,531
5.	Valine	-0,260	0,084	-0,317*	0,034
6.	Amino1hexanol	-0,106	0,489	-0,225	0,138
7.	Urea	0,032	0,836	-0,120	0,432
8.	Leucine	-0,132	0,386	-0,185	0,224
9.	Phosphoricacid	0,217	0,152	0,213	0,160
10.	Succinicacid	0,366*	0,013	0,213	0,160
11.	Podocarpa581113tetraen7one13hydroxy14isopropyl	-0,110	0,474	-0,309*	0,039
12.	Glycericacid	0,305*	0,041	0,319*	0,033
13.	Serine	-0,337*	0,024	-0,267	0,077
14.	Threonine	-0,136	0,373	-0,052	0,736
15.	Dihydrouacil	0,000	0,998	0,028	0,857
16.	Xylopyranose	0,156	0,998	0,061	0,690
17.	Deoxytetronicacid	0,115	0,452	0,123	0,422
18.	Rs34dihydroxybutanolcacid	0,303*	0,043	0,375*	0,011
19.	Asparticacid	-0,295*	0,050	-0,095	0,534
20.	Oxoproline	-0,162	0,287	-0,106	0,490
21.	cis4Aminocyclohexanecarboxylicacid	-0,029	0,852	0,182	0,232
22.	Threonicacid	0,244	0,106	0,378*	0,010
23.	Threonicacid1	0,252	0,094	0,423**	0,004
24.	Dioxoheptanoicacid	0,208	0,170	0,213	0,160
25.	Aminoheptanedioicacid	-0,266	0,078	-0,024	0,875
26.	Glutamicacid	0,065	0,673	-0,188	0,216
27.	Tetrahydroxypentanoicacidlactonetris	0,195	0,199	0,344*	0,021
28.	Ribonicacid	0,184	0,226	0,349*	0,019
29.	Ribonicacid	-0,011	0,941	-0,006	0,971
30.	DXylopyranose	0,194	0,202	-0,007	0,966
31.	Phosphoricacid	0,044	0,773	0,039	0,799
32.	Ketolgluconicacid	0,276	0,067	0,313*	0,037
33.	Fructofuranose	0,332*	0,026	0,263	0,081
34.	Fructofuranose	0,326*	0,029	0,298*	0,046

35.	Fructofuranose	0,316*	0,034	-0,071	0,643
36.	Fructopyranose	0,235	0,120	0,153	0,317
37.	Anhydrohexitol	-0,163	0,285	-0,361*	0,015
38.	Fructofuranose	0,309*	0,039	0,329*	0,027
39.	Hexadecenoicacid	0,102	0,504	0,186	0,222
40.	DFructose	0,147	0,336	0,131	0,389
41.	Palmiticacid	0,411**	0,005	0,271	0,072
42.	Sorbose	0,264	0,080	0,294	0,050
43.	α DMannopyranose5TMSderivative	0,277	0,066	0,311*	0,038
44.	ProstaglandinD	0,061	0,693	0,151	0,324
45.	Acrylicacid	0,250	0,097	0,185	0,223
46.	Gluconicacid	0,201	0,186	0,401**	0,006
47.	Glucopyranose5TSderivative	0,343*	0,021	0,278	0,064
48.	Palmitelaidicacid	0,183	0,228	0,181	0,234
49.	Gluconicacid	0,143	0,348	-0,088	0,566
50.	PalmiticAcid	0,119	0,435	0,158	0,300
51.	Linoleicacid	0,202	0,184	0,133	0,384
52.	Oleicacid	0,151	0,184	0,185	0,224
53.	Octadecenoicacid	0,177	0,245	0,248	0,100
54.	Stearicacid	0,359*	0,015	0,235	0,121
55.	Linoleicacid	0,048	0,752	0,149	0,329
56.	Oleicacid	0,175	0,249	0,199	0,190
57.	Octadecenoicacid	0,121	0,429	0,220	0,147
58.	Stearicacid	0,253	0,093	0,159	0,296
59.	Arachidonicacid	0,324*	0,030	0,211	0,164
60.	Eicosatrienoicacid	0,295*	0,049	0,081	0,597
61.	ProstaglandinE	-0,066	0,0668	0,074	0,628
62.	Cholesterol	0,218	0,150	0,181	0,234
*Корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя).					
**Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя).					

Обсуждение результатов исследования

Проведенное нами исследование показывает, что у работников речного флота наблюдается напряжение механизмов адаптации системы кровообращения, о чем свидетельствуют значения ИМТ, САД, ДАД, ПД. Избыточный вес у лиц с напряжением механизмов адаптации, избыточный вес с повышением уровня артериального давления у лиц с неудовлетворительной адаптацией, ожирение 1 степени с выраженной артериальной гипертензией у лиц со срывом адаптации –

являются признаками нарушения метаболических процессов организма.

В период плавания может возникнуть перенапряжение адаптационных механизмов и наступить период дизадаптационных расстройств, которые, как правило, отмечаются через 3-3,5 месяца плавания и более [9]. Адаптация большинства систем организма к условиям рейса происходит в первые один-два месяца рейса. Далее следует короткий период адекватной реакции – в среднем около одного месяца. Но уже на третьем-четвертом месяце плавания наступает дизадаптация. Наи-

более выраженные изменения сердечной деятельности по данным ЭКГ появляются на четвертом месяце рейса и сохраняются в дальнейшем [10]. В длительных траншпиротных рейсах у моряков рыбопромыслового флота напряжение механизмов адаптации держится до двух месяцев, после чего взаимодействие между отдельными составляющими центрального и периферического контура управления снижается, реактивность организма и неспецифические реакции адаптации формируются автономно, наступает фаза истощения и развивается состояние дезадаптации. Истинной адаптацией к условиям работы в море не наступает [11].

Моряки, независимо от их национальности и ранга, демонстрировали большую склонность к избыточному весу и ожирению по сравнению с общим населением той же этнической принадлежности [12]. Фремингемское исследование с участием более 1 млн человек показало, что у лиц среднего возраста с избыточной массой тела вероятность развития артериальной гипертензии на 50% выше, чем среди тех, кто не страдает ожирением. Увеличение ИМТ сопровождалось достоверным повышением САД и ДАД, причем на каждые лишние 4,5 кг веса приходилось увеличение САД на 4,4 мм рт. ст. у мужчин и на 4,2 мм рт. ст. у женщин [13]. У лиц, страдающих ожирением, формируется гиперфилтрация, по-видимому, как компенсаторная реакция, позволяющая обеспечить возросшие метаболические потребности организма при увеличении массы тела [14].

Уровень глюкозы крови у речников имел тенденцию к повышению после рейса, хотя, по данным исследований Е.Р.Бойко, для жителей Севера характерны сезонная обусловленность изменений углеводного обмена, существование региональных нормативов содержания сывороточных глюкозы, лактата, пирувата, а также склонность к развитию гипогликемических состояний [15]. Известно, что кроме «химического топлива» углеводы служат исходными продуктами для биосинтеза липидов, белков и нуклеиновых кислот. У человека и животных на всех стадиях синтеза и распада углеводов регуляция углеводного обмена осуществляется при участии центральной нервной системы и гормонов [16]. Нарушения метаболизма глюкозы, образование гликотоксина, промежуточных продуктов гликирования и конечных продуктов гликирования рассматривают как факторы риска, которые инициируют развитие атеросклероза и прогрессирование атеросклероза, сахарный диабет, синдром резистентности к инсулину, микрососудистые осложнения, артериосклероз, микроангиопатии [17]. Также после рейса у речников был снижен коэффициент де Ритиса за счет высокого значения АлАТ, что свидетельствует об усилении катаболических процессов.

Креатинин – аминокислота, полученная из креатина – традиционно используется для оценки функции почек. Однако на его уровни в значительной степени влияют состояние питания, мышечная масса, возраст

и пол человека [18]. Креатинкиназа – фермент, который катализирует реакцию переноса фосфорильного остатка с АТФ на креатин с образованием креатинфосфата и АДФ. АТФ – молекула, являющаяся источником энергии в биохимических реакциях человеческого организма. Уровень креатинкиназы был связан с увеличением ИМТ, окружностью талии >80 см и двумя или более признаками метаболического синдрома, в соответствии с центральной ролью волокон скелетных мышц II типа в энергетическом обмене и ожирении [19]. Основой ассоциации ожирения и нарушений углеводного обмена является развитие вторичной инсулинорезистентности на фоне гипертрофии и дисфункции жировых клеток [20].

Известно, что мужчины с ожирением имеют нарушенный профиль половых стероидов, особенно более низкие уровни общего тестостерона в сыворотке крови по сравнению со здоровыми мужчинами [21]. У мужчин с низким уровнем тестостерона в сыворотке, обусловленным ожирением, существует линейно-обратная связь между снижением веса и увеличением концентрации тестостерона в сыворотке. Низкие концентрации тестостерона в сыворотке с возрастом в основном являются следствием хронических заболеваний, связанных с ожирением, употребления опиоидов и модифицируемого поведения, связанного со здоровьем [22].

Выявленные нами различия корреляционных связей АП и метаболитов плазмы крови у речников до и после длительного рейса, свидетельствуют о тесной связи метаболомного профиля с периодом плавания. Из метаболитов плазмы крови с АП коррелировали пальмитиновая кислота, глюконовая и треоновая.

Кроме диагностики уже имеющихся заболеваний, метаболомный профиль плазмы крови может служить для оценки риска развития болезни в будущем в результате снижения адаптационных резервов организма при влиянии на него неблагоприятных экологических факторов различной природы [23].

Избыточное количество пальмитиновой насыщенной жирной кислоты является основной причиной синдрома дефицита полиненасыщенных жирных кислот в клетках, тем самым запуская длительное формирование, в частности, атеросклероза. Известно, что при повышенном содержании пальмитиновой кислоты в пище в организме образуется большое количество пальмитиновых липопротеинов низкой и очень низкой плотности, что приводит к нарушению синтеза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Белков, связывающих жирные кислоты для переноса последних в клетку, недостаточно, либо белки в составе ЛПНП не активированы. Таким образом, образуется большое количество безлигандных пальмитиновых, а также линолевых и линоленовых (которые также поступили с пищей) ЛПНП. Такие ЛПНП превращаются в крови в «биологический мусор», который организм не может усвоить и любыми способами пытается уничтожить

[24]. Глюконовая кислота относится к группе альдоновых кислот и используется в фармацевтической и пищевой промышленности, где зарегистрирована в качестве пищевой добавки E574, как регулятор кислотности продуктов и разрыхлитель. Кроме того, она является подкислителем, комплексообразователем, усиливает действие антиоксидантов. Глюконовая кислота успешно применяется в фармацевтической промышленности с целью синтеза таких важных препаратов, как глюконаты натрия, кальция, железа, а также глюконо-дельта-лактона [25]. Глюконовую кислоту получают окислением D-глюкозы. Корреляция глюконовой кислоты с АП возможно связана с повышением уровня глюкозы крови у речников после рейса. Метаболит треоновая кислота представляет собой сахарную кислоту, полученную из треозы. L-изомер является метаболитом аскорбиновой кислоты (витамин С). Так же треоновая кислота является продуктом окисления фруктозы. Продуктом окисления треоновой кислоты по концевой гидроксильной группе является винная кислота. Исследования свидетельствуют, что L-треонат подавляет экспрессию гена человека DKK1 *in vitro*, участвующего в процессах облысения мужчин [26].

Заключение

Результаты оценки адаптационного потенциала до рейса показали удовлетворительную адаптацию только у 37,8% речников, что может явиться основанием для более углубленного профессионального от-

бора для работы в условиях длительных рейсов. Метаболические параметры и корреляционный анализ АП речников показали неудовлетворительную адаптацию или признаки срыва адаптации чаще у лиц старшего возраста и имеющих избыточную массу тела или ожирение. Дизадаптационные признаки статистически значимо положительно коррелируют с уровнем глюкозы, креатинина, мочевины, пальмитиновой кислоты, глюконовой кислоты, треоновой кислоты и имеют отрицательные связи с уровнем тестостерона и креатинкиназы. Выявленные результаты метаболических изменений свидетельствуют об усугублении дизадаптивных изменений в условиях длительного рейса.

С учетом выявленных особенностей необходимо проведение профилактических мероприятий для уменьшения выраженности дизадаптивных метаболических изменений во время длительного рейса и реабилитационных мероприятий после рейса.

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The author declares no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Панин Л.Е. Гомеостаз и проблемы приполярной медицины (методологические аспекты адаптации) // Бюллетень СО РАМН. 2010. Т.30, №3. С.6–11. EDN: MSSFQP.
2. Бочкарев М.В., Коростовцева Л.С., Коломейчук С.Н., Петрашова Д.А., Шаламова Е.Ю., Рагозин О.Н., Свиричев Ю.В. Роль сна и изменений ритма сна-бодрствования в адаптации к условиям Арктики // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2019. Т.16, №2. С.86–95. EDN: ZGOJRV. <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2019-16-2-86-95>
3. Зайцев В.И., Виноградов С.А. Особенности формирования адаптационных реакций организма моряков в условиях высоких широт // Здоровье населения и среда обитания. 2013. №2(239). С.11–13. EDN: PXLTP.
4. Мацевич Л.М., Вишневский А.М., Разлетова А.Б., Гамаюнов А.С., Лукина Т.М. Факторы, формирующие среду обитания при эксплуатации объектов водного транспорта // Казанский медицинский журнал. 2009. Т.90, №4. С.597–600. EDN: KZLJEF.
5. Сидоров П.И., Казакевич Е.В., Багрецова А.А. Морская медицина как основа сохранения здоровья работников водного транспорта // Медицина труда и промышленная экология. 2007. №1. С.8–11. EDN: KGLFAH.
6. Beger R.D., Dunn W., Schmidt M.A., Gross S.S., Kirwan J.A., Cascante M., Brennan L., Wishart D.S., Oresic M., Hankemeier T., Broadhurst D.I., Lane A.N., Suhre K., Kastenmüller G., Sumner S.J., Thiele I., Fiehn O., Kaddurah-Daouk R. Metabolomics enables precision medicine: “A White Paper, Community Perspective” // Metabolomics. 2016. Vol.12. Article number: 149. <https://doi.org/10.1007/s11306-016-1094-6>
7. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Адаптационный потенциал системы кровообращения и вопросы донозологической диагностики // Проблемы адаптации детского и взрослого организма в норме и патологии. М.: ИГМИ, 1990. С.25–31.
8. Петрова Н.В., Сазанова К.В., Медведева Н.А., Шаварда А.Л. Особенности метаболомного профиля на разных стадиях онтогенеза *Prunella vulgaris* (Lamiaceae) при выращивании в климатической камере // Химия растительного сырья. 2018. №3. С.139–147. EDN: YABUWD. <https://doi.org/10.14258/jcprm.2018033798>
9. Камалутдинов С.Р., Попов В.В., Иванова Т.Н. Признаки хронической сердечной недостаточности у моряков торгового флота во время длительных рейсов // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2012. Т.46, №3. С.64–

67. EDN: PWO GOD.

10. Сидоров П.И., Казакевич Е.В., Суханов С.Г. Адаптация моряков к условиям рейса: руководство по морской медицине / под ред. П.И.Сидорова. Архангельск: АГМА, 1998. С.26–29.

11. Щербина Ф.А. Адаптивные реакции организма моряков рыбопромыслового флота в динамике 75-суточного рейса // Вестник Северного (Арктического) Федерального университета. Серия: Медико-биологические науки. 2014. №3. С.91–99. EDN: SOAITF.

12. Nittari G., Tomassoni D., Di Canio M., Traini E., Pirillo I., Minciacchi A., Amenta F. Overweight among seafarers working on board merchant ships // BMC Public Health. 2019. Vol.19. Article number: 45. <https://doi.org/10.1186/s12889-018-6377-6>

13. Stevens V.J., Obarzanek E., Cook N.R., Lee I.M., Appel L.J., Smith West D., Milas N.C., Mattfeldt-Beman M., Belden L., Bragg C., Millstone M., Raczynski J., Brewer A., Singh B., Cohen J. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the trials of hypertension prevention, phase II // Ann. Intern. Med. 2001. Vol.134. P.1–11. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-1-200101020-00007>

14. Ковесди Ч., Фурс С., Зоккали К. Ожирение и заболевания почек: скрытые последствия эпидемии // Нефрология. 2017. Т.21, №2. С.10-19. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-2-10-19>

15. Бойко Е.Р. Физиолого-биохимические основы жизнедеятельности человека на Севере. Екатеринбург: УрО РАН, 2005. 191 с. ISBN: 5-7691-1565-3.

16. Литвак М.М., Зарудская О.М. Многообразие превращений углеводов в организме // Научный альманах. 2016. №1-2 (15). С.386–392. EDN: WBF PUL. <https://doi.org/10.17117/na.2016.01.02.386>

17. Титов В.Н., Хохлова Н.В., Ширяева Ю.К. Глюкоза, гликотоксины и продукты гликирования протеинов: роль в патогенезе // Клиническая медицина. 2013. №3. С.15–23. EDN: PWKODZ.

18. Asif A.A., Hussain H., Chatterjee T. Extraordinary Creatinine Level: A Case Report // Cureus. 2020. Vol.12, Iss.7. Article number: e9076. <https://doi.org/10.7759/cureus.9076>

19. Al-Hail N., Butler A.E., Dargham S.R., Abou Seif A., Atkin S.L. Creatine Kinase Is a Marker of Metabolic Syndrome in Qatari Women With and Without Polycystic Ovarian Syndrome // Front. Endocrinol. 2019. Vol.10. Article number: 659. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00659>

20. Лавренова Е.А., Драпкина О.М. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия // Ожирение и метаболизм. 2020. Т.17, №1. С.48–55. EDN: WCSRAE. <https://doi.org/10.14341/omet9759>

21. Гамидов С.И., Шатылко Т.В., Гасанов Н.Г. Мужское здоровье и ожирение – диагностика и терапевтические подходы // Ожирение и метаболизм. 2019. Т.16, №3. С.29–36. EDN: QELTWG. <https://doi.org/10.14341/omet10314>

22. Wittert G., Grossmann M. Obesity, type 2 diabetes, and testosterone in ageing men // Rev. Endocr. Metab. Disord. 2022. Vol.23. P.1233–1242. <https://doi.org/10.1007/s11154-022-09746-5>

23. Колосова О.Н., Засимова Е.З., Слепцов И.В., Гольдерова А.С., Кершенгольц Б.М. К вопросу разработки теста отбора вахтовиков для работы на Севере на основе определения метаболомного профиля плазмы крови, на примере работников водного транспорта // Природные ресурсы Арктики и Субарктики. 2021. Т.26, №4. С.91–102. EDN: GIBVXT. <https://doi.org/10.31242/2618-9712-2021-26-4-91-102>

24. Степычева Н.В., Васина Н.А., Куликова А.А. Оценка влияния пальмового масла на развитие атеросклероза и атероматоза // Современные научные исследования и инновации. 2018. №1(81). URL: <https://web.snauka.ru/issues/2018/01/85552>. EDN: NRUUBD.

25. Голикова Е. П., Лакина Н. В., Шкилева И. П., Матвеева В. Г. Исследование биокаталитического способа получения глюконовой кислоты // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2017. №3. С.40–46. EDN: ZRCMYT.

26. Kwack M. H., Ahn J.S., Kim M. K., Kim J.C., Sun Y.K. Preventable effect of L-threonate, an ascorbate metabolite, on androgen-driven balding via repression of dihydrotestosterone-induced dickkopf-1 expression in human hair dermal papilla cells // BMB Reports. 2010. Vol.43, Iss.10. P.688–692. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2010.43.10.688>

REFERENCES

1. Panin L.E. [Homeostasis and problems of circumpolar health (methodological aspects of adaptation)]. *Siberian Scientific Medical Journal* 2010; 30(3):6–11 (in Russian).

2. Bochkarev M.V., Korostovtseva L.S., Kolomeychuk S.N., Petrashova D.A., Shalamova E.Yu., Ragozin O.N., Sviryaev Yu.V. [The role of sleep and sleep-wake rhythm changes in adaptation to Arctic conditions]. *Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki = Journal of Ural Medical Academic Science* 2019; 16(2):86–95 (in Russian). <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2019-16-2-86-95>

3. Zaitsev V.I., Vinogradov S.A. [Features of Formation of Adaptive Reactions of Sailors at High Latitudes]. *Zdorov'e naseleniâ i sreda obitaniâ = Public Health and Life Environment* 2013; (2):11–13 (in Russian).

4. Matsevich L.M., Vishnevskij A.M., Razletova A.B., Gamayunov A.S., Lukina T.M. [The factors forming environment during operation of water transport units]. *Kazan Medical Journal* 2009; 90(4):597–600 (in Russian).

5. Sidorov P.I., Kazakevitch E.V., Bagretsova A.A. [Maritime medical service as a means to preserve health in water transport workers]. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology* 2007; (1):8–11 (in Russian).
6. Beger R.D., Dunn W., Schmidt M.A., Gross S.S., Kirwan J.A., Cascante M., Brennan L., Wishart D.S., Oresic M., Hankemeier T., Broadhurst D.I., Lane A.N., Suhre K., Kastenmüller G., Sumner S.J., Thiele I., Fiehn O., Kaddurah-Daouk R. Metabolomics enables precision medicine: “A White Paper, Community Perspective” *Metabolomics* 2016; 12:149. <https://doi.org/10.1007/s11306-016-1094-6>
7. Baevisky R.M., Berseneva A.P. [Adaptive potential of the circulatory system and issues of prenosological diagnostics. In: Problems of adaptation of the child and adult organism in normal and pathological conditions]. Moscow: MGMI; 1990:25–31 (in Russian).
8. Petrova N.V., Sazanova K.V., Medvedeva N.A., Shavarda A.L. [Metabolomic profile at the different stages of *Prunella Vulgaris* (Lamiaceae) ontogenesis at growing in the climate chamber]. *Khimija rastitel'nogo syr'ja (Chemistry of Plant Raw Material)* 2018; (3):139–147. <https://doi.org/10.14258/jcprm.2018033798>
9. Kamalutdinov S.P., Popov V.V., Ivanova T.N. [Signs of chronic cardiac insufficiency in merchant marine sailors on long voyages]. *Aviakosm. Ekolog. Med.* 2012; 46(3):64–67. PMID: 23074954.
10. Sidorov P. I., Kazakevich E.V., Sukhanov S. G. [Adaptation of seafarers to the conditions of the voyage]. Akhangel'sk: AGMA; 1998 (in Russian).
11. Shcherbina F.A. [Adaptive response in fishing fleet seamen during a 75-day's voyage]. *Vestnik of Northern (Arctic) Federal University. Series “Medical and Biological Sciences”* 2014; (3):91–99 (in Russian).
12. Nittari G., Tomassoni D., Di Canio M., Traini E., Pirillo I., Minciocchi A., Amenta F. Overweight among seafarers working on board merchant ships. *BMC Public Health* 2019; 19:45. <https://doi.org/10.1186/s12889-018-6377-6>
13. Stevens V.J., Obarzanek E., Cook N.R., Lee I.M., Appel L.J., Smith West D., Milas N.C., Mattfeldt-Beman M., Belden L., Bragg C., Millstone M., Raczynski J., Brewer A., Singh B., Cohen J. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the trials of hypertension prevention, phase II. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134:1–11. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-1-200101020-00007>
14. Kovcsdy C., Furth S., Zoccali C. [Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic]. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017; 21(2):10–19 (in Russian). <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-2-10-19>
15. Boyko E.R. [Physiological and biochemical basis of human life activity in the North]. Yekaterinburg.: UrO RAN; 2005 (in Russian). ISBN: 5-7691-1565-3.
16. Litvak M.M., Zarudskaya O.M. [The variety of transformations of carbohydrates in the body]. *Science Almanac* 2016; (1-2):386–392 (in Russian). <https://doi.org/10.17117/na.2016.01.02.386>
17. Titov V.N., Khokhlova N.V., Shiryaeva Yu.K. [Glucose, glycotoxins, and protein glycation products: the role in patogenesis]. *Clinical Medicine (Russian Journal)* 2013; (3):15–23 (in Russian).
18. Asif A.A, Hussain H., Chatterjee T. Extraordinary Creatinine Level: A Case Report. *Cureus* 2020; 12(7):e9076. <https://doi.org/10.7759/cureus.9076>
19. Al-Hail N., Butler A.E., Dargham S.R., Abou Seif A., Atkin S.L. Creatine Kinase Is a Marker of Metabolic Syndrome in Qatari Women With and Without Polycystic Ovarian Syndrome. *Front. Endocrinol.* 2019; 10:659. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00659>
20. Lavrenova E.A., Drapkina O.M. [Insulin resistance in obesity: pathogenesis and effects]. *Obesity and metabolism* 2020; 17(1):48–55 (in Russian). <https://doi.org/10.14341/omet9759>
21. Gamidov S.I., Shatylo T.V., Gasanov N.G. [Male health and obesity – diagnostic and therapeutic approach]. *Obesity and metabolism.* 2019; 16(3):29–36 (in Russian). <https://doi.org/10.14341/omet10314>
22. Wittert G., Grossmann M. Obesity, type 2 diabetes, and testosterone in ageing men. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2022; 23:1233–1242. <https://doi.org/10.1007/s11154-022-09746-5>
23. Kolosova O.N., Zasimova E.Z., Sleptsov I.V., Golderova A.S., Kershengolts B.M. [On the development of a test for the selection of shift workers for work in the North based on the determination of the metabolomic profile of blood plasma, by the example of workers in water transport]. *Arctic and Subarctic Natural Resources* 2021; 26(4):91–102 (in Russian). <https://doi.org/10.31242/2618-9712-2021-26-4-91-10>
24. Stepycheva N. V., Vasina N. A., Kulikova A. A. [Evaluation of the effect of palm oil on the development of atherosclerosis]. *Modern Scientific Researches and Innovations* 2018; (1) (in Russian). Available at: <https://web.snauka.ru/issues/2018/01/85552>
25. Golikova, E.P., Lakina N.V., Shkileva I.P., Matveeva V.G. [The study of the biocatalytic method for producing gluconic acid]. *Bulletin of the Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy* 2017; (3):40–46 (in Russian).
26. Kwack M. H., Ahn J.S., Kim M. K., Kim J.C., Sun Y.K. Preventable effect of L-threonate, an ascorbate metabolite, on androgen-driven balding via repression of dihydrotestosterone-induced dickkopf-1 expression in human hair dermal papilla cells. *BMB Reports* 2010; 43(10):688–692. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2010.43.10.688>

Информация об авторах:

Екатерина Захаровна Засимова, врач лечебной физкультуры и спортивной медицины (Институт физической культуры и спорта), соискатель диссертации (Медицинский институт), Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К.Аммосова»; e-mail: ekazas15@yandex.ru

Author information:

Ekaterina Z. Zasimova, doctor (Institute of Physical Culture and Sports), PhD student (Medical Institute) of the M.K.Ammosov North-Eastern Federal University; e-mail: ekazas15@yandex.ru

*Поступила 27.01.2023
Принята к печати 15.02.2023*

*Received January 27, 2023
Accepted February 15, 2023*

УДК 618.4:616.24-002«COVID-19»:612.111[577.125.53:577.352.336]

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-83-89

ОСОБЕННОСТИ ФОСФОЛИПИДНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ У РОЖЕНИЦ С COVID-19-АССОЦИИРОВАННОЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Н.А.Ишутина, И.А.Андриевская, И.А.Синякин

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Оценить фосфолипидный состав мембран эритроцитов у рожениц, перенесших в III триместре COVID-19-ассоциированную внебольничную пневмонию (ВП). **Материалы и методы.** Материалом исследования служили эритроциты периферической крови 65 рожениц с диагнозом COVID-19, среднетяжелое/тяжелое течение, ВП вирусной этиологии (основная группа). Пациентки основной группы в зависимости от тяжести течения ВП были разделены на две подгруппы: 1 подгруппа – среднетяжелое течение пневмонии (n=33), 2 подгруппа – тяжелое течение пневмонии (n=32). Контрольную группу составили 35 практически здоровых рожениц. Исследован количественный состав фосфолипидов методом двухмерной тонкослойной хроматографии по Кирхнеру. **Результаты.** В подгруппе 1 содержание фосфатидилэтаноламина и фосфатидилхолина в мембранах эритроцитов было ниже нормативных значений на 38 и 29%, соответственно (p<0,001), в подгруппе 2 данные показатели снижались, соответственно, на 32 и 48% (p<0,001). При этом установлено значительное увеличение содержания лизофосфатидилхолина у пациенток подгруппы 1 на 92% (p<0,001) и у женщин в подгруппе 2 на 110% (p<0,001), по сравнению с группой здоровых лиц. Кроме того, структурные изменения липидного бислоя мембран эритроцитов в условиях COVID-19-ассоциированной ВП характеризовались выраженным ростом содержания минорных фракций фосфолипидов: фосфатидилсерина и фосфатидилинозитола в 1 подгруппе на 63 и 53%, соответственно (p<0,001), во 2 подгруппе на 79 и 68%, соответственно (p<0,001), по сравнению с аналогичными показателями у лиц контрольной группы. **Заключение.** При COVID-19-ассоциированной ВП у рожениц определяется структурная дезорганизация фосфолипидных компонентов мембран эритроцитов, проявляющаяся снижением содержания фосфатидилэтаноламина и фосфатидилхолина при одновременном повышении уровня лизофосфатидилхолина, фосфатидилсерина и фосфатидилинозитола. Данные нарушения нарастают с увеличением тяжести легочного воспаления. Выявленные изменения в липидном спектре периферической крови и составе фосфолипидов мембран эритроцитов при COVID-19-ассоциированной ВП указывают на необходимость разработки методов их коррекции.

Ключевые слова: COVID-19, внебольничная пневмония, роженицы, мембраны эритроцитов, фосфолипиды.

PECULIARITIES OF PHOSPHOLIPID CHANGES IN ERYTHROCYTE MEMBRANES IN PARTURIENT WOMEN WITH COVID-19-ASSOCIATED COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

N.A.Ishutina, I.A.Andrievskaya, I.A.Sinyakin

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

Контактная информация

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, 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 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, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: ishutina-na@mail.ru@rambler.ru

Для цитирования:

Ишутина Н.А. Андриевская И.А., Синякин И.А. Особенности фосфолипидных изменений мембран эритроцитов у рожениц с COVID-19-ассоциированной внебольничной пневмонией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.87. С.83–89. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-83-89

For citation:

Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., Sinyakin I.A. Peculiarities of phospholipid changes in erythrocyte membranes in parturient women with COVID-19-associated community-acquired pneumonia. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (87):83–89 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-83-89

SUMMARY. Aim. To evaluate the phospholipid composition of erythrocyte membranes in parturient women who had COVID-19-associated community-acquired pneumonia (CAP) in the third trimester. **Materials and methods.** The material for the study was erythrocytes of peripheral blood of 65 parturient women diagnosed with COVID-19, moderate/severe course, CAP of viral etiology (main group). Patients of the main group, depending on the severity of CAP, were divided into two subgroups: subgroup 1 – moderate course of pneumonia (n=33), subgroup 2 – severe course of pneumonia (n=32). The control group consisted of 35 healthy parturient women. The quantitative composition of phospholipids was studied by two-dimensional thin-layer chromatography according to Kirchner. **Results.** In subgroup 1, the concentration of phosphatidylethanolamine and phosphatidylcholine in erythrocyte membranes was below the standard values by 38% and 29%, respectively ($p<0.001$), in subgroup 2, these indicators decreased by 32% and 48%, respectively ($p<0.001$). At the same time, a significant increase in the concentration of lysophosphatidylcholine was found in patients of subgroup 1 by 92% ($p<0.001$) and in patients of subgroup 2 by 110% ($p<0.001$), compared with the group of healthy individuals. In addition, structural changes in the lipid bilayer of erythrocyte membranes under conditions of COVID-19-associated CAP were characterized by a pronounced increase in the concentration of minor fractions of phospholipids: phosphatidylserine and phosphatidylinositol in subgroup 1 by 63% and 53%, respectively ($p<0.001$), in subgroup 2 by 79% and 68%, respectively ($p<0.001$), compared with similar indicators in the control group. **Conclusion.** With COVID-19-associated CAP in maternity women, structural disorganization of the phospholipid components of erythrocyte membranes is determined, manifested by a decrease in the concentration of phosphatidylethanolamine and phosphatidylcholine with a simultaneous increase in the level of lysophosphatidylcholine, phosphatidylserine and phosphatidylinositol. These disorders increase with increasing severity of pulmonary inflammation. The revealed changes in the lipid spectrum of peripheral blood and the composition of erythrocyte membrane phospholipids in COVID-19-associated CAP indicate the need to develop methods for their correction.

Key words: COVID-19, community-acquired pneumonia, parturient women, erythrocyte membranes, phospholipids.

Одной из групп биологически важных соединений для функционирования организма являются фосфолипиды, составляющие клеточные барьеры и участвующие в их дифференцировке и апоптозе [1]. Помимо этого фосфолипиды играют важную роль в передаче сигналов и хранении энергии. Изменение состава и содержания фосфолипидов могут быть следствием, как изменения экспрессии генов, так и активности ферментативных белков, участвующих в их биосинтезе и метаболизме [2]. Аномальный метаболизм фосфолипидов может способствовать развитию различных метаболических заболеваний [3]. Поэтому оценка нарушений липидного обмена важна при различных патологических состояниях, в том числе при нарушении обмена веществ, возникающих при вирусных заболеваниях.

COVID-19 представляет собой малоизученный с точки зрения патофизиологии процесс в отношении системы мать-плацента-плод и ставит перед акушерским сообществом вопросы, ответы на которые пока не найдены. К настоящему времени были продемонстрированы значительные изменения фосфолипидного обмена у больных с различным течением COVID-19 [4], однако эти данные получены вне беременности.

Цель исследования – оценить фосфолипидный состав мембран эритроцитов у рожениц, перенесших в III триместре COVID-19-ассоциированную внебольничную пневмонию.

Материалы и методы исследования

В настоящем исследовании приняли участие 65 рожениц с диагнозом COVID-19, среднетяжелое/тяжелое течение, внебольничная пневмония вирусной этиологии (основная группа). Пациентки основной группы в зависимости от тяжести течения пневмонии были разделены на две подгруппы: 1 подгруппа – среднетяже-

лое течение пневмонии (n=33), 2 группа – тяжелое течение пневмонии (n=32). Контрольную группу составили 35 практически здоровых рожениц. Все пациентки были сопоставимы ($p>0,05$) по возрасту и сроку родов: в 1 подгруппе – $30,72\pm 1,36$ года и $38,0\pm 0,38$ недель, соответственно; во 2 подгруппе – $29,75\pm 0,52$ года и $37,80\pm 0,42$ недель, соответственно; в контрольной группе – $24,5\pm 0,60$ года и $39,0\pm 0,28$ недель, соответственно.

Критерии включения: информированное согласие об участии в исследовании, лабораторно подтвержденная COVID-19 инфекция, вызванная SARS-CoV-2, внебольничная пневмония.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, несоответствие критериям включения, отсутствие лабораторной верификации SARS-CoV-2, наличие инфекций, передающихся половым путем, обострение воспалительных заболеваний экстрагенитальной патологии, другие причины.

В каждом случае диагноз был подтвержден согласно современным клинико-лабораторным критериям этиологической диагностики, в том числе путем обнаружения РНК SARS-CoV-2 в материале мазка из рото- и носоглотки методом полимеразной цепной реакции, а также с учетом современных клинико-рентгенологических критериев вирусного поражения легких при использовании специализированных методов лучевой диагностики.

У пациенток подгруппы 1 (среднетяжелое течение) отмечалось повышение температуры тела выше $38,5^{\circ}\text{C}$; ЧДД $>22/\text{мин}$; одышка при физической нагрузке; изменения при компьютерной томографии (рентгенографии), типичные для вирусного поражения; $\text{SpO}_2 <95\%$; С реактивный белок сыворотки крови >10 мг/л. У пациенток подгруппы 2 (тяжелое течение) наблюдалась

ЧДД>30/мин; SpO₂≤93%; индекс оксигенации PaO₂/FiO₂≤300 мм рт. ст.; нестабильная гемодинамика (систолическое АД менее 90 мм рт. ст. или диастолическое АД менее 60 мм рт. ст., диурез менее 20 мл/час); изменения в легких при компьютерной томографии (рентгенографии) типичные для вирусного поражения.

Наиболее частым осложнением настоящей беременности в основной группе была гемодинамические нарушения и плацентарная недостаточность, угроза ее прерывания, в том числе угрожающие преждевременные роды. Женщины при поступлении в стационар жаловались на кашель и аносмию, общую слабость, заложенность носа или насморк, одышку, головную боль, повышенную температуру тела до 38-39°C.

В мембранах эритроцитов исследован количественный состав фосфолипидов, результаты представлены в процентах от общей суммы. Липиды экстрагировали по методу J.Folch et al. [5]. Готовые экстракты разделяли на индивидуальные фракции фосфолипидов на пластинках с тонким слоем силикагеля (Woelm, Германия). Двухмерную тонкослойную хроматографию и идентификацию индивидуальных фракций фосфолипидов осуществляли по методу J.Kirchner [6].

Данное исследование проводилось с учетом требований Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 г. и нормативных документов «Правила надлежащей клинической прак-

тики в РФ», утвержденных Приказом №200 от 01.04.2016 МЗ РФ, а также одобрены этическим комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД.

Статистическая обработка данных с применением стандартной компьютерной программы IBM SPSS Statistics 18.0 (США). Для проверки гипотезы о принадлежности наблюдаемой выборки нормальному закону использовали методы Колмогорова-Смирнова и Манна-Уитни. Данные представлены как среднее значение (M) ± средняя ошибка (m). Во всех случаях распределение признаков соответствовало закону нормального распределения, поэтому для сравнения независимых групп использовали t-критерий Стьюдента. Величину уровня значимости (p) принимали равной 0,05, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях.

Результаты исследования и их обсуждение

Фосфолипиды представляют интерес при внебольничной пневмонии, поскольку участвуют в воспалении и поддержании целостности клеток легких.

При изучении фосфолипидного состава мембран эритроцитов периферической крови рожениц были получены данные, представленные в таблице. При анализе результатов исследования было установлено нарушение количественного состава фосфолипидов мембран эритроцитов у рожениц с COVID-19-ассоциированной внебольничной пневмонией (табл.).

Таблица

Состав фосфолипидов мембран эритроцитов рожениц в исследуемых группах (M±m)

Показатели, в %	Контрольная группа	Основная группа	
		Подгруппа 1	Подгруппа 2
Фосфатидилэтаноламин (Pe)	26,62±0,65	16,55±0,58**	15,48±0,90**
Фосфатидилхолин (Pc)	31,57±1,54	22,78±1,20**	19,53±1,35**
Лизофосфатидилхолин (Lpc)	6,27±0,84	12,04±1,45**	13,22±1,99**
Сфингомиелин (Sph)	17,79±0,72	20,59±0,49*	21,07±0,51**
Фосфатидилсерин (Ps)	8,57±0,70	13,96±0,92**	15,30±1,06**
Фосфатидилинозитол (Pi)	9,18±0,90	14,08±0,85**	15,40±1,21**

Примечание: * – p<0,01, ** – p<0,001 – уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями контрольной группы.

В подгруппе 1 содержание фосфатидилэтанолamina (Pe) и фосфатидилхолина (Pc) в мембранах эритроцитов было ниже нормативных значений на 38 и 29% (p<0,001), соответственно; в подгруппе 2 данные показатели снижались на 42 и 38% (p<0,001), соответственно, по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы (табл.). Выявленное снижение доли легкоокисляемых ненасыщенных Pe и Pc у женщин с COVID-19-ассоциированной внебольничной пневмонией могло явиться следствием избыточной

продукции активных форм кислорода, активацией процессов перекисного окисления липидов, развитием окислительного стресса [7], высокой концентрацией провоспалительных цитокинов и развитием «цитокинового шторма», вызванного SARS-CoV-2 инфекцией [8–10]. Снижение количества Pe и Pc может способствовать ослаблению антиоксидантных свойств эритроцитов, так как именно эти фосфолипидные компоненты обладают свойствами ингибирования процессов перекисного окисления липидов [11]. С другой

стороны, обеднение эритроцитов Pс, формирующим внешнюю оболочку липидного матрикса клетки, свидетельствует о дезинтеграции мембранных структур, завершающихся их деструкцией.

Одним из явных показателей деструкции клеточной мембраны является увеличение количества лизофосфатидилхолина (Lpc), так как именно это вещество обладает способностью разрыхлять гидрофобную оболочку липидного слоя мембран эритроцитов [12]. Накопление Lpc в мембранах эритроцитов приводит к заметным нарушениям формы клетки и стабильности мембран вплоть до гемолиза эритроцитов [13]. Доказательством данного суждения служило выявленное повышение содержания Lpc в мембранах эритроцитов у пациентов подгруппы 1 на 92% ($p < 0,001$), у пациентов подгруппы 2 на 110% ($p < 0,001$), по сравнению с группой здоровых лиц (табл.).

Между тем содержание сфингомиелина (Sph) достоверно повышалось, но менее значимо: в подгруппе 1 на 16% ($p < 0,01$), в подгруппе 2 на 18% ($p < 0,001$) по сравнению с результатами, полученными в контрольной группе (табл.). По данным зарубежных исследователей, инфекция, вызванная SARS-CoV-2, связана с состоянием гиперкоагуляции. Первичным клеточным инициатором свертывания крови является тканевый фактор, экспрессия которого на клеточных поверхностях в большей части остается скрытой. Sph отвечает за поддержание тканевого фактора в зашифрованном состоянии, а гидролиз его кислой сфингомиелиназой увеличивает активность тканевого фактора [14]. Поэтому можно предположить, что высокое содержание Sph у пациенток основной группы является компенсаторным механизмом, направленным на поддержание тканевого фактора в зашифрованном состоянии, способствуя повышению антикоагулянтных свойств крови.

Структурные изменения липидного бислоя мембран эритроцитов характеризовались выраженным ростом содержания минорных фракций фосфолипидов: фосфатидилсерина (Ps) и фосфатидилинозитола (Pi) в подгруппе 1 на 63 и 53%, соответственно ($p < 0,001$), в подгруппе 2 на 79 и 68%, соответственно ($p < 0,001$), по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы (табл.). Согласно современным представлениям, повышение содержания Ps на фоне дефицита Pе и Pс в клеточной мембране отражает типовую реакцию клеток при патологии различного генеза, свидетельствуя о снижении устойчивости эритроцитов к воздействию неблагоприятных факторов и сокращении продолжительности их жизни [15]. Помимо этого показано, что повреждение эритроцитов вирусом SARS-CoV-2 ведет к выходу на внешнюю поверхность мембраны Ps, который является одним из регуляторов процесса коагуляции и запускает каскад тромбообразования, приводящий к появлению избыточного количества тромбина, что способствует не только активному образованию фибрина, но и вовлекает в вос-

палительный процесс ряд других клеток, экспрессирующих на своей поверхности рецепторы к тромбину (нейтрофилы, эндотелиальные клетки, макрофаги, моноциты) [16, 17].

Также установлено, что вирус SARS-CoV-2 в процессе отпочковывания от тропных клеток после осуществления репликации, способен перемещать Ps, в норме содержащийся только на внутренней стороне мембраны клетки, наружу (экстернализация Ps), и напрямую потенцировать тромбообразование (помимо системной стимуляции коагуляции в ответ на повреждение антигенами клеток организма) [16, 17]. Следовательно, экстернализация PS на поверхность мембран клеток крови является основным фактором легочной коагулопатии, связанной с COVID-19, так как ускоряет свертывание крови, приводит к тромботическим состояниям [18].

Роль Ps в развитии тромбоза при COVID-19 не ограничивается его влиянием на синтез фибрина. Так, зарубежные авторы указывают патогенетическую роль Ps в процессах гиперкоагуляции путем активации тканевого фактора [19], который, в свою очередь, непосредственно стимулирует выработку тромбина [20].

Полученные результаты свидетельствуют о выраженном дисбалансе фосфолипидного спектра мембраны эритроцитов у рожениц с COVID-19-ассоциированной внебольничной пневмонией, вероятной причиной которого служит развитие «цитокинового шторма» и оксидативного стресса, следствием последнего является снижение уровня легкоокисляемых фракций (Pе, Pс), а также значительный рост Lpc, на фоне повышения уровня Ps и Pi.

Заключение

Таким образом, на основании полученных результатов исследования, можно заключить, что при COVID-19-ассоциированной внебольничной пневмонии у рожениц определяется структурная дезорганизация фосфолипидных компонентов мембраны эритроцитов, проявляющаяся снижением уровня Pе и Pс при одновременном повышении содержания Lpc, Ps и Pi. Данные нарушения нарастают с увеличением тяжести легочного воспаления. Выявленные изменения в липидном спектре периферической крови и составе фосфолипидов мембран эритроцитов при COVID-19-ассоциированной ВП указывают на необходимость разработки методов их коррекции.

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. Galle J.N., Hegemann J.H. Exofacial phospholipids at the plasma membrane: ill-defined targets for early infection processes // *Biol. Chem.* 2019. Vol.400, Iss.10. P.1323–1334. <https://doi.org/10.1515/hsz-2019-0187>. PMID: 31408428.
2. Alagumuthu M., Dahiya D., Nigam P.S., Alagumuthu M., Dahiya D., Nigam P.S. Phospholipid – the dynamic structure between living and non-living world; a much obligatory supramolecule for present and future // *AIMS Mol. Sci.* 2019. Vol.6, Iss.1. P.1–19. <https://doi.org/10.3934/molsci.2019.1.1>
3. Cai T., Yang F. Phospholipid and Phospholipidomics in Health and Diseases // *Lipidomics in Health & Disease / Wang X., Wu D., Shen H. (eds). Translational Bioinformatic*, 2018. Vol.14. Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-13-0620-4_11
4. Žarković N., Orehovec B., Baršič B., Tarle M., Kmet M., Lukšič I., Tatzber F., Wonisch W., Skrzydlewska E., Łuczaj W. Lipidomics Revealed Plasma Phospholipid Profile Differences between Deceased and Recovered COVID-19 Patients // *Biomolecules*. 2022. Vol.12, Iss.10. Article number: 1488. <https://doi.org/10.3390/biom12101488>
5. Folch J., Lees M., Sloane Stanley G.H. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues // *J. Biol. Chem.* 1957. Vol. 226, Iss.1. P.497–509. PMID: 13428781.
6. Кирхнер Ю. Тонкослойная хроматография: пер. с. англ. М.: Мир, 1981. Т.1. 616 с.
7. Žarković N., Orehovec B., Milković L., Baršič B., Tatzber F., Wonisch W., Tarle M., Kmet M., Mataič A., Jakovčević A., Vuković T., Talić D., Waeg G., Lukšič I., Skrzydlewska E., Žarković K. Preliminary Findings on the Association of the Lipid Peroxidation Product 4-Hydroxynonenal with the Lethal Outcome of Aggressive COVID-19 // *Antioxidants (Basel)*. 2021. Vol.10, Iss.9. Article number: 1341. <https://doi.org/10.3390/antiox10091341>
8. Žarković N., Jastrzab A., Jarocka-Karpowicz I., Orehovec B., Baršič B., Tarle M., Kmet M., Lukšič I., Łuczaj W., Skrzydlewska E. The Impact of Severe COVID-19 on Plasma Antioxidants // *Molecules*. 2022. Vol.27, Iss.16. Article number: 5323. <https://doi.org/10.3390/molecules27165323>
9. Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V., Ishutina N.A., Gorikov I.N., Dorofienko N.N., Petrova K.K., Prikhodko N.G. Soluble tumor necrosis factor receptor 1 is a potential marker of inflammation in the trophoblast associated with cytomegalovirus infection // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019. 99:A6173. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A6173. EDN: NHDDDB
10. Andrievskaya I.A., Zhukovets I.V., Bardov V.S., Ishutina N.A., Dovzhikova I.V., Abuldinov A.S., Lyazgian K.S., Kolosov V.P. Oximetry and acid-base balance features in pregnant women with pneumonia caused by SARS-CoV-2 // *Eur. Respir. J.* 2021. Vol.58, Iss.65(Suppl.). PA444. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2021.PA444>. EDN: XSKTCS.
11. Владимиров Ю.А. Биологические мембраны – первичные источники и мишени свободных радикалов // Источники и мишени свободных радикалов в крови человека: монография / под ред. Ю.А.Владимирова. М.: ООО «МАКС Пресс», 2017. С.5–84. EDN: YQQXQH.
12. Papadopoulos C., Tentes I., Anagnostopoulos K. Lipotoxicity disrupts erythrocyte function: a perspective // *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets*. 2021. Vol.21, Iss.2. P.91–94. <https://doi.org/10.2174/1871529X21666210719125728>
13. Sakumoto H., Yokota Y., Ishibashi G., Maeda S., Hoshi C., Takano H., Kobayashi M., Yahagi T., Ijiri S., Sakakibara I., Hara A. Sinomenine and magnoflorine, major constituents of Sinomeni Caulis et Rhizoma, show potent protective effects against membrane damage induced by lysophosphatidylcholine in rat erythrocytes // *J. Nat. Med.* 2015. Vol.69, Iss.3. P.441–448. <https://doi.org/10.1007/s11418-015-0907-7>
14. Wang J., Pendurthi U.R., Yi G., Rao L.V.M. SARS-CoV-2 infection induces the activation of tissue factor-mediated coagulation via activation of acid sphingomyelinase // *Blood*. 2021. Vol.138, Iss.4. P.344–349. <https://doi.org/10.1182/blood.2021010685>
15. Чумакова С.П. Деформируемость эритроцитов и особенности фосфолипидного спектра их мембраны у кардиохирургических больных с умеренным и выраженным постперфузионным гемолизом // *Фундаментальные исследования*. 2013. №2 (часть 1). С.205–210. EDN PUUJZF.
16. Касьяненко К.В. Влияние вируса SARS-CoV-2 на показатели эритроцитов и обмена железа // *Проблемы современной науки и инновации*. 2022. №1. С.19–21. EDN UQNNCT.
17. Argañaraz G.A., Palmeira, J.F., Argañaraz E.R. Phosphatidylserine inside out: a possible underlying mechanism in the inflammation and coagulation abnormalities of COVID-19 // *Cell Commun. Signal*. 2020. Vol.18, Iss.1. Article number: 190. <https://doi.org/10.1186/s12964-020-00687-7>
18. Yang X., Cheng X., Tang Y., Qiu X., Wang Y., Kang H., Wu J., Wang Z., Liu Y., Chen F., Xiao X., Mackman N., Billiar T.R., Han J., Lu B. Bacterial endotoxin activates the coagulation cascade through gasdermin d-dependent phosphatidylserine exposure // *Immunity*. 2019. Vol.51, Iss.6. P.983–996.e6. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.11.005>
19. Osterud B., Bjorklid E. Tissue factor in blood cells and endothelial cells // *Front. Biosci. (Elite Ed)*. 2012. Vol.4, Iss.1. P.289–299. <https://doi.org/10.2741/e376>
20. Liu H., Hu T., Zhang C., Chen X., Zhang S., Li M., Jing H., Wang C., Hu T., Shi J. Mechanisms of COVID-19

thrombosis in an inflammatory environment and new anticoagulant targets // Am. J. Transl. Res. 2021. Vol.13, Iss.5. P.3925–3941. PMID: 34149990. PMCID: PMC8205677

REFERENCES

1. Galle J.N., Hegemann J.H. Exofacial phospholipids at the plasma membrane: ill-defined targets for early infection processes. *Biol Chem.* 2019; 400(10):1323–1334. <https://doi.org/10.1515/hsz-2019-0187>. PMID: 31408428
2. Alagumuthu M., Dahiya D., Nigam P.S., Alagumuthu M., Dahiya D., Nigam P.S. Phospholipid – the dynamic structure between living and non-living world; a much obligatory supramolecule for present and future. *AIMS Mol. Sci.* 2019; 6(1):1–19. <https://doi.org/10.3934/molsci.2019.1.1>
3. Cai T., Yang F. Phospholipid and Phospholipidomics in Health and Diseases. In: Wang X., Wu D., Shen H., editors. *Lipidomics in Health & Disease. Translational Bioinformatic* 2018; 14. Springer: Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-13-0620-4_11
4. Žarković N., Orehovec B., Baršič B., Tarle M., Kmet M., Lukšič I., Tatzber F., Wonisch W., Skrzydlewska E., Łuczaj W. Lipidomics Revealed Plasma Phospholipid Profile Differences between Deceased and Recovered COVID-19 Patients. *Biomolecules* 2022; 12(10):1488. <https://doi.org/10.3390/biom12101488>
5. Folch J., Lees M., Sloane Stanley G.H. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. *J. Biol. Chem.* 1957; 226(1):497–509. PMID: 13428781
6. Kirchner J. [Thin-layer chromatography]. Moscow: Mir; 1981 (in Russian).
7. Žarković N., Orehovec B., Milković L., Baršič B., Tatzber F., Wonisch W., Tarle M., Kmet M., Mataić A., Jakovčević A., Vuković T., Talić D., Waeg G., Lukšič I., Skrzydlewska E., Žarković K. Preliminary Findings on the Association of the Lipid Peroxidation Product 4-Hydroxynonenal with the Lethal Outcome of Aggressive COVID-19. *Antioxidants (Basel)* 2021; 10(9):1341. <https://doi.org/10.3390/antiox10091341>
8. Žarković N., Jastrzab A., Jarocka-Karpowicz I., Orehovec B., Baršič B., Tarle M., Kmet M., Lukšič I., Łuczaj W., Skrzydlewska E. The Impact of Severe COVID-19 on Plasma Antioxidants. *Molecules* 2022; 27(16):5323. <https://doi.org/10.3390/molecules27165323>
9. Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V., Ishutina N.A., Gorikov I.N., Dorofienko N.N., Petrova K.K., Prikhodko N.G. Soluble tumor necrosis factor receptor 1 is a potential marker of inflammation in the trophoblast associated with cytomegalovirus infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 99:A6173. https://doi.org/10.1164/ajrcm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A6173
10. Andrievskaya I.A., Zhukovets I.V., Bardov V.S., Ishutina N.A., Dovzhikova I.V., Abuldinov A.S., Lyazgian K.S., Kolosov V.P. Oximetry and acid-base balance features in pregnant women with pneumonia caused by SARS-COV-2. *Eur. Respir. J.* 2021; 58(65 Suppl.):PA444. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2021.PA444>
11. Vladimirov Yu.A. [Chapter 1. Biological membranes – primary sources and targets of free radicals. In: Sources and targets of free radicals in human blood]. Moscow; 2017:5–84 (in Russian).
12. Papadopoulos C., Tentes I., Anagnostopoulos K. Lipotoxicity disrupts erythrocyte function: a perspective. *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets* 2021; 21(2):91–94 <https://doi.org/10.2174/1871529X21666210719125728>
13. Sakumoto H., Yokota Y., Ishibashi G., Maeda S., Hoshi C., Takano H., Kobayashi M., Yahagi T., Ijiri S., Sakakibara I., Hara A. Sinomenine and magnoflorine, major constituents of Sinomeni Caulis et Rhizoma, show potent protective effects against membrane damage induced by lysophosphatidylcholine in rat erythrocytes. *J. Nat. Med.* 2015; 69(3):441–448. <https://doi.org/10.1007/s11418-015-0907-7>
14. Wang J., Pendurthi U.R., Yi G., Rao L.V.M. SARS-CoV-2 infection induces the activation of tissue factor-mediated coagulation via activation of acid sphingomyelinase. *Blood* 2021; 138(4):344–349. <https://doi.org/10.1182/blood.2021010685>
15. Chumakova S.P. [Deformability of erythrocytes and peculiarities of the phospholipidic range of their membrane in cardiosurgical patients with moderated and expressed postperfusion hemolysis]. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental Research* 2013; 2(Pt1): 205–210 (in Russian).
16. Kasyanenko K.V. [The effects of SARS-CoV-2 virus on the parameters of erythrocytes and iron metabolism]. *Problemy sovremennoy nauki i innovatsii* 2022; (1):19–21 (in Russian).
17. Argañaraz G.A., Palmeira, J.F., Argañaraz E.R. Phosphatidylserine inside out: a possible underlying mechanism in the inflammation and coagulation abnormalities of COVID-19. *Cell Commun. Signal.* 2020; 18(1):190. <https://doi.org/10.1186/s12964-020-00687-7>
18. Yang X., Cheng X., Tang Y., Qiu X., Wang Y., Kang H., Wu J., Wang Z., Liu Y., Chen F., Xiao X, Mackman N., Billiar T.R., Han J., Lu B. Bacterial endotoxin activates the coagulation cascade through gasdermin d-dependent phosphatidylserine exposure. *Immunity* 2019; 51(6):983–996.e6. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.11.005>
19. Osterud B., Bjorklid E. Tissue factor in blood cells and endothelial cells. *Front. Biosci. (Elite Ed)*. 2012; 4(1):289–299. <https://doi.org/10.2741/e376>
20. Liu H., Hu T., Zhang C., Chen X., Zhang S., Li M., Jing H., Wang C., Hu T., Shi J. Mechanisms of COVID-19

thrombosis in an inflammatory environment and new anticoagulant targets. *Am. J. Transl. Res.* 2021; 13(5):3925–3941. PMID: 34149990. PMCID: PMC8205677

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

Иван Алексеевич Сinyaкин, лаборант-исследователь, 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: sinyakin.ivan2016@yandex.ru

Author information:

Natalia A. Ishutina, PhD, DSc. (Biol.), Leading Staff Scientist 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: 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: irinaandrievskaja@rambler.ru

Ivan A. Sinyakin, Research Assistant 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: sinyakin.ivan2016@yandex.ru

Поступила 10.02.2023
Принята к печати 27.02.2023

Received February 10, 2023
Accepted February 27, 2023

УДК 577.115:618.36-008.64]578.825.12

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-90-98

РОЛЬ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В НАРУШЕНИИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ПЛАЦЕНТЕ РАННИХ СРОКОВ ПРИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

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

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция может прямо или косвенно вызывать дисфункцию плаценты. Одной из причин её развития является недостаток энергетического обеспечения вследствие изменения уровня жирных кислот (ЖК) – основных источников энергии в клетке. **Цель.** Анализ содержания ЖК и причин его изменения в плаценте при обострении хронической ЦМВ инфекции во время первого триместра беременности. **Материалы и методы.** Исследованы биологические образцы (ворсинчатый хорион, венозная кровь, эпителий с внутренней поверхности щеки и слизистой цервикального канала), взятых у 32 ЦМВ-серопозитивных женщин с обострением хронической ЦМВ инфекции в первом триместре беременности (основная группа) и у 30 ЦМВ-серонегативных женщин (контрольная группа). Обострение хронической ЦМВ инфекции диагностировали методом ИФА по выявлению IgM и IgG с авидностью 65% и более, и методом ПЦР по выявлению ДНК ЦМВ. Профиль и относительное содержание отдельных ЖК в липидных экстрактах ворсинчатого хориона исследовали методом газо-жидкостной хроматографии. Активность пируватдегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы, НАДФ-зависимой малатдегидрогеназы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы определяли гистохимическим методом на срезах свежемороженых тканей ворсинчатого хориона. **Результаты.** В плацентах основной группы статистически значимо уменьшалось содержание среднецепочечных насыщенных ЖК: каприновой на 50%, лауриновой на 51%, ненасыщенной миристолеиновой на 44%; длинноцепочечных ненасыщенных ЖК: пальмитоолеиновой, олеиновой, линолевой и α -линоленовой на 52, 55, 57 и 64%, соответственно; полиненасыщенных ЖК с очень длинной цепью: эйкозапентаеновой и докозагексаеновой на 44 и 41%, соответственно. Снижалась активность ферментов – сукцинатдегидрогеназы, пируватдегидрогеназы, НАДФ-зависимой малатдегидрогеназы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. **Заключение.** Таким образом, нами было обнаружено снижение энергетического обеспечения в плаценте при обострении хронической ЦМВ инфекции в первом триместре беременности. Расстройства энергетического обмена в плаценте могут становиться причиной ее недостаточности, имеющей неблагоприятные последствия для развития плода.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, беременность, ворсинчатый хорион, жирные кислоты, сукцинатдегидрогеназа, пируватдегидрогеназа, малатдегидрогеназа, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа.

THE ROLE OF FATTY ACIDS IN DISTURBANCE OF ENERGY PROCESSES IN THE EARLY PLACENTA WITH CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

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

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

SUMMARY. Introduction. Cytomegalovirus (CMV) infection directly and indirectly can cause placental dysfunction. One of the reasons for its development may be a deficiency of energy supply due to changes in the level of fatty acids

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., Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Дорофиевко Н.Н. Роль жирных кислот в нарушении энергетических процессов в плаценте ранних сроков при цитомегаловирусной инфекции // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.87. С.90–98. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-90-98

For citation:

Dovzhikova I.V., Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., Dorofienko N.N. The role of fatty acids in disturbance of energy processes in the early placenta with cytomegalovirus infection. Bulletin' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration 2023; (87):90–98 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-90-98

(FA) – the main sources of energy in the cell. **Aim.** Analysis of the fatty acids concentration and causes of its changes in the placenta during exacerbation of CMV infection in the first trimester of pregnancy. **Materials and methods.** Biosamples (venous blood, epithelium from the inner surface of the cheek, mucous membrane of the cervical canal, villous chorion) of 32 CMV-seropositive women with an exacerbation of CMV infection in the first trimester of pregnancy (main group) and 30 CMV-seronegative women (control group) were studied. Exacerbation of CMV infection was diagnosed by ELISA to detect IgM and IgG with avidity of 65% or more, PCR to detect CMV DNA. The profile and relative concentration of individual FA in villous chorion lipid extracts were studied by gas-liquid chromatography. The activity of pyruvate dehydrogenase, succinate dehydrogenase, NADP-dependent malate dehydrogenase, and glucose-6-phosphate dehydrogenase was determined by a histochemical method on sections of freshly frozen villous chorion tissues. **Results.** In the main group placentas, the concentration of medium-chain saturated fatty acids was statistically significantly lower: capric by 50%, lauric by 51%, unsaturated myristoleic by 44%; long-chain unsaturated acids: palmitoleic, oleic, linoleic and α -linolenic fatty acids by 52%, 55%, 57% and 64%, respectively; of polyunsaturated fatty acids with a very long chain: eicosapentaenoic and docosahexaenoic by 44% and 41%, respectively. The activity of enzymes: succinate dehydrogenase, pyruvate dehydrogenase, NADP-dependent malate dehydrogenase and glucose-6-phosphate dehydrogenase decreased. **Conclusion.** Thus, we found a decrease in energy supply in the placenta during exacerbation of chronic CMV infection in the first trimester of pregnancy. Disorders of placental energy metabolism can cause placental insufficiency, which has adverse consequences for fetal development.

Key words: cytomegalovirus infection, pregnancy, chorion villous, fatty acids, succinate dehydrogenase, pyruvate dehydrogenase, malate dehydrogenase, glucose-6-phosphate dehydrogenase.

Цитомегаловирус человека (ЦМВ) представляет собой крупный ДНК-содержащий вирус из семейства герпесвирусов, уровень серопревалентности которого в некоторых популяциях может достигать 90% [1]. ЦМВ в условиях иммуносупрессии, сопровождающей беременность, может вызывать прямые и косвенные патологии различной степени тяжести [2], включая нарушение формирования плаценты и плода [3, 4]. Для их предотвращения требуется понимание механизмов, посредством которых ЦМВ индуцирует плацентарные нарушения. Одним из факторов, способствующих развитию дисфункции плаценты, на наш взгляд, может быть недостаток энергетического обеспечения. Веществом, поставляющим энергию для большинства биохимических реакций, является АТФ. При ЦМВ инфекции отмечается снижение его уровня [5, 6]. Было решено исследовать факторы, которые могли бы повлиять на энергетическое обеспечение. Такими факторами мы посчитали уровень жирных кислот (ЖК), как одних из основных источников энергии в клетке.

Цель работы – анализ содержания ЖК и причин его изменения в плаценте при обострении хронической ЦМВ инфекции во время первого триместра беременности.

Материалы и методы исследования

Проведено исследование биологических образцов 62 женщин в первом триместре беременности. Первую (основную) группу составили 32 ЦМВ-серопозитивные женщины с обострением хронической ЦМВ инфекции (средний возраст $23,7 \pm 0,52$ года), вторую (контрольную) – 30 ЦМВ-серонегативных женщин (средний возраст $24,3 \pm 0,61$ года, $p > 0,05$). Все лабораторные исследования выполнены в лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких Федерального государственного

бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (ДНЦ ФПД), клинические и инструментальные манипуляции проводились на базе гинекологического отделения ГАУЗ АО «Благовещенская городская клиническая больница». Критерии включения беременных в исследование: подтвержденное лабораторными данными обострение хронической ЦМВ инфекции в первом триместре беременности, стойкая клиническая ремиссия герпесвирусной инфекции, возраст от 18 до 37 лет. Критерии исключения из исследования: отказ от участия в данном исследовании, несоответствие критериям включения – первичная ЦМВ инфекция, обострение других воспалительных заболеваний экстрагенитальной патологии, наличие передающихся половым путем инфекций, возраст до 18 года и старше 37 лет, курение, употребление алкоголя или наркотических средств. Дизайн и протокол исследования были рассмотрены и одобрены комитетом по биомедицинской этике при ДНЦ ФПД. Исследование выполнено в рамках НИР и может считаться не противоречащим основам медицинской этики. После полного объяснения цели и характера всех используемых процедур пациенты-участники предоставили письменное информированное согласие на участие в данном исследовании.

В качестве биологического материала для исследуемых параметров применяли венозную кровь, стабилизированную 0,05 М раствором ЭДТА (плазма, мононуклеарные клетки), эпителий с внутренней поверхности щеки и слизистой цервикального канала, мочу, ворсинчатый хорион.

Для регистрации серологических маркеров ЦМВ инфекции в образцах плазмы использован иммуноферментный анализ на тест-системах «ВектоЦМВ-IgG», «ВектоЦМВ-IgM», «ВектоЦМВ-IgG-авидность» АО «Вектор-Бест» (Россия), определяя ЦМВ-IgG/IgM-ан-

тител и авидность ЦМВ-IgG. На основании выявления IgM и IgG с авидностью менее 50% выставляли первичную форму ЦМВ инфекции. Обострение хронической ЦМВ инфекции диагностировали, основываясь на выявлении IgM и обнаружении IgG с авидностью 65% и более.

Для определения ДНК ЦМВ в мононуклеарах, моче, эпителии с внутренней поверхности щеки и слизистой цервикального канала применялся метод полимеразной цепной реакции в режиме реал-тайм (реагенты для выделения и амплификации ДНК ЦМВ «НПО ДНК-технология» (Россия), который дает возможность качественного анализа вируса в биологических тканях.

Ворсинчатый хорион получали при проведении медицинского аборта на сроке 7-10 недель беременности.

Профиль и относительное содержание отдельных ЖК в липидных экстрактах ворсинчатого хориона исследовали методом газо-жидкостной хроматографии. Экстракцию липидов проводили согласно метода Фолча [7]. Для определения ЖК спектра экстракты липидов подвергли метанолизу с хлористым ацетилом [8]. Эфиры ЖК анализировали с помощью аппаратно-программного комплекса для медицинских исследований на базе хроматографа Кристалл 2000М (Россия) с пламенно-ионизационным детектором. Идентификацию ЖК осуществляли с использованием стандартной смеси метиловых эфиров Supelco 37 Component FAME Mix (США). Предел обнаружения ЖК составлял ~1 мкг на образец, концентрацию ЖК выражали в относительных %.

Активность пируватдегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы, НАДФ-зависимой малатдегидрогеназы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы определяли гистохимическим методом на срезах свежемороженых тка-

ней ворсинчатого хориона [9]. Криостатные срезы помещали в инкубационный раствор на 30 мин при 37°C. После этого их промывали дистиллированной водой и фиксировали в 10% нейтральном формалине, затем вновь промывали дистиллированной водой, слегка подсушивали и заключали в глицерин-желатин. Контрольные срезы инкубировали в среде, содержащей вместо субстрата адекватное количество фосфатного буфера. Фотографирование и анализ срезов проводили с помощью программы Scion (США) на микроскопе МЕИИ (Япония). Активность продуктов реакции на ферменты рассчитывалась автоматически при цитофотометрическом исследовании и выражалась в условных единицах.

Статистическая обработка материала проведена с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 18.0 (США). Размер выборки предварительно не рассчитывался. Все результаты проверялись на нормальность распределения с помощью одновыборочного критерия Колмогорова-Смирнова и критерия Лиллиефорса. Данные представлены в виде среднего значения исследуемых величин (M), средней ошибки (m) для каждого показателя ЖК. Для сравнения средних двух выборок использовали критерий Стьюдента. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Фундаментальная роль ЖК как энергетических субстратов и функциональных модуляторов определяет их значимость для фетоплацентарного развития [10]. Для анализа нами были выбраны наиболее важные для плаценты и плода ЖК. Их содержание в липидах плацентарных экстрактов отражено в таблице.

Таблица

Состав ЖК плацентарных экстрактов в исследуемых группах

Жирная кислота, %	Контрольная группа	Основная группа	p
каприновая (C10:0)	0,76±0,06	0,38±0,09	<0,01
лауриновая (C12:0)	0,96±0,14	0,47±0,10	<0,001
миристолеиновая (C14:1)	1,85±0,22	1,03±0,16	<0,01
пальмитоолеиновая (C16:1)	2,44±0,31	1,18±0,18	<0,001
олеиновая (C18:1)	7,40±0,52	3,30±0,30	<0,001
линолевая (C18:2)	4,64±0,30	1,98±0,24	<0,001
α-линоленовая (C18:3)	0,38±0,03	0,10±0,04	<0,001
экозапентаеновая (C20:5)	1,44±0,12	0,81±0,10	<0,001
докозагексаеновая (C22:6)	5,30±0,42	3,12±0,24	<0,001

Данные таблицы свидетельствуют о том, что в плацентах женщин основной группы статистически значимо уменьшалось содержание среднецепочечных

насыщенных ЖК: каприновой и лауриновой на 50 и 51%, соответственно, и ненасыщенной миристолеиновой кислоты на 44%. Достаточно выраженные разли-

чия между плацентами беременных основной и контрольной групп были выявлены по уровням следующих длинноцепочечных ненасыщенных ЖК: пальмито-олеиновой, ω -9 олеиновой, ω -6 линолевой и ω 3 α -линоленовой. Их концентрация в плацентарных экстрактах оказалась ниже при обострении ЦМВ инфекции на 52, 55, 57 и 64%, соответственно. Аналогичные изменения были установлены для незаменимых полиненасыщенных ЖК с очень длинной цепью: эйкозапентаеновой и докозагексаеновой. Данные показатели снижались на 44 и 41% соответственно аналогичным значениям контрольной группы.

Хорошо известно, что ЖК поддерживают цикл трикарбоновых кислот через образование ацетилкофермента А, содержащего высокоэнергетическую связь. Последний является иницирующим метаболитом цикла, поскольку именно с его гидролиза начинается цепь последовательных реакций. Так как концентрация ЖК в плаценте при обострении хронической ЦМВ инфекции уменьшалась, то, следовательно, уменьшалось и количество субстрата для цикла Кребса, что должно было бы отразиться на его продуктивности. Для её

оценки было решено проанализировать сукцинатдегидрогеназу – фермент, активность которого, отражает не только интенсивность работы цикла, но и окислительного фосфорилирования; процессов, в результате которых вырабатывается энергия [11, 12]. В контрольной группе энзим хорошо выявлялся (29,67 \pm 2,45 усл. ед.) в ворсинках различного калибра в области хоримального эпителия и слабо – в строме ворсинок (рис. 1а,б). Анализ плацент беременных, перенесших обострение хронической ЦМВ инфекции, показал, что интенсивность реакции на сукцинатдегидрогеназу в этих случаях падала до 19,99 \pm 2,02 усл. ед. (p <0,001). Цикл Кребса играет значимую роль для поддержания необходимого количества АТФ, так как в ходе его процесса образуется 36 молекул АТФ. Таким образом, цикл является поставщиком свободной энергии топливных ресурсов тканей. Естественно, что если снижается активность ферментов цикла Кребса, то и поступление энергии, освобождающейся в процессе окисления веществ, будет уменьшаться, что не сможет не отразиться на функционировании плаценты.

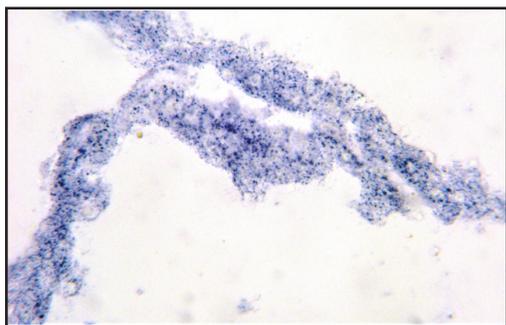


Рис. 1а. Ворсинчатый хорион 7-10 недель беременности. Контрольная группа. Гистохимическая реакция на сукцинатдегидрогеназу (средние значения в группе 29,67 \pm 2,45 усл. ед.). Увеличение: 10 \times 20.

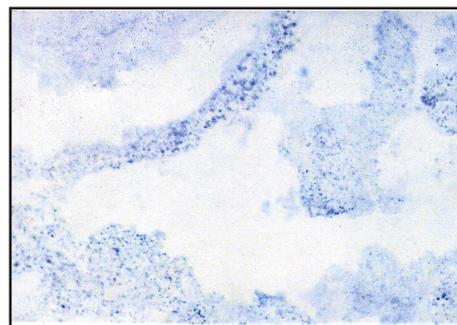


Рис. 1б. Ворсинчатый хорион 7-10 недель беременности. Основная группа. Гистохимическая реакция на сукцинатдегидрогеназу (средние значения в группе 19,99 \pm 2,02 усл. ед.). Увеличение: 10 \times 20.

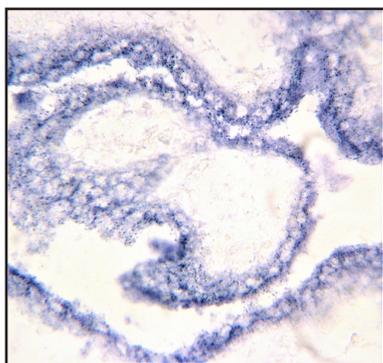


Рис. 2а. Ворсинчатый хорион 7-10 недель беременности. Контрольная группа. Гистохимическая реакция на пируватдегидрогеназу (средние значения в группе 25,33 \pm 2,10 усл. ед.). Увеличение: 10 \times 20.

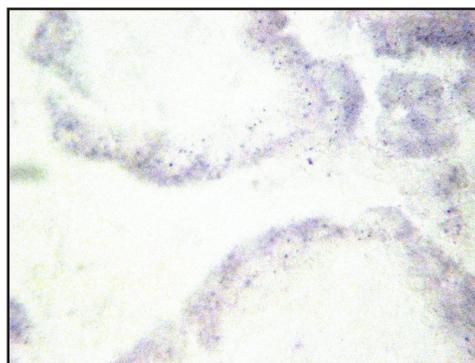


Рис. 2б. Ворсинчатый хорион 7-10 недель беременности. Основная группа. Гистохимическая реакция на пируватдегидрогеназу (средние значения в группе 17,21 \pm 1,1 усл. ед.). Увеличение: 10 \times 20.

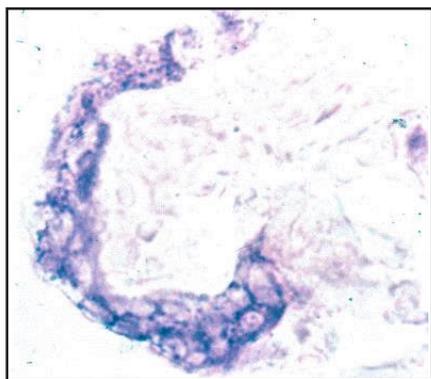


Рис. 3а. Ворсинчатый хорион 7-10 недель беременности. Контрольная группа. Гистохимическая реакция на НАДФ-зависимую малатдегидрогеназу (средние значения в группе $24,60 \pm 1,98$ усл. ед.). Увеличение: 10×40 .

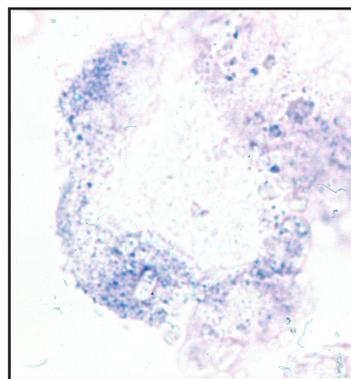


Рис. 3б. Ворсинчатый хорион 7-10 недель беременности. Основная группа. Гистохимическая реакция на НАДФ-зависимую малатдегидрогеназу (средние значения в группе $16,13 \pm 1,43$ усл. ед.). Увеличение: 10×40 .

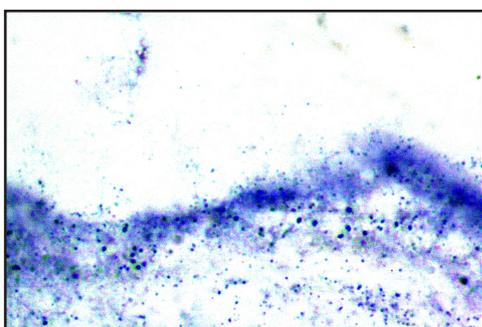


Рис. 4а. Ворсинчатый хорион 7-10 недель беременности. Контрольная группа. Гистохимическая реакция на глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу (средние значения в группе $34,81 \pm 2,76$ усл. ед.). Увеличение: 10×20 .

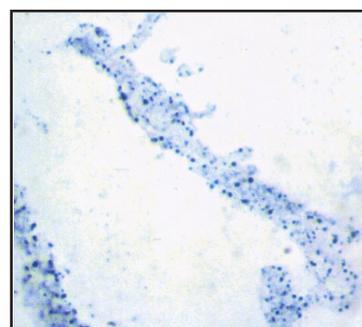


Рис. 4б. Ворсинчатый хорион 7-10 недель беременности. Основная группа. Гистохимическая реакция на глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу (средние значения в группе $23,92 \pm 2,00$ усл. ед.). Увеличение: 10×20 .

Фактором, способствующим уменьшению содержания ЖК, могли быть сбои в процессе их образования. Источником синтеза ЖК является ацетил-КоА, образующийся в результате реакции, осуществляемой пируватдегидрогеназным комплексом [13]. Мы провели оценку его работы. На микропрепаратах плацент из контрольной группы пируватдегидрогеназа выявлялась в цито- и синцитиотрофобласте ворсин хориона (рис. 2а,б). В соединительнотканной строме и сосудах плаценты были обнаружены следы слабой гистохимической реакции. В плацентах беременных основной группы отмечалось снижение интенсивности гистохимической реакции до $17,21 \pm 1,1$ усл. ед. ($p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой ($25,33 \pm 2,10$ усл. ед.). Данный факт свидетельствовал о снижении активности пируватдегидрогеназы под воздействием ЦМВ инфекции в первом триместре беременности. Таким образом, полученные результаты говорили об уменьшении энергетического обеспечения в плаценте при обострении хронической ЦМВ инфекции во время беременности.

Восстановителем в синтезе ЖК является НАДФН.

Установлено, что для нормального течения процесса необходима его достаточная концентрация. Данный кофактор образуется в результате пентозофосфатного пути окисления глюкозы и за счет действия НАДФ-зависимой малатдегидрогеназы (НАДФ-МДГ) [14, 15]. Проведено изучение активности НАДФ-МДГ в плаценте. Фермент хорошо выявлялся в синцитиотрофобласте и цитотрофобласте хориальных ворсин (рис. 3а,б). В соединительнотканной строме и сосудах наблюдались следы гистохимической реакции. При цитофотометрии его содержание составило $24,60 \pm 1,98$ усл. ед. В ворсинчатых хорионах от женщин, перенесших обострение хронической ЦМВ инфекции, отмечалось снижение активности гистохимической реакции на НАДФ-МДГ до $16,13 \pm 1,43$ усл. ед. ($p < 0,01$). Данный факт свидетельствовал об уменьшении содержания продуктов, образующихся в результате ферментативной реакции. Исследование активности маркера работы пентозофосфатного пути – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФД) показало хорошее выявление фермента в синцитио- и цитотрофобласте ворсин (рис. 4а,б) женщин контрольной группы.

Небольшое количество энзима определялось в эпителии сосудов ворсин и совсем незначительное в соединительнотканной строме. При цитофотометрии его содержание составило $34,81 \pm 2,76$ усл. ед. В ворсинчатых хорионах из группы женщин, перенесших обострение хронической ЦМВ инфекции, наблюдалось снижение интенсивности гистохимической окраски до $23,92 \pm 2,00$ усл. ед. ($p < 0,001$). Поскольку в ходе реакций, катализируемых Г6ФД, происходит образование НАДФН, необходимого для поддержания функциональной активности биосинтеза ЖК, то снижение активности Г6ФД будет приводить к дефициту кофактора и, следовательно, к уменьшению продукции ЖК.

Зарубежными учеными была выявлена свободнорадикальная инактивация Г6ФД [16, 17], свидетельствующая о снижении активности фермента при избытке свободных радикалов [18]. Ранее нами уже было установлено, что обострение ЦМВ инфекции в первом триместре беременности приводит к активации процессов свободнорадикального окисления [19], а также повышению активности NO-синтазы [20]. NO, как известно, может вызывать токсический эффект, связанный с образованием сильного окислителя, очень реакционного и токсичного свободнорадикального соединения пероксинитрита (ONOO-) [21]. Мы полагаем, что это послужило одной из причин угнетения интенсивности работы выявляемого нами фермента.

Заключение

Таким образом, нами было выявлено снижение содержания ЖК в плацентах женщин при обострении хронической ЦМВ инфекции в первом триместре беременности. Причиной данного обстоятельства могли

быть нарушения процесса образования их основного предшественника – ацетил-КоА и необходимого для нормального течения реакций восстановителя – НАДФН вследствие свободнорадикальной инактивации. Снижение количества ЖК способствовало изменению уровня субстратов для цикла Кребса. Это нарушало функционирование многих ферментных реакций, входящих в энергетический процесс, что подтверждалось результатами выполненного исследования. Расстройства энергетического обмена в плаценте, выявляемые при обострении хронической ЦМВ-инфекции в первом триместре беременности, становятся причиной ее недостаточности, имеющей неблагоприятные последствия для развития плода. Такие результаты помогут дать фундаментальное обоснование терапии, направленной на коррекцию и профилактику плацентарных нарушений при ЦМВ инфекции, обусловленных нарушением энергетических процессов. Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить влияние ЦМВ инфекции на уровень ацетил-КоА и активность ферментов, участвующих в синтезе ЖК.

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. 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, Iss.3. Article number: e2034. <https://doi.org/10.1002/rmv.2034>
2. Tyl M.D., Betsinger C.N., Cristea I.M. Virus-host protein interactions as footprints of human cytomegalovirus replication // *Curr. Opin. Virol.* 2022. Vol.52. P.135–147. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2021.11.016>
3. 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, Iss.1. Article number: 20. <https://doi.org/10.3390/v13010020>
4. 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, Suppl.1. P.S8–S16. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.04.020>
5. Poncet D., Pauleau A.L., Szabadkai G., Voza A., Scholz S.R., Le Bras M., Brière J.J., Jalil A., Le Moigne R., Brenner C., Hahn G., Wittig I., Schägger H., Lemaire C., Bianchi K., Souquère S., Pierron G., Rustin P., Goldmacher V.S., Rizzuto R., Palmieri F., Kroemer G. Cytopathic effects of the cytomegalovirus-encoded apoptosis inhibitory protein vMIA // *J. Cell Biol.* 2006. Vol.174, Iss.7. P.985–996. <https://doi.org/10.1083/jcb.200604069>
6. Джикия И.В., Рижвадзе М.А., Джангидзе М.А. Окислительно-восстановительный потенциал крови и состоятельность системы энергообеспечения при цитомегаловирусной инфекции у беременных // *Georgian medical news.* 2006. №134. С.28–31.
7. Folch J., Lees M., Sloane Stanley G.H. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues // *J. Biol. Chem.* 1957. Vol. 226, Iss.1. P.497–509. PMID: 13428781
8. Carreau J.P., Dubacq J.P. Adaptation of a macro-scale method to the micro-scale for fatty acid methyl transesterifi-

cation of biological lipid extracts // *J. Chromatogr. A.* 1978. Vol.151, Iss.3. P.384–390. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(00\)88356-9](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(00)88356-9)

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

10. Duttaroy A.K., Basak S. Maternal fatty acid metabolism in pregnancy and its consequences in the fetoplacental development // *Front. Physiol.* 2022. Vol.12. Article number: 787848. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.787848>

11. Bénit P., Goncalves J., El Khoury R., Rak M., Favier J., Gimenez-Roqueplo A.P., Rustin P. Succinate dehydrogenase, succinate, and superoxides: a genetic, epigenetic, metabolic, environmental explosive crossroad // *Biomedicines.* 2022. Vol.10, Iss.8. Article number: 1788. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10081788>

12. Moosavi B., Berry E.A., Zhu X.L., Yang W.C., Yang G.F. The assembly of succinate dehydrogenase: a key enzyme in bioenergetics // *Cell. Mol. Life Sci.* 2019. Vol.76, Iss.20. P.4023–4042. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03200-7>

13. Gray L.R., Tompkins S.C., Taylor E.B. Regulation of pyruvate metabolism and human disease. *Cell. Mol. Life Sci.* 2014. Vol.71, Iss.14. P.2577–2604. <https://doi.org/10.1007/s00018-013-1539-2>

14. Stincone A., Prigione A., Cramer T., Wamelink M.M., Campbell K., Cheung E., Olin-Sandoval V., Grüning N.M., Krüger A., Tauqeer Alam M., Keller M.A., Breitenbach M., Brindle K.M., Rabinowitz J.D., Ralser M. The return of metabolism: biochemistry and physiology of the pentose phosphate pathway // *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* 2015. Vol.90, Iss.3. P.927–963. <https://doi.org/10.1111/brv.12140>

15. Ratledge C. The role of malic enzyme as the provider of NADPH in oleaginous microorganisms: a reappraisal and unsolved problems // *Biotechnol. Lett.* 2014. Vol.36, Iss.8. P.1557–1568. <https://doi.org/10.1007/s10529-014-1532-3>

16. Господарьов Д.В., Байляк М.М., Лушак В.І. Вількорадикальна інактивація *in vitro* глюкозо-6-фосфатдегідрогенази дріжджів *Saccharomyces cerevisiae* // Український біохімічний журнал 2005. Т.77, №1. С.58–64.

17. Dumitru I.F., Nechifor M.T. Decrease in yeast glucose-6-phosphate dehydrogenase activity due to oxygen free radicals // *Int. J. Biochem.* 1994. Vol.26, Iss.2. P.229–233. [https://doi.org/10.1016/0020-711x\(94\)90150-3](https://doi.org/10.1016/0020-711x(94)90150-3)

18. Ho H.Y., Cheng M.L., Chiu D.T. Glucose-6-phosphate dehydrogenase--from oxidative stress to cellular functions and degenerative diseases // *Redox Rep.* 2007. Vol.12, Iss.3. P.109–118. <https://doi.org/10.1179/135100007X200209>

19. 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 // *Acta Biomedica Scientifica.* 2019. Т.4, №2. С.16–22. <https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.2.2>

20. Lucenko M.T., Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V. NO metabolism in red blood cells and the hemoglobin oxygenation in pregnant women with the cytomegalovirus infection exacerbation // *International Journal of Biomedicine.* 2014. Vol.4. Iss.3. P.151–154. https://doi.org/10.21103/Article4_3_CR4

21. de Almeida A.J.P.O., de Oliveira J.C.P.L., da Silva Pontes L.V., de Souza Júnior J.F., Gonçalves T.A.F., Dantas S.H., de Almeida Feitosa M.S., Silva A.O., de Medeiros I.A. ROS: Basic concepts, sources, cellular signaling, and its implications in aging pathways // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2022. Vol.2022. Article number: 1225578. <https://doi.org/10.1155/2022/1225578>

REFERENCES

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

2. Tyl M.D., Betsinger C.N., Cristea I.M. Virus-host protein interactions as footprints of human cytomegalovirus replication. *Curr. Opin. Virol.* 2022; 52:135–147. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2021.11.016>

3. 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. <https://doi.org/10.3390/v13010020>

4. 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. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.04.020>

5. Poncet D., Pauleau A.L., Szabadkai G., Voza A., Scholz S.R., Le Bras M., Brière J.J., Jalil A., Le Moigne R., Brenner C., Hahn G., Wittig I., Schägger H., Lemaire C., Bianchi K., Souquère S., Pierron G., Rustin P., Goldmacher V.S., Rizzuto R., Palmieri F., Kroemer G. Cytopathic effects of the cytomegalovirus-encoded apoptosis inhibitory protein vMIA. *J. Cell Biol.* 2006; 174(7):985–96. <https://doi.org/10.1083/jcb.200604069>

6. Dzhikiia I.V., Rizhivadze M.A., Dzhangidze MA. [Redox-potential of blood and consistence of energoproviding defence system in cytomegalovirus infection in pregnancy]. *Georgian Med. News* 2006; (134):28–31 (in Russian). PMID: 16783059

7. Folch J., Lees M., Sloane Stanley G.H. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. *J. Biol. Chem.* 1957; 226(1):497–509. PMID: 13428781

8. Carreau J.P., Dubacq J.P. Adaptation of a macro-scale method to the micro-scale for fatty acid methyl transesterifi-

cation of biological lipid extracts. *J. Chromatogr. A* 1978; 151(3):384–390. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(00\)88356-9](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(00)88356-9)

9. Lojda Z., Gossrau R., Schiebler T. [Enzyme histochemistry: a laboratory manual]. Moscow: Mir; 1982 (in Russian).

10. Duttaroy A.K., Basak S. Maternal fatty acid metabolism in pregnancy and its consequences in the fetoplacental development. *Front. Physiol.* 2022; 12:787848. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.787848>

11. Bénéit P., Goncalves J., El Khoury R., Rak M., Favier J., Gimenez-Roqueplo A.P., Rustin P. Succinate dehydrogenase, succinate, and superoxides: a genetic, epigenetic, metabolic, environmental explosive crossroad. *Biomedicines* 2022; 10(8):1788. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10081788>

12. Moosavi B., Berry E.A., Zhu X.L., Yang W.C., Yang G.F. The assembly of succinate dehydrogenase: a key enzyme in bioenergetics. *Cell. Mol. Life Sci.* 2019; 76(20):4023–4042. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03200-7>

13. Gray L.R., Tompkins S.C., Taylor E.B. Regulation of pyruvate metabolism and human disease. *Cell. Mol. Life Sci.* 2014; 71(14):2577–2604. <https://doi.org/10.1007/s00018-013-1539-2>

14. Stincone A., Prigione A., Cramer T., Wamelink M.M., Campbell K., Cheung E., Olin-Sandoval V., Grüning N.M., Krüger A., Tauqeer Alam M., Keller M.A., Breitenbach M., Brindle K.M., Rabinowitz J.D., Ralser M. The return of metabolism: biochemistry and physiology of the pentose phosphate pathway. *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* 2015; 90(3):927–963. <https://doi.org/10.1111/brv.12140>

15. Ratledge C. The role of malic enzyme as the provider of NADPH in oleaginous microorganisms: a reappraisal and unsolved problems. *Biotechnol. Lett.* 2014; 36(8):1557–1568. <https://doi.org/10.1007/s10529-014-1532-3>

16. Hospodar'ov D.V., Baïliak M.M., Lushchak V.I. [Free radical inactivation of glucose-6-phosphate dehydrogenase in *Saccharomyces cerevisiae* in vitro]. *Ukr. Biochem. J.* 2005; 77(1):58–64 (in Ukrainian).

17. Dumitru I.F., Nechifor M.T. Decrease in yeast glucose-6-phosphate dehydrogenase activity due to oxygen free radicals. *Int. J. Biochem.* 1994; 26(2):229–233. [https://doi.org/10.1016/0020-711x\(94\)90150-3](https://doi.org/10.1016/0020-711x(94)90150-3)

18. Ho H.Y., Cheng M.L., Chiu D.T. Glucose-6-phosphate dehydrogenase--from oxidative stress to cellular functions and degenerative diseases. *Redox Rep.* 2007; 12(3):109–118. <https://doi.org/10.1179/135100007X200209>

19. 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* 2019; 4(2):16–22 (in Russian). <https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.2.2>

20. Lucenko M.T., Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V. NO metabolism in red blood cells and the hemoglobin oxygenation in pregnant women with the cytomegalovirus infection exacerbation. *International Journal of Biomedicine* 2014; 4(3):151–154. https://doi.org/10.21103/Article4_3_CR4

21. de Almeida A.J.P.O., de Oliveira J.C.P.L., da Silva Pontes L.V., de Souza Júnior J.F., Gonçalves T.A.F., Dantas S.H., de Almeida Feitosa M.S., Silva A.O., de Medeiros I.A. ROS: Basic concepts, sources, cellular signaling, and its implications in aging pathways. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2022; 2022:1225578. <https://doi.org/10.1155/2022/1225578>

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; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8938-3594>

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; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0212-0201>

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; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8938-3594>

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; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0212-0201>

Николай Николаевич Дорофиев, 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: dorofienko-nn@mail.ru

*Поступила 13.01.2023
Принята к печати 30.01.2023*

*Received January 13, 2023
Accepted January 30, 2023*

УДК 616.492:577.121]612.663.5

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-99-107

ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ЖЕНЩИН С ГИПОТАЛАМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В ОНТОГЕНЕТИЧЕСКОМ АСПЕКТЕ

И.В.Жуковец¹, О.Я.Лещенко²

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

²Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16

РЕЗЮМЕ. Введение. Растущее число случаев ожирения среди детей и подростков стало серьезным вызовом для общественного здравоохранения. Проблемы женской репродуктивной функции, ассоциированные с ожирением, включают нарушения менструального цикла, осложнения беременности, родов и бесплодие. **Цель.** Провести проспективный анализ углеводного, липидного обмена, нейроэндокринной регуляции у женщин с первичным бесплодием и гипоталамическим синдромом пубертатного периода. **Материалы и методы.** Проспективное, лонгитудинальное исследование девочек-подростков (n=170) с гипоталамической дисфункцией в течение 14,2±1,6 лет, средний возраст составил 14,41±0,26 лет. Второй этап исследования включал оценку состояния гормонального статуса и метаболических изменений у 86 женщин, из них 46 были фертильные, 26 с первичным бесплодием и 14 – с вторичным, средний возраст составил 21,89±1,15 лет. Проведены клинико-лабораторные методы исследования показателей липидного и углеводного обмена, гипофизарно-яичниковой и надпочечниковой систем гормональной регуляции, инструментальные и функциональные методы исследования, а также методы статистического анализа. **Результаты.** У девочек-подростков с гипоталамической дисфункцией и ожирением выявлена высокая доля вторичной аменореи – 31% (p=0,042) и метаболического синдрома – 86%, а также значимое увеличение уровня фолликулостимулирующего гормона, тестостерона, кортизола и снижение содержания прогестерона, ингибина В; увеличение уровня холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, индекса НОМА, инсулина и снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности. У женщин с гипоталамической дисфункцией и ожирением в анамнезе выявлена высокая доля синдрома поликистозных яичников – 19,8%, полименореи – 18,6%, олигоменореи – 19,8%, первичного бесплодия – 30,2% (p=0,001). Определена совокупность предикторов, наиболее точно определяющих вероятность развития первичного бесплодия: наличие триглицеридемии и гиперлипидемии в пубертатном периоде (OR 9,5; 95%CI [1,7–51,9]) и гормонозависимых заболеваний в репродуктивном периоде (OR 5,6; 95%CI [2,5–18,2]). **Заключение.** Своевременная профилактика и коррекция нарушений липидного обмена у подростков, а также раннее выявление гормонозависимых заболеваний в репродуктивном периоде являются перспективными для профилактики репродуктивных нарушений.

Ключевые слова: бесплодие, гипоталамическая дисфункция, инсулинорезистентность, ожирение, репродукция, пубертатный период, факторы риска.

HORMONO-METABOLIC DISORDERS IN WOMEN WITH HYPOTHALAMIC SYNDROME IN THE ONTOGENETIC ASPECT

I.V.Zhukovets¹, O.Ya.Leshchenko²

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

Контактная информация

Ирина Валентиновна Жуковец, д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой акушерства и гинекологии факультета последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: zhukovec040875@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Irina V. Zhukovets, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Associate Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology of Faculty of Postgraduate Education, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: zhukovec040875@mail.ru

Для цитирования:

Жуковец И.В., Лещенко О.Я. Гормонально-метаболические нарушения у женщин с гипоталамическим синдромом в онтогенетическом аспекте // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.87. С.99–107. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-99-107

For citation:

Zhukovets I.V., Leshchenko O.Ya. Hormono-metabolic disorders in women with hypothalamic syndrome in the ontogenetic aspect. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (87):99–107 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-99-107

²Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, 664003, Irkutsk, 16 Timiryazeva Str.,
Russian Federation

SUMMARY. Introduction. The rising incidence of obesity among children and adolescents has become a major public health problem. Problems of female reproductive function associated with obesity include menstrual irregularities, complications of pregnancy and childbirth, and infertility. **Aim.** To conduct a prospective analysis of carbohydrate, lipid metabolism, neuroendocrine regulation in women with primary infertility and hypothalamic syndrome of puberty. **Materials and methods.** Prospective, longitudinal study of adolescent girls (n=170) with hypothalamic dysfunction for 14.2±1.6 years, mean age was 14.41±0.26 years. The second stage of the study included an assessment of the hormonal status and metabolic changes in 86 women, of which 46 were fertile, 26 had primary infertility and 14 had secondary infertility, mean age was 21.89±1.15 years. Clinical and laboratory methods were used to study the indicators of lipid and carbohydrate metabolism, pituitary-ovarian and adrenal hormonal regulation systems, instrumental and functional research methods, as well as statistical analysis methods were carried out. **Results.** Among adolescent girls with hypothalamic dysfunction a high proportion of secondary amenorrhea – 31% (p=0.042) and metabolic syndrome – 86% was revealed, as well as a significant increase in follicle-stimulating hormone, testosterone, cortisol and a decrease in the concentration of progesterone, inhibin B, an increase in cholesterol, low density lipoproteins, triglycerides, the HOMA index, insulin and a decrease in high density lipoprotein cholesterol. We found a high proportion of polycystic ovary syndrome – 19.8%, polymenorrhea – 18.6%, oligomenorrhea – 19.8%, primary infertility – 30.2%, (p=0.001) in women with a history of hypothalamic obesity in the pubertal period. We determined a set of primary infertility predictors: the presence of triglyceridemia and hyperlipidemia in the puberty period (OR 9.5; 95%CI [1.7–51.9]) and hormone-dependent diseases in the reproductive period (OR 5.6; 95%CI [2.5–18.2]). **Conclusion.** In our opinion, timely prevention and correction of lipid metabolism disorders in adolescents, as well as early detection of hormone-dependent diseases in the reproductive period are promising for the prevention of reproductive disorders.

Key words: infertility, hypothalamic dysfunction, insulin resistance, obesity, reproduction, puberty, risk factors.

За последнее десятилетие возросло количество фактических данных, связывающих ожирение с нарушением репродуктивной функции [1–3]. Ожирение у женщин отрицательно влияет на фертильность через изменения в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси и влияние на качество ооцитов и восприимчивость эндометрия [1, 2]. До сих пор не ясно, какой из патогенетических механизмов вносит наибольший вклад в субфертильность, и, скорее всего, это кумулятивный процесс [1, 4]. Исследования, связавшие индекс массы тела (ИМТ) с первичным бесплодием у женщин, называют основной причиной ановуляцию, которая приводит к нарушениям менструального цикла (НМЦ), ухудшению развития и качества ооцитов и оказывает непосредственное влияние на эндометрий [4–6]. Причинно-следственная связь ожирения с нарушением фертильности у женщин рассматривается с позиции изменений репродуктивного гормонального профиля: на секрецию гонадотропинов влияет повышенная периферическая ароматизация андрогенов в эстрогены, а инсулинорезистентность и гиперинсулинемия приводит к гиперандрогемии, при этом глобулин, связывающий половые гормоны, гормон роста и инсулиноподобные факторы роста снижаются, а уровень лептина повышается [2, 4]. Таким образом, нейрорегуляция гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси ухудшается, что объясняет нарушение овуляторной функции и, следовательно, репродуктивного здоровья. В исследовании J.W.Rich-Edwards et al. [7] установлено, что риск бесплодия в три раза выше у женщин с ожирением, чем у женщин без ожирения, авторами было показано, что вероятность беременности снижается на 5% на единицу ИМТ, превышая 29 кг/м².

Рост ожирения среди детей и подростков вызывает серьезную обеспокоенность во всем мире [8–10]. По литературным данным в 2014-2015 годах каждый четвертый ребенок в возрасте 5-17 лет имел избыточный вес или ожирение, что в два раза превышает зарегистрированный показатель в 1986 году [11]. Результаты 25-летнего проспективного исследования демонстрируют умеренную связь между детским ожирением до 12 лет и женским бесплодием в зрелом возрасте. По сравнению с детьми с нормальным весом в возрасте от 7 до 11 лет, женщины с детским ожирением чаще сообщали о бесплодии (RR-2,94). Однако эти же ассоциации не были замечены среди взрослых женщин с детским ожирением в возрасте от 12 до 15 лет. Связь между ожирением в подростковом возрасте и низким уровнем фертильности, а также НМЦ была показана в ряде исследований [12, 13]. Изучение влияния носительства специфических полиморфизмов генов на антропометрические параметры у подростков разных этнических групп показало сильную связь у этнических монголоидов [9]. Ожирение в детском и подростковом возрасте было связано с ранним половым созреванием, НМЦ и синдромом поликистозных яичников [13]. С точки зрения репродуктивного здоровья женщин, в онтогенезе важно определить, имеет ли детское и подростковое ожирение влияние на бесплодие в зрелом возрасте.

Цель работы – в проспективном исследовании выявить особенности нейроэндокринной регуляции, липидного и углеводного обмена у женщин с первичным бесплодием и гипоталамическим синдромом пубертатного возраста.

Материалы и методы исследования

Проведено многоцентровое, кросс-секционное, проспективное, когортное, лонгитудинальное исследование, включающее 2 этапа с интервалом $7,2 \pm 1,6$ лет. На первом этапе отобрано 170 девочек с гипоталамической дисфункцией (ГД) и НМЦ. Второй этап исследования включал оценку состояния гормонального статуса и метаболических изменений у 86 женщин. На втором этапе было исключено 84 женщины: с диагностированным трубно-перитонеальным бесплодием (N97.1) – 13, не планирующих беременность или отказавшихся от продолжения участия в исследовании – 23, покинувшие территорию Амурской области – 22, а также были исключены 26 участниц, не достигших возраста 18 лет на момент включения во 2 этап.

Избыточную массу тела и ожирение оценивали по ИМТ.

Содержание глюкозы определяли в сыворотке венозной крови натощак после 8-12-часового голодания, ферментативным глюкозооксидазным методом с окислением ортотолидина. Содержание иммунореактивного инсулина измеряли в сыворотке венозной крови натощак после 8-12-часового голодания неконкурентным методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-набора «Monobind Insulin» (США) с моноклональными биотинилированными антителами. Исследование липидного спектра сыворотки венозной крови проводили натощак, после 8-12-часового голодания. Общий холестерин (ОХС) и триглицериды (ТГ) определяли ферментативным колориметрическим методом на биохимическом полуавтоматическом анализаторе. Холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) определяли методом с осаждением фосфорно-вольфрамовой кислотой и хлористым магнием с использованием набора «Новохол кат. №В-8024» (АО «Вектор-Бест», Россия). Холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по формуле Friedewald: $ХС\ ЛПНП = ОХС - ХС\ ЛПВП - (ТГ \times 0,45)$. В сыворотке венозной крови уровни лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина, эстрадиола (Е2), тестостерона, дегидроэпиандростерона (ДГЭАС), 17-ОН прогестерона и кортизола определяли ИФА методом на 3-й день менструального цикла, прогестерона на 21-й день менструального цикла. Количественный уровень ингибина В у девочек-подростков измеряли в сыворотке крови на 3-й день менструального цикла с помощью тест системы «Inhibin B Gen II ELISA» методом твердофазного ИФА.

Исследование было одобрено Комитетом по биоэтической этике Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека. Письменное информированное согласие было получено в оба момента времени (на первом и втором этапах исследования).

Статистические методы исследования с помощью Statistica 6.1 (StatSoft Inc. R, США), правообладатель лицензии Научный центр проблем здоровья семьи и ре-

продукции человека. Величина уровня статистической значимости (p) принята равной 0,05. При точечной оценке непрерывные величины были представлены как средние и стандартные отклонения в формате $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение, при соответствии нормальному закону распределения. Категориальные данные представлены в виде долей, частот и процентов. Межгрупповые различия количественных показателей сравнивали методами статистического анализа для независимых выборок с использованием критериев Манна–Уитни (Mann–Whitney U Test). Анализ различия частот для двух независимых групп проводили с использованием критерия Пирсона χ^2 , при значении абсолютных частот в таблицах сопряженности меньше 10 использовался критерий χ^2 с поправкой Йетса. Для оценки рисков использовались четырехпольные таблицы сопряженности. Воздействие конкретного фактора оценивали по величине относительного риска (relative risk, RR), отношения шансов (odds ratio, OR) и 95% доверительного интервала (confidence interval, CI).

Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе было обследовано 170 подростков женского пола с избыточной массой тела ($n=66$) и ожирением ($n=104$) с ГД и НМЦ: олигоменорея у 114 (67,1%), аменорея у 56 (32,9%), из них первичная аменорея у 13 (7,6%), вторичная – у 43 (25,3%). Средний возраст в исследуемой когорте составил $14,41 \pm 0,25$ лет, менархе – $11,5 \pm 0,6$ года.

Второй этап исследования проведен в среднем через $7,2 \pm 1,6$ лет у того же контингента, достигшего 18 лет (репродуктивного возраста). Оценка состояния уровня гормонального профиля и метаболических изменений провели у 86 женщин, из них 46 были фертильные – имелся факт наличия у них беременности в течение года, предшествующего включению или настоящая беременность на момент включения, 26 женщин с первичным бесплодием и 14 – с вторичным. Анализ ИМТ показал, что изменение массы тела в сторону снижения выявлено у 63 (73,3%) участниц проспективного исследования: у 56 (88,9%) ИМТ снизился до нормальной массы тела, у 7 (11,1%) – до избыточной массы тела. ИМТ остался в диапазоне пубертатного периода у 15 (17,4%), из них на уровне избыточной массы тела у 4 (26,7%), ожирения – у 11 (73,3%). У каждой десятой женщины в репродуктивном возрасте ИМТ увеличился относительно пубертатного периода и стал $>30,0$ кг/м² – у 8 (9,3%) участниц исследования.

Далее проведен анализ антропометрических показателей, а именно, ИМТ и окружности талии (ОТ) фертильных женщин и женщин с отсутствием беременности в анамнезе. Средний возраст у фертильных женщин составил $21,91 \pm 1,1$ года, с бесплодием – $21,85 \pm 0,9$ года ($>0,05$). При этом антропометрические показатели имели значимые отличия: ИМТ у фертиль-

ных женщин был ниже, чем у женщин, не имеющих беременности в анамнезе – $22,62 \pm 2,7$ кг/м² против $27,04 \pm 4,1$ кг/м² ($p=0,001$), ОТ – $66,11 \pm 5,7$ см против $78,52 \pm 10,5$ см ($p=0,001$), ОТ более 80 см, соответ-

ственно, у 2 (4,4%) и 14 (53,8%) обследуемых женщин ($p=0,001$).

Биохимические показатели углеводного и липидного обмена у девочек с ГД представлены в таблице 1.

Таблица 1
Показатели углеводного и липидного обмена у девочек-подростков с гипоталамической дисфункцией в зависимости от ИМТ

Показатели	Избыточная масса тела (n=66)	Ожирение (n=104)	p
Глюкоза, ммоль/л	$4,48 \pm 0,6$	$4,50 \pm 0,6$	0,847
Инсулин, мкМЕ/мл	$15,07 \pm 4,5$	$23,21 \pm 9,1$	0,0001
Индекс НОМА	$0,35 \pm 0,2$	$0,22 \pm 0,1$	0,0001
ОХС, ммоль/л	$4,54 \pm 0,6$	$5,15 \pm 0,5$	0,0001
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,32 \pm 0,4$	$1,10 \pm 0,3$	0,0001
ХС ЛПНП, ммоль/л	$2,84 \pm 0,7$	$3,48 \pm 0,5$	0,0001
ТГ, ммоль/л	$0,84 \pm 0,3$	$1,26 \pm 0,4$	0,0001

Уровень инсулина у девочек с массой тела выше 30 кг/м² был выше в 1,5 раза, ИР была диагностирована у каждого второго подростка (56%) с избыточной массой тела и у 89% исследуемых когорты с ожирением ($\chi^2=23,2$; $p<0,000$). Все показатели липидного обмена у девочек-подростков с ГД имели значимые отличия, значения приведены в таблице 1.

ХС ЛПНП более 3,0 ммоль/л определен у 38% исследуемых с ГД, ИМТ которых соответствовал избыточной массе тела и у 83% – ожирению ($\chi^2=35,81$; $p<0,001$), ХС ЛПВП менее 1,03 ммоль/л выявлен у 21% и 48% обследуемых когорты, соответственно ($\chi^2=12,42$; $p<0,001$). ТГ более 1,7 ммоль/л в биохимическом анализе крови определены только у 11,5% девочек, имеющих ИМТ выше 30 кг/м² ($\chi^2=6,5$; $p=0,000$). С учетом критериев, метаболический синдром был установлен у 22 (33%) исследуемых когорты в пубертатном периоде с избыточной массой тела и у 89 (85,6%) – с ожи-

рением ($\chi^2=48,61$; $p=0,000$).

Согласно данным таблицы 2, уровень ФСГ у девочек-подростков с ожирением был значимо выше, а пролактин и ЛГ не имели отличий от уровня вышеуказанных гормонов у подростков с избыточной массой тела. У 3% исследуемых с ГД и избыточной массой тела уровень пролактина был выше референсных значений. Уровень Е2 в сыворотке крови не отличался, содержание прогестерона у девочек-подростков с ИМТ, который соответствовал избыточной массе тела, было выше, а уровни тестостерона и кортизола, напротив – ниже, в сравнении с девочками-подростками с ИМТ, который соответствовал ожирению. Для оценки овариальной функции у подростков с ГД определен уровень ингибина В, который был ниже у девочек-подростков с ожирением: $52,05 \pm 2,9$ пг/мл против $47,81 \pm 3,7$ пг/мл у девочек-подростков с избыточной массой тела ($p=0,000$).

Таблица 2
Гормональные показатели у девочек-подростков с гипоталамической дисфункцией в зависимости от ИМТ

Показатели	Избыточная масса тела (n=66)	Ожирение (n=104)	p
ФСГ, мМЕ/л	$4,56 \pm 1,4$	$5,68 \pm 1,8$	0,0001
ЛГ, мМЕ/л	$6,4 \pm 4,1$	$7,39 \pm 3,9$	0,12
Пролактин, мМЕ/л	$384,89 \pm 185,9$	$357,98 \pm 158,3$	0,32
Е2, пмоль/л	$162,85 \pm 38,8$	$169,85 \pm 58,3$	0,39
Прогестерон, нмоль/л	$25,79 \pm 8,2$	$17,26 \pm 6,1$	0,001
Тестостерон, нмоль/л	$2,49 \pm 0,9$	$2,91 \pm 0,8$	0,01
Кортизол, нмоль/л	$633,16 \pm 127,3$	$735,82 \pm 165,3$	0,0001
17-ОН прогестерон, нмоль/л	$2,38 \pm 0,8$	$2,27 \pm 0,7$	0,34
ДГЭАС, мкг/мл	$2,79 \pm 1,9$	$2,71 \pm 0,9$	0,72

Состояние углеводного и липидного обменов оценено проспективно в репродуктивном возрасте, и представлено в таблице 3.

Таблица 3

Показатели углеводного и липидного обменов у фертильных и женщин с бесплодием и гипоталамической дисфункцией в анамнезе

Показатели	Фертильные (n=46)	Первичное бесплодие (n=26)	p
Глюкоза, ммоль/л	4,27±0,5	4,55±0,5	0,03
Инсулин, мкМЕ/мл	9,62±1,9	20,97±10,8	0,001
Индекс НОМА	0,46±0,1	0,28±0,2	0,001
ОХС, ммоль/л	4,68±0,5	5,26±0,6	0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,23±0,2	1,09±0,4	0,08
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,93±0,4	3,39±0,7	0,001
ТГ, ммоль/л	1,15±0,3	1,63±0,4	0,001

Показатели углеводного обмена (уровень глюкозы и инсулина) были выше у женщин не имеющих в анамнезе беременности ($p < 0,05$). Доля инсулинорезистентных среди них также была значимо выше – 15 (57,7%) против 6 (13%) ($\chi^2 = 18,18$; $p = 0,0001$). Показатели липидного обмена (ОХС, ХС ЛПНП и ТГ) в сыворотке крови у женщин, не имеющих в анамнезе беременности, были также значимо выше. Уровень ХС ЛПВП не имел значимых отличий. Риск атеросклеротических изменений сосудистой стенки был определен у фертильных женщин и у женщин, не имеющих в анамнезе беременности, за счет увеличения уровня ХС ЛПНП более 3,0 ммоль/л – у 5 (10,9%) и 16 (61,5%) женщин, соответственно ($\chi^2 = 11,6$; $p = 0,001$), снижения содержания ХС ЛПВП менее 1,2 ммоль/л – у 7 (15,2%) и 12 (46,2%) женщин, соответственно ($\chi^2 = 10,49$; $p = 0,01$), и увеличения концентрации ТГ более 1,7 ммоль/л у 12 (46,2%) женщин с бесплодием.

Оценка уровня гормонов в сыворотке крови показала следующие отличия в репродуктивном возрасте: уровень ЛГ и кортизола был значимо выше, а прогестерона – значимо ниже у женщин с бесплодием, что может свидетельствовать о недостаточности лютеиновой фазы и ановуляции (табл. 4). Тем не менее отсут-

ствие овуляции было установлено у 39 (45%; 95%CI [35,21–55,81]) женщин с ИМТ более 24,9 кг/м² в пубертатном периоде (в анамнезе) на основании ультразвукового исследования матки и яичников (недостаточность или отсутствие желтого тела), наличия менструальных нарушений и снижения во вторую фазу менструального цикла уровня прогестерона в сыворотке венозной крови.

Далее мы определили показатели и относительный риск каждого из них в развитии бесплодия (первичного) в репродуктивном возрасте, как прогностического, с исходными показателями в возрасте до 18 лет (табл. 5): ХС ЛПНП более 3,0 ммоль/л и ТГ более 1,7 ммоль/л (RR 2,58; 95%CI [1,36–4,86]), ОТ более 80 см, ИМТ более 25 кг/м² и АД более 140/90 мм рт. ст., гормонозависимые заболевания (поликистоз яичников, задержки менструации (олигоменорея), обильные менструации, ациклические маточные кровотечения); при построении модели первичного бесплодия (табл. 6) – гормонозависимые заболевания в репродуктивном возрасте (OR 5,6; 95%CI [2,5–18,2]) и критерии метаболического синдрома в пубертатном периоде (OR 9,5; 95%CI [1,7–51,9]).

Таблица 4

Показатели углеводного и липидного обменов у фертильных и женщин с бесплодием и гипоталамической дисфункцией в анамнезе

Показатели	Фертильные (n=46)	Первичное бесплодие (n=26)	p
ФСГ, мМЕ/л	5,17±1,5	4,79±1,2	0,31
ЛГ, мМЕ/л	6,83±2,1	10,84±2,8	0,001
Пролактин, мМЕ/л	326,24±115,4	343,40±110,8	0,56
Е2, пмоль/л	177,30±26,5	190,71±26,7	0,06
Прогестерон, нмоль/л	58,31±13,5	28,52±21,6	0,001
Тестостерон, нмоль/л	2,60±0,8	2,45±0,98	0,52
Кортизол, нмоль/л	451,53±121,3	725,19±238,3	0,001

Таблица 5

Относительный риск развития первичного бесплодия у женщин с гипоталамической дисфункцией в анамнезе

Параметры риска	Относительный риск (RR)	CI 95% (нижняя граница)	CI 95% (верхняя граница)
В репродуктивном периоде			
АД более 140/90 мм рт.ст.	3,32*	1,8	5,7
ИМТ более 24,9 кг/м ²	5,5*	2,7	11,3
ОТ более 80 см	6,4*	3,1	13,0
Гормонозависимые заболевания	3,5*	1,9	6,2
В пубертатном периоде			
НОМА	1,3	0,6	2,7
ОХС >3,0 ммоль/л	0,8	0,5	2,1
ХС ЛПНП >3,0 ммоль/л	3,6*	1,7	7,6
ХС ЛПВП <1,03 ммоль/л	0,7	0,4	1,6
ТГ >1,7 ммоль/л	2,6*	1,4	4,9
Ожирение	1,1	0,5	2,1
Абдоминальное ожирение	0,6	0,3	1,3

Примечание: * – предикторы с высоким относительным риском вероятности развития первичного бесплодия.

Таблица 6

Множественная логистическая регрессионная модель первичного бесплодия у женщин с гипоталамической дисфункцией в пубертатном периоде

Переменная	β	Стандартная ошибка	Статистика критерия Вальда χ^2	p	OR	95% CI
Свободный член	-3,21	0,76	-	-	-	-
Гормонозависимые заболевания	3,91	0,89	19,2	0,001	5,6	2,5–18,2
Критерии метаболического синдрома	2,25	0,85	6,99	0,008	9,5	1,7–51,9

Нарушение фертильности у женщин с избыточной массой тела в научной литературе объясняется, в первую очередь, изменением репродуктивного гормонального профиля. Ожирение оказывает негативное влияние на фертильность, поскольку у женщин с ожирением чаще наблюдается овуляторная дисфункция из-за нарушения регуляции оси гипоталамус-гипофиз-яичник, а также снижение качества ооцитов/эмбрионов и восприимчивости эндометрия [1, 5]. Исследования, связавшие ИМТ с первичным бесплодием у женщин, также называют основной причиной ановуляции, которая приводит к НМЦ, ухудшению развития и качества ооцитов и оказывает непосредственное влияние на эндометрий [1, 4, 5].

Большинство исследований объясняют воздействие детского и подросткового ожирения на бесплодие взрослых тем, что девочки, страдающие ожирением в

более молодом возрасте (7-11 лет), имеют более слабую фертильность, и/или что препубертатная фаза является более чувствительным окном для воздействия высокого ИМТ на развитие репродуктивной способности. Недавнее исследование у грызунов [14] предполагает, что ожирение с ранним началом вызывает репродуктивный дефицит у взрослых самок крыс за счет уменьшения числа ооцитов и преантральных фолликулов, и ингибирования выброса ЛГ. У людей раннее ожирение связано с более ранним половым созреванием и более ранним созреванием гипоталамо-гипофизарной оси, что может повлиять на развитие репродуктивной системы у девочек [15]. Повышенный уровень эстрогена (Е), вырабатываемый большим количеством жировых отложений и ускоренной ароматизацией андрогенов в надпочечниках, яичниках и жировой ткани, может оказывать неблагоприятное

влияние на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, функцию яичников, качество ооцитов, восприимчивость эндометрия или любую комбинацию этих факторов в долгосрочной перспективе [1, 2, 4]. Кроме того, ожирение в детском возрасте является важным показателем, способствующим наличию и тяжести синдрома поликистозных яичников у подростков, что может увеличить риск последующего ановуляторного бесплодия [13]. В нашем исследовании мы обнаружили связь между повышенным уровнем ожирения у девочек-подростков и первичным бесплодием из-за овуляторной дисфункции. Вполне вероятно, что ожирение нарушает эндокринный гомеостаз с долгосрочным влиянием на бесплодие, и механизмы, участвующие в снижении репродуктивного потенциала, все еще недостаточно изучены.

Заключение

Наше исследование девочек-подростков с ГД показало связь подросткового ожирения и бесплодия в отсроченной перспективе в репродуктивном возрасте. Ранняя профилактика и лечение детского и подросткового ожирения важна для реализации в будущем репродуктивной функции. Врачи педиатры, терапевты, эндокринологи, акушеры-гинекологи, должны знать о

негативном влиянии избыточной массы тела и ожирения на становление и реализацию репродуктивной функции для надлежащего консультирования данной когорты пациентов. Необходима дальнейшая работа по выявлению факторов риска и основополагающей патофизиологии, ответственной за неблагоприятное воздействие ожирения на репродукцию, для разработки новых подходов в профилактике и лечении.

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 выполнено в рамках НИР «Основные детерминанты и механизмы формирования нарушений репродуктивного здоровья семьи в различных гендерных и возрастных группах» (№ 0542-2018-0003)

Funding Sources

The study was carried out as part of the research “Main determinants and mechanisms for the formation of family reproductive health disorders in various gender and age groups” (№ 0542-2018-0003)

ЛИТЕРАТУРА

1. Klenov V., Jungheim E. Obesity and reproductive function: a review of the evidence // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2014. Vol.26, Iss.6. P.455–460. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000113>
2. Gambineri A., Laudisio D., Marocco C., Radellini S., Colao A., Savastano S.; Obesity Programs of nutrition, Education, Research and Assessment (OPERA) group. Female infertility: which role for obesity? // *Int. J. Obes. Suppl.* 2019. Vol.9, Iss.1. P.65–72. <https://doi.org/10.1038/s41367-019-0009-1>
3. Жуковец И.В., Леваков С.А., Лещенко О.Я. Факторы риска гестационного сахарного диабета // *Акушерство и гинекология.* 2019. №5. С.57–62. EDN: LRMFRL. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.5.57-62>
4. Michalakis K., Mintziori G., Kaprara A., Tarlatzis B.C., Goulis D.G. The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: a narrative review // *Metabolism.* 2013. Vol.62, Iss.4. P.457–478. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2012.08.012>
5. Bellver J., Cruz F., Martínez M.C., Ferro J., Ramírez J.F., Pellicer A., Garrido N. Female overweight is not associated with a higher embryo euploidy rate in first trimester miscarriages karyotyped by hysteroembryoscopy // *Fertil. Steril.* 2011. Vol. 96, Iss.4. P.931–933. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.07.003>
6. Brewer C.J., Balen A.H. The adverse effects of obesity on conception and implantation // *Reproduction.* 2010. Vol.140, Iss.3. P.347–364. <https://doi.org/10.1530/REP-09-0568>
7. Rich-Edwards J.W., Goldman M.B., Willet W.C., Hunter D.J., Stamfer M.J., Colditz G.A., Manson J.E. Adolescent body mass index and infertility caused by ovulation disorders // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994. Vol.171, Iss.1. P.171–177. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(94\)90465-0](https://doi.org/10.1016/0002-9378(94)90465-0)
8. Williams E.P., Mesidor M., Winters K., Dubbert P.M., Wyatt S.B. Overweight and obesity: prevalence, consequences, and causes of a growing public health problem // *Curr. Obes. Rep.* 2015. Vol.4, Iss.3. P.363–370. <https://doi.org/10.1007/s13679-015-0169-4>
9. Рычкова Л.В., Аюрова Ж.Г., Погодина А.В. Ожирение и ассоциированные с ним факторы риска у подростков, проживающих в сельских районах Республики Бурятия // *Ожирение и метаболизм.* 2018. Т.15, №3. С. 42–48. EDN: YOACD. <https://doi.org/10.14341/omet9532>
10. Колесникова Л.И., Рычкова Л.В., Колесников С.И., Даренская М.А., Гаврилова О.А., Кравцова О.В., Гребенкина Л.А., Осипова Е.В. Оценка системы липопероксидации и антиоксидантной защиты у мальчиков-подростков с экзогенно-конституциональным ожирением с использованием коэффициента окислительного стресса // *Вопросы питания.* 2018. Т.87, №1. С.28–34. EDN: YRZCFZ. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10003>
11. He Y., Tian J., Oddy W.H., Dwyer T., Venn A.J. Association of childhood obesity with female infertility in adulthood:

a 25-year follow-up study // *Fertil. Steril.* 2018. Vol.110, Iss.4. P.596–604.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.011>

12. Lake J.K., Power C., Cole T.J. Women's reproductive health: the role of body mass index in early and adult life // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1997. Vol.21, Iss.6. P.432–438. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0800424>

13. Chen X., Jia X., Qiao J., Guan Y., Kang J. Adipokines in reproductive function: a link between obesity and polycystic ovary syndrome // *J. Mol. Endocrinol.* 2013. Vol.50, Iss.2. P.21–37. <https://doi.org/10.1530/JME-12-0247>

14. Sagae S.C., Menezes E.F., Bonfleur M.L., Vanzela E.C., Zacharias P., Lubaczeuski C., Franci C.R., Sanvitto G.L. Early onset of obesity induces reproductive deficits in female rats // *Physiol. Behav.* 2012. Vol.105, Iss.5. P.1104–1111. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.12.002>

15. Davison K.K., Susman E.J., Birch, L.L. Percent body fat at age 5 predicts earlier pubertal development among girls at age 9 // *Pediatrics.* 2003. Vol.111, Iss.4 (Pt1). P.815–821. <https://doi.org/10.1542/peds.111.4.815>

REFERENCES

1. Klenov V.E., Jungheim E.S. Obesity and reproductive function: a review of the evidence. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2014; 26(6):455–460. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000113>

2. Gambineri A., Laudisio D., Marocco C., Radellini S., Colao A., Savastano S.; Obesity Programs of nutrition, Education, Research and Assessment (OPERA) group. Female infertility: which role for obesity? *Int. J. Obes. Suppl.* 2019; 9(1):65–72. <https://doi.org/10.1038/s41367-019-0009-1>

3. Zhutovets I.V., Levakov S.A., Leshchenko O.Ya. [Risk factors for gestational diabetes melitus]. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology* 2019; (5):57–62 (in Russian). <https://doi.org/10.18565/aig.2019.5.57-62>

4. Michalakis K., Mintziori G., Kaprara A., Tarlatzis B.C., Goulis D.G. The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: a narrative review. *Metabolism* 2013; 62(4):457–478. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2012.08.012>

5. Bellver J., Cruz F., Martínez M.C., Ferro J., Ramírez J.F., Pellicer A., Garrido N. Female overweight is not associated with a higher embryo euploidy rate in first trimester miscarriages karyotyped by hysteroembryoscopy. *Fertil. Steril.* 2011; 96(4):931–933. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.07.003>

6. Brewer C.J., Balen A.H. The adverse effects of obesity on conception and implantation. *Reproduction* 2010; 140(3):347–364. <https://doi.org/10.1530/REP-09-0568>

7. Rich-Edwards J.W., Goldman M.B., Willet W.C., Hunter D.J., Stamfer M.J., Colditz G.A., Manson J.E. Adolescent body mass index and infertility caused by ovulation disorders. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994; 171(1):171–177. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(94\)90465-0](https://doi.org/10.1016/0002-9378(94)90465-0)

8. Williams E.P., Mesidor M., Winters K., Dubbert P.M., Wyatt S.B. Overweight and obesity: prevalence, consequences, and causes of a growing public health problem. *Curr. Obes. Rep.* 2015; 4(3):363–370. <https://doi.org/10.1007/s13679-015-0169-4>

9. Rychkova L.V., Ajurova Zh.G., Pogodina A.V. [Obesity and associated risk factors in adolescents in rural areas of Buryatia, Russia]. *Obesity and metabolism* 2018; 15(3):42–48 (in Russian). <https://doi.org/10.14341/omet9532>

10. Kolesnikova L.I., Rychkova L.V., Kolesnikov S.I., Darenskaya M.A., Gavrilova O.A., Kravtsova O.V., Grebenkina L.A., Osipova E.V. [The evaluation of the lipid peroxidation system and antioxidant defense in adolescent boys with exogenously constitutive obesity with using the coefficient of oxidative stress]. *Voprosy pitaniia (Problems of Nutrition)* 2018; 87(1):28–34 (in Russian). <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10003>

11. He Y., Tian J., Oddy W.H., Dwyer T., Venn A.J. Association of childhood obesity with female infertility in adulthood: a 25-year follow-up study. *Fertil. Steril.* 2018; 110(4):596–604.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.011>

12. Lake J.K., Power C., Cole T.J. Women's reproductive health: the role of body mass index in early and adult life. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1997; 21(6):432–438. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0800424>

13. Chen X., Jia X., Qiao J., Guan Y., Kang J. Adipokines in reproductive function: a link between obesity and polycystic ovary syndrome. *J. Mol. Endocrinol.* 2013; 50(2):21–37. <https://doi.org/10.1530/JME-12-0247>

14. Sagae S.C., Menezes E.F., Bonfleur M.L., Vanzela E.C., Zacharias P., Lubaczeuski C., Sanvitto G. L. Early onset of obesity induces reproductive deficits in female rats. *Physiol. Behav.* 2012; 105(5):1104–1111. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.12.002>

15. Davison K.K., Susman E.J., Birch L.L. Percent body fat at age 5 predicts earlier pubertal development among girls at age. *Pediatrics* 2003; 111 (4 Pt1):815–821. <https://doi.org/10.1542/peds.111.4.815>

Информация об авторах:

Ирина Валентиновна Жуковец, д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой акушерства и гинекологии факультета последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0555-848X>; e-mail: zhukovec040875@mail.ru

Ольга Ярославна Лещенко, д-р мед. наук, главный научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5335-1248>; e-mail: loyairk@mail.ru

Author information:

Irina V. Zhukovets, MD, PhD, DSc. (Med.), Associate Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology of Faculty of Postgraduate Education, Amur State Medical Academy; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0555-848X>; e-mail: zhukovec040875@mail.ru

Olga Ya. Leshchenko, MD, PhD, DSc. (Med.), Main Staff Scientist, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5335-1248>; e-mail: loyairk@mail.ru

Поступила 14.02.2023

Принята к печати 28.02.2023

Received February 14, 2023

Accepted February 28, 2023

УДК 616-08-039.34:616.24"COVID-19"(477.75)

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-108-114

ОПЫТ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТКИ С ТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ COVID-19 НА ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОМ КЛИМАТИЧЕСКОМ КУРОРТЕ ЮЖНОГО БЕРЕГА КРЫМА

Л.Ш.Дудченко¹, С.Н.Беляева¹, Е.А.Соловьева¹, И.Г.Ульченко², Н.В.Жукова²

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Академический НИИ физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М.Сеченова», 298603, Республика Крым, г. Ялта, ул. Мухина, 10/3

²Медицинская академия им. С.И.Георгиевского Федерального Государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский Федеральный университет им. В.И.Вернадского», 295051, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

РЕЗЮМЕ. Введение. Рост числа пациентов с постковидным синдромом обуславливает актуальность реабилитации в санаторно-курортных учреждениях, как местных, так и климатолечебных курортов. **Цель.** Выявить возможность реабилитации пациентов с тяжелыми формами COVID-19 в условиях климатического пульмонологического курорта Южного берега Крыма в зимний сезон. **Материалы и методы.** Клинико-анамнестические, лабораторные, функциональные и компьютерно-томографические результаты обследования грудной клетки пациентки, перенесшей тяжелую форму COVID-19. Реабилитация проводилась комплексно 21 день с использованием климатотерапии, лечебной физкультуры, респираторной, медикаментозной и физиотерапии. Оценка эффективности лечения осуществлялась с помощью 6-минутного шагового теста, шкалы Борга, шкалы одышки mMRC, диаграммы цены кислорода, рейтинга состояния здоровья, госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS, шкалы оценки усталости FAC, индекса оценки одышки DDI/TDI, опросника качества жизни EQ-5D, опросника SF-36. **Результаты.** По окончании курса реабилитации улучшилось общее самочувствие, уменьшилась одышка, повысилась переносимость физических нагрузок, отмечена положительная динамика спирографических показателей, оценки по шкале Борга и 6-минутного шагового теста. Нормализовались показатели депрессии по шкале HADS, отмечена позитивная динамика по опроснику психологического компонента здоровья SF-36. Уменьшилась выраженность боли/дискомфорта и тревоги/депрессии по опроснику EQ-5D. Рентгенологическая картина улучшилась. При определении диффузионной способности легких (DL_{CO}) выявлен прирост 30% от исходного. **Заключение.** Реабилитация пациентки, перенесшей тяжелую форму COVID-19 с двусторонним поражением легких, в условиях климатического пульмонологического курорта Южного берега Крыма в зимний сезон эффективна. Для оценки функции внешнего дыхания пациентов, перенесших COVID-19, наиболее эффективным методом можно считать определение диффузионной способности легких (DL_{CO}). Данные спирограммы не всегда объективно отражают тяжесть состояния.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, новая коронавирусная инфекция COVID-19, реконвалесцент, реабилитация, Южный берег Крыма.

REHABILITATION EXPERIENCE OF A PATIENT WITH SEVERE FORM OF COVID-19 AT THE PULMONOLOGICAL CLIMATIC RESORT OF THE SOUTH COAST OF

Контактная информация

Светлана Николаевна Беляева, канд. мед. наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела пульмонологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Крым «Академический НИИ физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Республики Крым, 298603, Россия, Республика Крым, г. Ялта, ул. Мухина, 10/3. E-mail: belyaeva-sveta-1956@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Svetlana N. Belyaeva, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Research Department of Pulmonology, Academic Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M. Sechenov, 10/3 Mukhina Str., Yalta, 298603, Republic of Crimea, Russian Federation. E-mail: belyaeva-sveta-1956@yandex.ru

Для цитирования:

Дудченко Л.Ш., Беляева С.Н., Соловьева Е.А., Ульченко И.Г., Жукова Н.В. Опыт реабилитации пациентки с тяжелой формой COVID-19 на пульмонологическом климатическом курорте Южного берега Крыма // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып 87. С. 108–114. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-108-114

For citation:

Dudchenko L.Sh., Belyaeva S.N., Solovieva E.A., Ulchenko I.G., Zhukova N.V. Rehabilitation experience of a patient with severe form of COVID-19 at the pulmonological climatic resort of the Southern Coast of Crimea. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (87):108–114 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-108-114

CRIMEA

L.Sh.Dudchenko¹, S.N.Belyaeva¹, E.A.Solovieva¹, I.G.Ulchenko², N.V.Zhukova²

¹Academic Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M.Sechenov, 10/3 Mukhina Str., Yalta, 298603, Republic of Crimea, Russian Federation

²Vernadsky Crimean Federal University, Medical Academy named after S.I.Georgievsky, 5/7 Lenin Avenue, Simferopol, 295006, Republic of Crimea, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. The increase in the number of patients with post-COVID syndrome determines the relevance of their rehabilitation in sanatorium and resort institutions, of both local and climate-therapeutic resorts. **Aim.** To identify the possibility for the rehabilitation of patients with severe forms of COVID-19 in the conditions of the climatic pulmonological resort of the South Coast of Crimea in the winter season. **Materials and methods.** Clinical-anamnestic, laboratory, functional and computed-tomographic results of the examination of the thorax of a patient who had a severe form of COVID-19. Rehabilitation was carried out 21 days complexly using climatotherapy, therapeutic exercise, respiratory, medication and physiotherapy. The effectiveness of treatment was assessed using a 6-minute step test, Borg scale, mMRC dyspnea scale, oxygen assessment chart, rating of health status, Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Fatigue Assessment Scale (FAS), dyspnea assessment index (DDI/TDI), questionnaires of life quality EQ-5D and SF-36. **Results.** At the end of the rehabilitation course, general well-being improved, shortness of breath decreased, exercise tolerance increased, positive dynamics of spirographic parameters, Borg scale scores and a 6-minute step test were noted. The indicators of depression on the HADS scale normalized, positive dynamics was noted according to the SF-36 questionnaire of the psychological component of health. The severity of pain/discomfort and anxiety/depression according to the EQ-5D questionnaire decreased. The X-ray picture has improved. When determining the diffusion capacity of the lungs (DL_{CO}), an increase of 30% from the initial value was revealed. **Conclusion.** Rehabilitation of a patient who had a severe form of COVID-19 with bilateral lung damage in the conditions of the climatic pulmonology resort of the South Coast of Crimea in the winter season is effective. To assess the lung function of patients who have undergone COVID-19, the most effective method can be considered the determination of lung diffusion capacity (DL_{CO}). Spirogram indicators do not always objectively reflect the severity of the condition..

Key words: SARS-CoV-2, novel coronavirus infection COVID-19, convalescent, rehabilitation, South Coast of Crimea.

По данным официальной статистики на момент написания настоящей статьи (31.05.2022 г.) в Российской Федерации насчитывается 17 739 356 реконвалесцентов новой коронавирусной инфекции, в Крыму – 176 984 человека [1]. Постоянно возрастает количество пациентов, перенесших COVID-19 уже не один, а два и более раз, что связано с возникновением новых штаммов SARS-CoV-2.

Клиника заболевания характеризуется значительным полиморфизмом, но наиболее распространенным проявлением новой коронавирусной инфекции является двустороннее диффузное альвеолярное повреждение с микроангиопатией.

Вирус вызывает повышение проницаемости клеточных мембран и усиленный транспорт жидкости, богатой альбумином, в интерстициальную ткань легкого и просвет альвеол, в результате чего развивается интерстициальный и альвеолярный отек. При этом разрушается сурфактант, что ведет к коллапсу альвеол. В результате резкого нарушения газообмена развивается острый респираторный дистресс-синдром. Патогенез тяжелых форм COVID-19 связан с полиорганной недостаточностью вследствие развития «цитокинового шторма» – системной воспалительной реакции [2].

Коронавирус оказывает губительное воздействие не только на легкие, но и на другие органы человека. На начальном этапе заражения вирус проникает в клетки-мишени сердечно-сосудистой системы, центральной

нервной системы, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы [3].

У большей части пациентов после выписки из стационара отмечаются снижение толерантности к физической нагрузке, дыхательная недостаточность, синдром последствий интенсивной терапии, полинейропатия, миопатия, декомпенсация сопутствующей патологии, когнитивные нарушения, расстройства психики [4].

Осенью 2020 г. в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) включен термин «Постковидный синдром» (код U09.9) [5], который определяется как впервые возникшие, возвратные или продолжающиеся проблемы со здоровьем, возникающие через 4 и более недель после первичного инфицирования SARS-CoV-2, даже если заболевание протекало бессимптомно или в легкой форме.

Распространенность постковидного синдрома среди непрерывно возрастающего количества реконвалесцентов новой коронавирусной инфекции обуславливает актуальность вопроса реабилитации данной категории пациентов. Для этой цели целесообразно использовать санаторно-курортные учреждения, как местных, так и климатолечебных курортов [6].

Одной из перспективных баз проведения 3-го этапа реабилитации больных после новой коронавирусной инфекции является Академический НИИ физических методов лечения, медицинской климатологии и реабили-

литации им. И.М.Сеченова. Он расположен на Южном берегу Крыма, в зоне сухих субтропиков с горно-морским климатом средиземноморского типа, способствующим восстановлению нарушенных функций органов дыхания у пациентов со специфическими и неспецифическими заболеваниями легких [7].

Клиническое наблюдение. Пациентка К., 57 лет, жительница Бахчисарайского района Республики Крым, 08.12.2021 г. по направлению поликлиники поступила на реабилитацию в пульмонологическое отделение клиники Академического НИИ физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М.Сеченова с диагнозом: «реконвалесцент двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией, тяжелого течения».

При поступлении предъявляла жалобы на одышку, возникающую при обычной физической нагрузке, повышенную утомляемость, ухудшение памяти, выпадение волос.

Анамнез жизни: хроническую патологию, туберкулез, вирусный гепатит, ВИЧ, сахарный диабет, вредные привычки отрицает. Профессиональные вредности: контакт с анестетиками в течение 5 лет. Травм и операций не было. Аллергологический анамнез неотягощен.

Анамнез заболевания: первые симптомы появились 02.07.2021 г. Беспокоили слабость, одышка, фебрильная лихорадка. Лечилась самостоятельно жаропонижающими и антибиотиками без положительного эффекта. На третий день заболевания госпитализирована с подозрением на новую коронавирусную инфекцию. В день поступления была выполнена компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК): двусторонняя полисегментарная пневмония. Высокая вероятность вирусной этиологии. КТ-2.

При первичном лабораторном обследовании обращал на себя внимание уровень СОЭ, который составлял 69 мм/ч, палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы (палочкоядерные нейтрофилы – 23% при абсолютном числе лейкоцитов – $7,05 \times 10^9$ /л), лимфопения (лимфоциты – 7%) и значение СРБ – 170,3 мг/л.

05.07.2021 г. было выполнено исследование мазка из зева и носа методом полимеразной цепной реакции, который подтвердил наличие РНК SARS-CoV-2 во взятом материале.

В течение всего срока пребывания в стационаре пациентке 1 раз в 2-3 дня проводились лабораторные исследования, включавшие общий анализ крови, определение уровней глюкозы крови, общего и прямого билирубина, АЛТ, АСТ, мочевины, креатинина, общего белка, СРБ, щелочной фосфатазы, амилазы, фибриногена, Д-димера, протромбинового индекса, активированного частичного тромбопластинового времени, международного нормализованного отношения.

Получала Фавипиравир по схеме (по 1800 мг 2 р/сут. в 1-й день, далее по 800 мг 2 р/сут. со 2-го по

10-й день), Дексаметазон 24 мг/сут. в/в капельно в 2 приема с последующим снижением дозы, Флуимуцил 3,0 в/в, Реамберин 250 мл в/в капельно, Омепразол 20 мг 1 таб. 2 р/сут за 20 минут до еды, Цефтриаксон 2 г 2 р/день в/в капельно, Гепарин 5000 Ед 4 р/д п/к, Эноксапарин 0,8 мл 2 р/день с последующим снижением дозы до 0,4 мл 2 р/день, Ксарелто 10 мг per os, витамины В₁, В₆ в/м через день, инсуффляции увлажненным кислородом.

06.07.2021 г. в анализе крови был обнаружен лейкоцитоз (лейкоциты – $13,12 \times 10^9$ /л), сохранялись высокие уровни СОЭ (40 мм/ч) и СРБ (118,9 мг/л).

Назначен ингибитор интерлейкина-6 Артлегия (олокизумаб) 160 мг 0,4 мл + р-р NaCl 0,9% 100,0 мл в/в капельно.

Отмечалось резкое снижение показателей СОЭ (до 14 мм/час) и СРБ (28,4 мг/л на 4-й день стационарного лечения с нормализацией к моменту выписки).

КТ ОГК от 29.07.2021 г.: КТ-признаки двусторонней полисегментарной пневмонии наиболее вероятно вирусной этиологии, КТ-4. Стадия разрешения.

На фоне проведенной терапии в условиях стационара отмечалась положительная динамика в виде улучшения общего состояния, стабилизации сатурации, нормализации температуры тела и лабораторных показателей.

19.08.2021 г., спустя 46 дней от момента госпитализации, пациентка была выписана. Согласно полученным рекомендациям, она получала амбулаторно Спиолто-респимат 2,5/2,5 мкг по 2 вдоха 1 р/день 3 месяца, Ривароксабан 10 мг 1 р/день до 1 месяца, Метилпреднизолон 16 мг 1 р/день 2-4 недели утром после завтрака с последующим снижением дозы, Нольпаза 40 мг 1 р/день утром на время приема метилпреднизолона, выполняла дыхательную гимнастику.

09.11.2021 г. (через 1,5 месяца после выписки) была проведена КТ ОГК. Описание: в различных отделах легких (около 80% от общего объема легких) – полигональные участки уплотнения паренхимы по типу малоинтенсивного матового стекла сливного характера, на их фоне линейные участки консолидации. В различных отделах легких субплеврально и на плевре – единичные полигональные очаги размерами до 4 мм (вероятно, участки фиброза). Заключение: Диссеминированный инфильтративный процесс в легких. КТ-картину следует дифференцировать между остаточными явлениями полисегментарной вирусной пневмонии, поствоспалительными фиброзными изменениями, проявлением коллагенозов и идиопатического фиброзирующего альвеолита. Рекомендован контроль в динамике.

01.12.2021 г. было выполнено определение диффузионной способности легких (DL_{CO}), которая составила 40%, что соответствует снижению показателя средней степени тяжести [8].

08.12.2021 г., через 3 месяца после выписки из стационара, при поступлении на реабилитацию было про-

ведено объективное обследование. Общее состояние удовлетворительное. Аускультативно дыхание жесткое в верхних отделах легких, в нижних – ослаблено. Хрипов не было. Сатурация – 95%. АД – 130/80 мм рт. ст. ЧСС – 83 уд/мин. Лабораторные данные: дислипидемия (общий холестерин – 6,5 ммоль/л), повышение уровня лактатдегидрогеназы (442 МЕ/л). Проведение спирометрического исследования было затруднено по причине невозможности адекватного выполнения дыхательного маневра пациенткой. Были получены следующие результаты: $ОФВ_1$ – 75%, ФЖЕЛ – 96%, $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ – 65,9%, $РО_{выд}$ – 43%, $ЕВ$ – 83%, ЖЕЛ – 79%.

Реабилитационная программа включала в себя: дыхательную гимнастику, терренкур по территории Массандровского парка, массаж грудной клетки, занятия с дыхательным тренажером Соасх 2, ингаляции с муколитиками, тренировки диафрагмального дыхания по Сметанкину, нормобарические гипоксически-гиперкапнические тренировки на лечебно-диагностическом комплексе «Карбоник», галонерб, сухие

углекислые ванны, дарсонвализацию волосистой части головы, фиточай. Решением врачебной комиссии в лечение были включены Ацетилцистеин 1800 мг/сут., Лонгидаза 3000 Ед в/м 1 раз в 5 дней, Верошпирон 25 мг, Омес 20 мг.

Динамика показателей при выписке: сатурация – 97%, лабораторные показатели в пределах нормы. Пациентка отмечала улучшение самочувствия, уменьшение одышки, повышение толерантности к физическим нагрузкам.

Для контроля активности пациентке был выдан шагомер (Walking style IV step counter фирмы Omron). В процессе санаторно-курортного этапа реабилитации отмечалось повышение толерантности к физическим нагрузкам (количество шагов за сутки увеличилось с 5223 и 1292 аэробных шагов до 15658 и 3761 аэробного шага).

Динамика показателей функции внешнего дыхания у пациентки К. в период реабилитации представлена на рисунке 1.

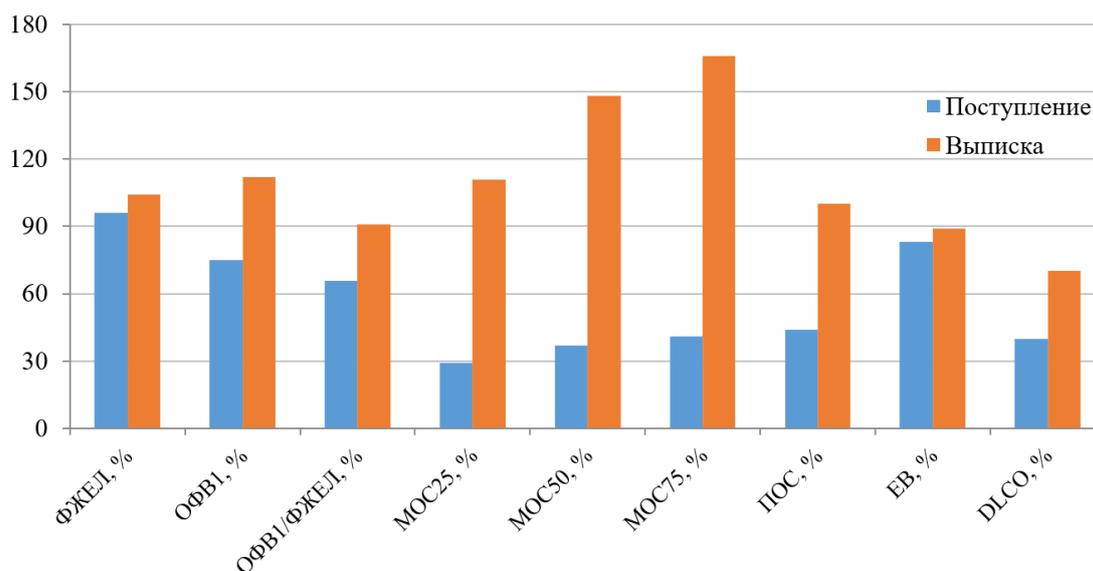


Рис. 1. Динамика показателей функции внешнего дыхания у пациентки К. в период реабилитации.

Для оценки эффективности санаторно-курортного лечения использовали 6-минутный шаговый тест, шкалу Борга, шкалу одышки mMRC, диаграмму цены кислорода, рейтинг состояния здоровья, госпитальную шкалу тревоги и депрессии HADS, шкалу оценки усталости (FAC), индекс оценки одышки DDI/TDI, опросник качества жизни EQ-5D, опросник SF-36.

Одышка по шкале mMRC уменьшилась с 2 до 1 балла. Выраженность усталости по шкале FAC изменилась с 35 до 22. Отмечалась положительная динамика показателя шкалы Борга с 5 до 3 баллов. Результаты 6-минутного шагового теста улучшились (504 – при поступлении, 520 – при выписке). В результате проведенного лечения была купирована выявленная при поступлении субклиническая депрессия

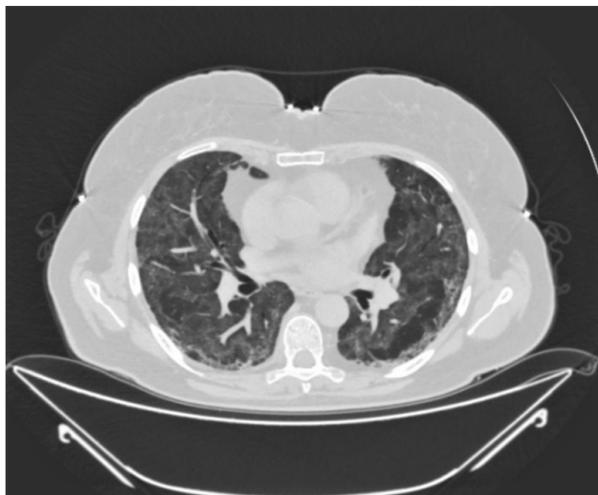
(показатели госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS пришли в норму: при поступлении было зафиксировано 9 баллов, при выписке – 5 баллов). По опроснику SF-36 наблюдалась положительная динамика показателей, характеризующих психологический компонент здоровья. При оценке данных опросника EQ-5D выявлен клинически значимый эффект по улучшению показателей боли/дискомфорта, тревоги/депрессии и сравнения уровня здоровья в настоящий момент с состоянием здоровья за последние 12 месяцев.

25.01.2022 г. (через полгода после заболевания) была проведена КТ ОГК, на которой описаны ретикулярные изменения и слабовыраженные участки уплотнения легочной паренхимы по типу «матового стекла» преимущественно в кортикальных отделах обеих лег-

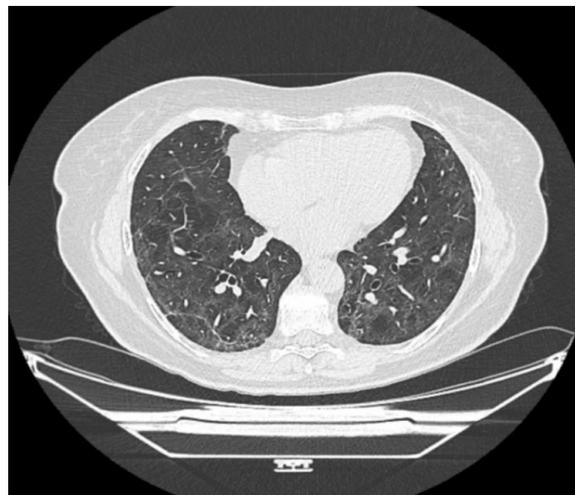
ких, в обоих легких определяются солидные узелки размерами до 6 мм, в S4 слева – без динамики. В сравнении с исследованием от 09.11.2021 г. отмечается положительная динамика в виде уменьшения количества описанных ранее изменений. Заключение: КТ-картина

остаточных явлений после перенесенной двусторонней полисегментарной интерстициальной пневмонии.

Динамика КТ-картины органов грудной клетки больной К. после выписки из стационара представлена на рисунке 2.



09.11.2021 г.



25.01.2022 г.

Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной клетки пациентки К (описание в тексте).

Спустя 2 месяца после реабилитации, 02.02.2022 г. было выполнено определение диффузионной способности легких (DL_{CO}), которая составила 70% (прирост 30% от исходного, рис. 1), что соответствует легкой степени тяжести нарушения диффузионной способности легких.

Заключение

Для оценки функции внешнего дыхания пациентов, перенесших COVID-19, наиболее эффективным методом можно считать определение диффузионной способности легких (DL_{CO}). Данные спирограммы не всегда объективно отражают тяжесть состояния.

Реабилитация пациентки, перенесшей тяжелую

форму COVID-19, в зимнее время года на климатическом пульмонологическом курорте Южного берега Крыма была эффективна.

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. Оперативные данные. Коронавирус COVID-19: официальная информация о коронавирусе в России на портале «Стопкоронавирус.рф». URL: <http://стопкоронавирус.рф/information>
2. Коровин А.Е., Новицкий А.А., Макаров Д.А. Острый респираторный дистресс-синдром. Современное состояние проблемы // Клиническая патофизиология. 2018. Т.24, №2. С.32–41. EDN: YKXBNR.
3. Рыбакова М.Г., Карев В.Е., Кузнецова И.А. Патологическая анатомия новой коронавирусной инфекции COVID-19. Первые впечатления // Архив патологии. 2020. Т.82, №5. С.5–15. EDN: KRELVX. <https://doi.org/10.17116/patol2020820515>
4. Фесюн А.Д., Лобанов А.А., Рачин А.П., Яковлев М.Ю., Андронов С.В., Кончугова Т.В., Гильмутдинова И.Р., Барашков Г.Н., Митрошкина Е.Е., Богданова Е.Н., Лебедев Я.О., Никитина А.М. Вызовы и подходы к медицинской реабилитации пациентов, перенесших осложнения COVID-19 // Вестник восстановительной медицины. 2020. Т.97, №3. С.3–13. EDN: GNEVRM. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-97-3-3-13>
5. Международная статистическая классификация болезней и связанных с ними проблем со здоровьем (МКБ-10). 10-й пересмотр. URL: <https://mkb-10.com/index.php?pid=23014>
6. Разумов А.Н., Пономаренко Г.Н., Бадтиева В.А. Медицинская реабилитация пациентов с пневмониями, ассоциированными с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // Вопросы курортологии, физиотерапии и ле-

- чебной физической культуры. 2020. Т.97, №3. С.5–13. EDN: IXXEOD. <https://doi.org/10.17116/kurort2020970315>
7. Савченко В.М. Климатотерапия при болезнях органов дыхания на курортах Крыма: история и современное состояние // Курортная медицина. 2016. №1. С.105–113. EDN: WILWVZ.
8. Неклюдова Г.В., Черняк А.В. Клиническое значение исследования диффузионной способности легких // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2013. №4. С.54–59. EDN: RWMKMB.

REFERENCES

1. [Operational data. Coronavirus COVID-19: official information about coronavirus in Russia] (in Russian). Available at: <http://стопкоронавирус.рф/information>
2. Korovin A.E., Novitskiy A.A., Makarov D.A. [Acute respiratory distress syndrome. Current state of the problem]. *Clinical Pathophysiology* 2018; 24(2):32–41 (in Russian).
3. Rybakova M.G., Karev V.E., Kuznetsova I.A. [Anatomical pathology of novel coronavirus (COVID-19) infection. First impressions]. *Arkhiv Patologii* 2020; 82(5):5–15 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/patol2020820515>
4. Fesyun A.D., Lobanov A.A., Rachin A.P., Yakovlev M.Yu., Andronov S.V., Konchugova T.V., Gilmutdinova I.R., Barashkov G.N., Mitroshkina E.E., Bogdanova E.N., Lebedev Ya.O., Nikitina A.M. [Challenges and approaches to medical rehabilitation of patients with Covid-19 complications]. *Bulletin of rehabilitation medicine* 2020; 97(3):3–13 (in Russian). <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-97-3-3-13>
5. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. (ISC-10). 10th Revision. Available at: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/U00-U49>
6. Razumov A.N., Ponomarenko G.N., Badietva V.A. [Medical rehabilitation of patients with pneumonia associated with the new COVID-19 coronavirus infection]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii, i lechebnoi fizicheskoi kultury* 2020; 97(3):5–13 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/kurort2020970315>
7. Savchenko V.M. [Climatotherapy for respiratory diseases in the Crimean resorts: history and current status]. *Kurortnaya meditsina = Resort Medicine* 2016; (1):105–113 (In Russian).
8. Neklyudova G.V., Chernyak A.V. [Clinical significance of the study of the diffusion capacity of the lungs]. *Atmosfera. Pulmologiya i allergologiya* 2013; (4):54–59 (in Russian).

Информация об авторах:

Лейла Шамилевна Дудченко, д-р мед. наук, зав. научно-исследовательским отделом пульмонологии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Академический НИИ физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Республики Крым; e-mail: vistur@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1506-4758>

Светлана Николаевна Беляева, канд. мед. наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела пульмонологии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Академический НИИ физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Республики Крым; e-mail: belyaeva-sveta-1956@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6161-6058>

Елена Александровна Соловьева, научный сотрудник научно-исследовательского отдела пульмонологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Крым «Академический НИИ физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Республики Крым; e-mail: elenasolovjova0507@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7882-8885>

Author information:

Leila Sh. Dudchenko, MD, PhD (Med.), Head of the Research Department of Pulmonology, Academic Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M. Sechenov; e-mail: vistur@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1506-4758>

Svetlana N. Belyaeva, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Research Department of Pulmonology, Academic Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M. Sechenov; e-mail: belyaeva-sveta-1956@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6161-6058>

Elena A. Solovieva, Staff Scientist, Research Department of Pulmonology, Academic Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M. Sechenov; e-mail: elenasolovjova0507@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7882-8885>

Ирина Григорьевна Ульченко, канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования, Медицинская академия им. С.И.Георгиевского Федерального Государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский Федеральный университет им. В.И.Вернадского»; e-mail: medfarmservice_simf@rambler.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7145-3937>

Irina G. Ulchenko, PhD (Med.), Assistant of the Department of Therapy, Gastroenterology, Cardiology and General Medical Practice (Family Medicine), Medical Academy named after S.I.Georgievsky of the Vernadsky Crimean Federal University; e-mail: medfarmservice_simf@rambler.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7145-3937>

Наталья Валериевна Жукова, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования, Медицинская академия им. С.И.Георгиевского Федерального Государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский Федеральный университет им. В.И.Вернадского»; e-mail: nzjukova1975@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3994-5784>

Natalya V. Zhukova, PhD (Med.), Associate Professor of the Department of Therapy, Gastroenterology, Cardiology and General Medical Practice (Family Medicine), Medical Academy named after S.I.Georgievsky of the Vernadsky Crimean Federal University; e-mail: nzjukova1975@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3994-5784>

*Поступила 20.01.2023
Принята к печати 09.02.2023*

*Received January 20, 2023
Accepted February 09, 2023*

УДК 616.155.294:616-08:615.375]"COVID-19"

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-115-123

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С COVID-19, В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В.В.Войцеховский¹, Т.В.Есенина², В.А.Кривуца¹, Е.А.Филатова², Н.А.Федорова²

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

²Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница», 675028, г. Благовещенск, ул. Воронкова, 26

РЕЗЮМЕ. Цель. Демонстрация трех клинических наблюдений иммунной тромбоцитопенической пурпуры (ИТП), развившейся в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), из личной практики авторов. **Материалы и методы.** Представлен краткий обзор литературы, посвященный диагностике и дифференциальной диагностике ИТП, ассоциированной с COVID-19. Приведены три клинических наблюдения данной патологии. **Результаты.** В двух ситуациях тромбоцитопения развилась после перенесенной тяжелой пневмонии, ассоциированной с COVID-19. В одном случае ИТП была диагностирована после перенесенной вирусной инфекции, ПЦР исследование на COVID-19 – отрицательное. У пациента молодого возраста без сопутствующей патологии, с тяжелой тромбоцитопенией и геморрагическим синдромом проводилась терапия глюкокортикоидами и агонистами рецепторов тромбопоэтина (АРТ). После достижения ремиссии сначала были отменены глюкокортикоиды, а потом АРТ. У пожилых пациентов с серьезной коморбидной патологией глюкокортикоиды назначались кратковременно, ремиссия была достигнута при применении АРТ. **Заключение.** Выбор терапии ИТП, развившейся в период пандемии COVID-19, зависит от клинической ситуации, наличия или отсутствия инфекции COVID-19, соматического статуса пациента, наличия коморбидной патологии. АРТ играют важное значение в терапии ИТП, в том числе и ассоциированной с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, иммунная тромбоцитопения, лечение, глюкокортикоиды, агонисты рецепторов тромбопоэтина.

TREATMENT OF PATIENTS WITH COVID-19-ASSOCIATED IMMUNE THROMBOCYTOPENIA IN REAL CLINICAL PRACTICE

V.V.Voytsekhovskiy¹, T.V.Esenina², V.A.Krivutsa¹, E.A.Filatova², N.A.Fedorova²

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

²Amur Regional Clinical Hospital, 26 Voronkova Str., Blagoveshchensk, 675028, Russian Federation

SUMMARY. Aim. Demonstration of three clinical cases of immune thrombocytopenic purpura (ITP) that developed during the pandemic of a novel coronavirus infection (COVID-19) from the personal practice of the authors. **Materials and methods.** A brief review of the literature on the diagnosis and differential diagnosis of COVID-19-associated ITP is presented. Three clinical observations of this pathology are given. **Results.** In two situations, thrombocytopenia developed after severe COVID-19-associated pneumonia. In one case, ITP was diagnosed after a viral infection; PCR test for COVID-19 was negative. A young patient without comorbidities with severe thrombocytopenia and hemorrhagic syndrome was treated with glucocorticoids and thrombopoietin receptor agonists (TPO-RAs). After achieving remission, glucocorticoids

Контактная информация

Валерий Владимирович Войцеховский, д-р мед. наук, профессор, 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: voiceh-67@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Valeriy V. Voytsekhovskiy, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: voiceh-67@mail.ru

Для цитирования:

Войцеховский В.В., Есенина Т.В., Кривуца В.А., Филатова Е.А., Федорова Н.А. Лечение больных иммунной тромбоцитопенией, ассоциированной с COVID-19, в реальной клинической практике // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.87. С.115–123. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-115-123

For citation:

Voytsekhovskiy V.V., Esenina T.V., Krivutsa V.A., Filatova E.A., Fedorova N.A. Treatment of patients with COVID-19-associated immune thrombocytopenia in real clinical practice. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (87):115–123 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-115-123

were first discontinued, and then TPO-RAs. In elderly patients with a serious comorbid pathology, glucocorticoids were prescribed for a short time, and remission was achieved with TPO-RAs. **Conclusion.** The choice of therapy for ITP that developed during the COVID-19 pandemic depends on the clinical situation, the presence or absence of COVID-19 infection, the patient's somatic status, and the presence of comorbid pathology. TPO-RAs play an important role in the treatment of ITP, including those associated with COVID-19.

Key words: COVID-19, immune thrombocytopenia, treatment, glucocorticoids, thrombopoietin receptor agonists.

Тромбоцитопенией называется состояние, при котором количество тромбоцитов в периферической крови снижается менее $100 \times 10^9/\text{л}$ [1, 2]. В зависимости от механизма развития выделяют несколько патогенетических форм тромбоцитопений: обусловленные сниженной продукцией тромбоцитов в костном мозге (гипопродуктивные тромбоцитопении); иммунные (с повышенным разрушением тромбоцитов); связанные с повышенным разрушением или потреблением тромбоцитов не иммунного генеза; наследственные тромбоцитопении [3].

С учетом того, что тромбоцитопения в основном развивается по иммунному механизму, Международной рабочей группой на Консенсусной конференции в 2008 г было предложено разделять иммунную тромбоцитопению на первичную и вторичную [1, 2]. Вторичная иммунная тромбоцитопения является синдромом других аутоиммунных заболеваний. Первичная иммунная тромбоцитопения – идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) – это аутоиммунное заболевание, обусловленное выработкой антител к структурам мембраны тромбоцитов и их предшественников – мегакариоцитов, что вызывает не только повышенную деструкцию тромбоцитов, но и неадекватный тромбоцитопоз, характеризующийся изолированной тромбоцитопенией ниже $100 \times 10^9/\text{л}$ и наличием/отсутствием геморрагического синдрома различной степени выраженности [4]. Диагностические критерии ИТП: изолированная тромбоцитопения (менее $100 \times 10^9/\text{л}$) как минимум в двух анализах крови; отсутствие морфологических и функциональных аномалий тромбоцитов; отсутствие патологии лимфоцитов, гранулоцитов и эритроцитов; нормальные показатели гемоглобина, эритроцитов и ретикулоцитов, если не было существенной кровопотери; повышенное число мегакариоцитов в костном мозге; отсутствие у пациентов клинических проявлений других заболеваний способных вызывать тромбоцитопению (системная красная волчанка, вирусные гепатиты, ВИЧ, острый лейкоз, миелодиспластический синдром, апластическая анемия, лечение некоторыми лекарственными препаратами и др.); обнаружение антитромбоцитарных антител; нормальные размеры селезенки [1, 2, 5]. Диагноз ИТП является диагнозом исключения других заболеваний, сопровождающихся тромбоцитопенией. Болезнь проявляется подкожными и внутрикожными кровоизлияниями (петехии и экхимозы), кровоточивостью слизистых оболочек и полостными кровотечениями (носовое, желудочно-кишечное, маточное, почечное), возможно кровоизлияние в мозг.

Показания к началу терапии ИТП: геморрагический

синдром и тромбоцитопения менее $30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения менее $20 \times 10^9/\text{л}$ независимо от наличия или отсутствия геморрагического синдрома [6, 7]. Тромбоцитопения более $50 \times 10^9/\text{л}$ расценивается как безопасная тромбоцитопения [6, 7]. Первая линия терапии: назначение глюкокортикостероидов (ГКС), в подавляющем большинстве случаев преднизолон в таблетках в дозе 1–2 мг/кг веса в течение 1 месяца или пульс-терапия метилпреднизолоном или дексаметазоном; внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ). Терапия второй линии: спленэктомия, агонисты рецепторов тромбопоэтина (АРТ) – препараты неиммуносупрессивного действия, активирующие рецепторы тромбопоэтина на тромбоцитах и мегакариоцитах, стимулируя тромбоцитопоз. Терапия третьей линии: ритуксимаб, другие иммуносупрессивные средства (азатиоприн, циклофосфамид, циклоспорин А, винкристин, винбластин) [6, 7].

Возникшая пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 поставила перед врачами новые задачи по адаптации ведения гематологических больных в этих условиях. Быстрота распространения инфекции продиктовала необходимость поиска правильного решения на основании накапливающегося практического опыта мировых профессиональных сообществ. Наиболее клинически значимым проявлением COVID-19 является поражение легких по типу вирусного пневмонита. При поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии до 60% случаев тяжелого течения болезни может осложниться острым респираторным дистресс-синдромом [8]. Тромбозы сосудов большого и малого кругов кровообращения являются следствием гиперкоагуляции и одной из основных причин осложненного течения коронавирусной инфекции [9]. Но вместе с тем, одним из частых проявлений COVID-19 является тромбоцитопения, нередко врачу-клиницисту бывает трудно идентифицировать ее ведущую причину. Тяжесть тромбоцитопении коррелирует с прогнозом. Патогенез тромбоцитопении при COVID-19: прямое инфицирование костного мозга (HCoV-229E может непосредственно инфицировать клетки костного мозга и тромбоциты через рецепторы CD13, приводя в итоге к нарушению гемопоэза и тромбоцитопении); потребление тромбоцитов, обусловленное опосредованной тромбином активацией тромбоцитов; применение противовирусных препаратов, антибиотиков, гепарина и других лекарств; использование гемодиализа или экстракорпоральной мембранной оксигенации; возникновение вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, опосредованного экстенсивной пролиферацией и активацией клеток

мононуклеарно-макрофагальной системы в результате «цитокинового шторма» при тяжелом течении COVID-19; иммунный механизм [10, 12–14].

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения 2-го типа – иммуноопосредованная реакция, возникающая в течение первых 5-14 суток от первого применения гепарина или в течение 24 часов после повторного воздействия. Диагностика: тест высвобождения серотонина, агрегация тромбоцитов с гепарином, определение антител к гепарину и комплексу гепарин/тромбоцитарный фактор-4 [15].

Основным механизмом развития коронавирус-индуцированной коагулопатии являются воспаление и гиперкоагуляция. Лабораторные изменения при данной коагулопатии: повышение плазменной концентрации D-димера, увеличение показателя тромбинового времени, увеличение протромбинового времени, нормальное или слегка сниженное значение антитромбина III, повышение плазменной активности фактора Виллебранда и VIII фактора свертывания крови, тромбоцитопения. Клинически коронавирус-индуцированная коагулопатия может проявляться как тромбозами, так и геморрагическими осложнениями. [9, 16, 17].

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром). Может привести к полиорганной недостаточности. Диагностика: мазок периферической крови, лактатдегидрогеназа, коагулограмма, растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), D-димер, прямой антиглобулиновый тест [18].

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура. Развивается микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения, поражение центральной нервной системы и почек. Лабораторная диагностика: обнаружение шистоцитов в мазке периферической крови, повышение лактатдегидрогеназы, билирубина, креатинина, дефицит металлопротеиназы ADAMTS-13 <10% [19].

Медикаментозная тромбоцитопения развивается в среднем через 5-14 дней после начала приема нового препарата или даже через несколько часов, если в прошлом больной уже получал препарат (гидроксихлорохин, β-лактамы антибиотики – пенициллины, цефалоспорины, ванкомицин, моноклональные антитела – сарилумаб, канакинумаб) [10, 20].

Подобно другим вирусным агентам SARS-CoV-2 может индуцировать новые случаи ИТП или рецидив ранее диагностированного заболевания. Тромбоцитопения менее $20 \times 10^9/\text{л}$ или резкое уменьшение количества тромбоцитов (более чем на 50% в течение 24-48 часов) может указывать на ее иммунную этиологию, т.е. развитие ИТП [10, 21]. ИТП является диагнозом исключения; все другие варианты тромбоцитопении, включая гепарин-индуцированную тромбоцитопению, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру и медикаментозные причины следует исключить прежде, чем считать доказанным диагноз ИТП; лабораторные

исследования – антитела к GP-IIb/IIIa, GP-Ib/IX и GP-V цитоплазматической мембраны тромбоцитов, миелограмма (увеличение количества мегакариоцитов со слабой отшнуровкой тромбоцитов, при отсутствии изменений со стороны других ростков гемопоэза) [10, 21]. Кроме того, очевидны сложности лечения сочетанной патологии ИТП и COVID-19 из-за одновременного риска и кровотечений, и тромботических осложнений [10, 22].

Терапия ИТП в период пандемии COVID-19 соответствует тем же международным и национальным рекомендациям [7]. Но ряд авторов [10] предлагают вариации в зависимости от этиологии ИТП. У больных впервые диагностированной ИТП, негативных по SARS-CoV-2, применение АРТ (ромиплостим, элтромбопаг) в «первой линии» является предпочтительным методом лечения, позволяющим избежать назначения ГКС и тем самым снизить риск инфицирования во время пандемии. У больных с положительным тестом на SARS-CoV-2 применение АРТ может потенциально усиливать тромботические риски COVID-19, для этих больных стандартные методы лечения (ГКС, ВВИГ) являются предпочтительными. Стартовая доза преднизолона 20 мг в сутки с возможностью последующего увеличения до стандартных 1 мг/кг в случае отсутствия ответа через 3-5 дней терапии может считаться оптимальной для больных без признаков кровотечения. Дозу ГКС следует уменьшить через 2 недели медленно, если есть хороший ответ, и быстро, если ответа нет. В целом, дозировки и продолжительность применения ГКС в первой линии должны быть минимально необходимыми. ВВИГ (1 г/кг) требуется в ситуации, когда необходимо незамедлительное повышение количества тромбоцитов для остановки кровотечения. Переливание тромбоцитов оправдано в случае, если кровотечение опасно для жизни. Больным хронической ИТП следует продолжать обычное лечение, соблюдая стандартные методы защиты от SARS-CoV-2 и социального дистанцирования. Больным, перенесшим спленэктомию, должны выполняться антибиотикопрофилактика и вакцинация. Возможно увеличение риска тромботических осложнений у больных с сочетанием COVID-19 и ИТП. Больные ИТП, госпитализированные по поводу COVID-19, должны получать тромбопрофилактику низкомолекулярными/нефракционированными гепаринами, если у них количество тромбоцитов более $30 \times 10^9/\text{л}$ и нет геморрагического синдрома. При меньшем количестве тромбоцитов следует ограничиться прерывистой механической компрессией ног до тех пор, пока нельзя будет использовать гепарины [10].

В связи с большой актуальностью проблемы приводим несколько клинических наблюдений из личной практики авторов.

Клиническое наблюдение 1. Пациент Ф., 1993 г.р. С 20.07.2021 по 20.08.2021 г. находился на лечении в Амурской областной инфекционной больнице с диагнозом: COVID-19, тяжелое течение; внебольничная дву-

сторонняя полисегментарная пневмония, тяжелое течение, КТ 3. Дыхательная недостаточность 2 ст. В связи с двусторонним поражением легких (объем поражения легочной паренхимы 70%), снижением сатурации, дыхательной недостаточностью, тяжелым состоянием 2 недели получал лечение в условиях отделения реанимации. За время лечения существенных изменений в клиническом и биохимическом анализах крови не отмечено. Тромбоциты в пределах $133-170 \times 10^9/\text{л}$. В коагулограмме: увеличение АЧТВ, обусловленное применением гепарина. В клиническом анализе мочи без патологии. Проводимое лечение: гепарин 5000 МЕ 4 р/д, с последующим снижением дозы, в дальнейшем перевод на ксарелто 10 мг; коронавир 200 мг внутрь 4 таб. 2 р/д 10 дней; дексаметазон 24 мг внутривенно капельно 2 р/д, в дальнейшем метипред в таблетках в различных дозировках с последующей отменой; артлегиа; актемра; антибиотики (левофлоксацин, цефосин, ванкомицин, меронем, и др.); гриппферон; виферон; ингаляции бронхолитиков через небулайзер; симптоматическая терапия. Выписан в удовлетворительном состоянии. Рекомендовано: прием метипреда 4 мг 2 таб. с постепенной отменой, ксарелто 10 мг – 1 месяц, вильпрафен 1000 мг 2 р/д – 20 дней, верошпирон, омес, гептрал и др. симптоматическая терапия.

Клинический анализ крови при выписке: эритроциты – $5,3 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 160 г/л, лейкоциты – $8,6 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты – $133 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные – 2%, сегментоядерные – 75%, моноциты – 8%, лимфоциты – 15%. Выписан 20.08.2021 г. Со слов пациента геморрагического синдрома на коже и слизистых не было.

26.08.2021 г. находясь дома отметил носовое кровотечение, появление геморрагического синдрома на туловище, в ротовой полости (небо, язык). 27.08.2021 г. машиной скорой помощи доставлен в приемно-диагностическое отделение Амурской областной клинической больницы (АОКБ) в связи с сильным носовым кровотечением, которое не смог купировать самостоятельно. В приемно-диагностическом отделении выполнена передняя тампонада полости носа. В клиническом анализе крови: гемоглобин – 145 г/л, эритроциты – $4,5 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоциты – $12 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные – 3%, сегментоядерные – 69%, лимфоциты – 28%, тромбоциты при подсчете на аппарате – 0, в мазке по Фонию – $5 \times 10^9/\text{л}$. Госпитализирован в гематологическое отделение. Состояние тяжелое, обусловлено выраженным геморрагическим синдромом. Множественные экхимозы и петехии на коже, различных сроков давности, кровоизлияния в полости рта. Лицо «кушингоидное». В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, Частота дыхательных движений – 16 в минуту. Тоны сердца ритмичные, Артериальное давление – 120 и 80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, печень и селезенка не увеличены. Стул и диурез в норме.

В биохимическом анализе крови – без патологии. Коагулограмма: фибриноген – 2,3 г/л, АЧТВ – 19 сек, протромбиновое время 10,7 сек, тромбиновое время – 11 сек, РФМК – 19 мг/л. Волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину, $\beta 2$ -гликопротеину, фосфолипидам, антинуклеарный фактор, антиядерные антитела, антинейтрофильные цитоплазматические антитела – результат отрицательный. ИФА на гепатиты, ВИЧ, сифилис – результат отрицательный. ПЦР на COVID-19 – отрицательный. Клинический анализ мочи без патологии. УЗИ и КТ брюшной полости: печень и селезенка не увеличены, дополнительных образований нет. КТ ОГК – изменения после перенесенной двусторонней пневмонии, ассоциированной с COVID-19. От проведения стеральной пункции, ФГДС категорически отказался.

Выставлен диагноз: иммунная тромбоцитопеническая пурпура, впервые выявленная, связанная с перенесенной новой коронавирусной инфекцией; осложнение: выраженный геморрагический синдром, вторичное носовое кровотечение, передняя тампонада носа.

Проводимая терапия. Метипред 500 мг в/в капельно №5, в дальнейшем преднизолон – из расчета 1 мг/1 кг веса – 80 мг (16 таб.) в сутки. С 02.09.2021 г. в связи с отсутствием эффекта от пульс-терапии метипредом, подключен АРТ – револейд (эльтромбопаг) 50 мг в сутки. Препараты калия, антациды, и др. симптоматическая терапия. В течение 3 недель получал лечение в условиях стационара.

После повышения уровня тромбоцитов до $20 \times 10^9/\text{л}$ геморрагический синдром был купирован. 17.09.2021 г. переведен на амбулаторное лечение. Клинический анализ крови при выписке: гемоглобин – 117 г/л, эритроциты – $3,9 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоциты – $10,25 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты – $25 \times 10^9/\text{л}$, сегментоядерные – 76%, моноциты – 4%, эозинофилы – 1%, лимфоциты – 19%. СОЭ – 6 мм/ч.

Геморрагический синдром более не рецидивировал, но в течение месяца уровень тромбоцитов – $15-25 \times 10^9/\text{л}$, при подсчете лаборантом в мазке крови. Поэтому в течение одного месяца доза преднизолона сохранялась прежней – 80 мг. Дозу револейда поэтапно увеличивали до 75 и 100 мг. 17.10.2021 г. впервые количество тромбоцитов достигло $50 \times 10^9/\text{л}$, начали постепенную отмену преднизолона. Доза револейда оставалась прежней (100 мг в сутки).

02.11.2021 г. количество тромбоцитов превысило уровень $100 \times 10^9/\text{л}$ и в дальнейшем составляло $120-300 \times 10^9/\text{л}$ при подсчете лаборантом в мазке. Преднизолон был полностью отменен в декабре 2021 г. Доза револейда снижалась в зависимости от количества тромбоцитов. Ревoleyд 50 мг принимал до конца февраля 2022 г., далее препарат отменен в связи со стабильным уровнем тромбоцитов ($150-300 \times 10^9/\text{л}$).

Осложнения терапии ГКС – кушингоид, синдром отмены. Осложнений при приеме револейда не отмечали.

С марта 2022 г. за пациентом ведется динамическое наблюдение. Уровень тромбоцитов $150\text{--}300 \times 10^9/\text{л}$. Геморрагический синдром не рецидивирует. В марте 2022 г. перенес омикрон, лечение амбулаторное, рецидива ИТП не было.

В данном клиническом случае имела место ИТП, индуцированная новой коронавирусной инфекцией COVID-19, сопровождающейся пневмонией. Проводился дифференциальный диагноз с медикаментозной тромбоцитопенией на фоне терапии пневмонии (антибиотики, противовирусные препараты, артлегиа, актемра). В пользу иммунного механизма говорило быстрое развитие тяжелой тромбоцитопении и появление геморрагического синдрома в течение недели после выписки из инфекционной больницы, при том, что на момент выписки тромбоцитопении не было. Была назначена терапия ГКС: пульс-терапия метипредом 5 дней, в дальнейшем преднизолон 1 мг/1 кг веса в сутки и АРТ – револейд 50 мг с последующим повышением до 100 мг. Несмотря на это тяжелая тромбоцитопения сохранялась длительно. Лишь через 20 дней был купирован геморрагический синдром при повышении уровня тромбоцитов до $20 \times 10^9/\text{л}$. Через 50 дней удалось достичь количества тромбоцитов $50 \times 10^9/\text{л}$ (безопасная тромбоцитопения). Было начато постепенное снижение дозы преднизолона. При этом доза револейда сохранялась прежней – 100 мг. Через 65 дней количество тромбоцитов достигло нормальных показателей и более не снижалось. Сначала постепенно были отменены ГКС и только потом АРТ.

Клиническое наблюдение 2. Пациент Г., 1957 г.р. В декабре 2020 г. находился на лечении в инфекционном госпитале г. Зeya с диагнозом: Новая коронавирусная инфекция COVID-19, тяжелое течение, двусторонняя полисегментарная пневмония, КТ 4. Инфекция COVID-19 подтверждена ПЦР. Получал антибиотики, противовирусные препараты, антикоагулянты (фраксипарин, далее ксарелто 10 мг), дезагреганты, симптоматическую терапию.

14.01.2021 г. был переведен на амбулаторное лечение. При КТ имелись признаки двусторонней пневмонии, КТ 2, до 30% в стадии неполного разрешения и формирования пневмофиброза. Изменений в клиническом анализе крови не было, при выписке уровень тромбоцитов – $160 \times 10^9/\text{л}$. Амбулаторно продолжал прием антибиотиков, противовирусных препаратов, тромбоасс 100 мг, симптоматическую терапию.

18.01.2021 г. отметил появление «беспричинных» синяков на коже и изменение цвета мочи (красная). По месту жительства выполнен клинический анализ крови, где диагностирована тромбоцитопения – $15 \times 10^9/\text{л}$. Направлен на прием к гематологу в областную поликлинику г. Благовещенска. При приезде в Благовещенск возникло носовое кровотечение. Обратился в приемно-диагностическое отделение АОКБ.

Клинический анализ крови: эритроциты – $4,3 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 123 г/л, лейкоциты – $5,5 \times 10^9/\text{л}$,

тромбоциты – $5 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные – 1%, сегментоядерные – 71%, моноциты – 7%, лимфоциты – 20%, эозинофилы – 1%, ретикулоциты – 26%.

Госпитализирован в гематологическое отделение АОКБ. Состояние тяжелое. На коже геморрагический синдром в виде петехий и экхимозов. Кровоизлияния в полости рта. Печень и селезенка не увеличены.

Миелограмма: количество мегакариоцитов увеличено, отшнуровка вялая. В биохимическом анализе крови без патологии. Клинический анализ мочи – эритроциты сплошь. ПЦР на COVID-19 – отрицательный. ИФА ВИЧ, гепатиты – отрицательные. ЭКГ – ритм синусовый, ЧСС 75 в минуту, гипертрофия миокарда левого желудочка. КТ ОГК – признаки двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии, КТ 2, до 30% в стадии неполного разрешения и формирования пневмофиброза. ФГДС – эрозивный гастрит.

Выставлен диагноз: Иммунная тромбоцитопеническая пурпура, впервые выявленная; выраженный геморрагический синдром, гематурия. Вторичное носовое кровотечение. Фоновое заболевание: внебольничная двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония, средней степени тяжести, в стадии неполного разрешения. Сопутствующие заболевания: Артериальная гипертензия (АГ) 3, риск 4; Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 2А.

Проводимая терапия: метипред 500 мг в/в капельно 1 р/д; после разрешения эрозивного гастрита преднизолон 80 мг (16 таб.) в сутки, в течение 2 недель с последующей постепенной отменой (после достижения уровня тромбоцитов $30 \times 10^9/\text{л}$; револейд 50 мг ежедневно; симптоматическая терапия (препараты калия, антациды, гипотензивные и др.). На фоне проводимой терапии появилась положительная динамика, геморрагический синдром разрешился.

Выписан 15.02.2021 г. Клинический анализ крови при выписке: гемоглобин – 120 г/л, эритроциты – $3,8 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоциты – $13 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты – $45 \times 10^9/\text{л}$. Рекомендовано продолжить снижение дозы преднизолона по схеме до полной отмены; ромиплостим (энплеит) 1 мкг/кг (90 мкг) 1 инъекция в неделю подкожно (смог получить этот препарат АРТ через ВК); симптоматическая терапия (препараты калия, антациды, гипотензивные и т.д.).

В течение 2 месяцев на фоне введения ромиплостима количество тромбоцитов полностью нормализовалось. Клинический анализ крови: эритроциты – $4,7 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 145 г/л, лейкоциты – $4,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты – $183 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные – 1%, сегментоядерные – 65%, моноциты – 8%, лимфоциты – 20%, эозинофилы – 5%, базофилы – 1%. Геморрагического синдрома на коже и видимых слизистых нет. Получал ромиплостим еще 2 месяца. После этого препарат отменен в связи со стойким уровнем тромбоцитов более $150 \times 10^9/\text{л}$.

В дальнейшем ведется динамическое наблюдение, рецидива ИТП не было.

В данной клинической ситуации имела место ИТП, индуцированная новой коронавирусной инфекцией COVID-19, сопровождающейся тяжелой пневмонией. В пользу иммунного генеза тромбоцитопении свидетельствует быстрое (4 дня) снижение количества тромбоцитов и развитие тяжелого геморрагического синдрома, данные миелограммы (количество мегакариоцитов увеличено, отшнуровка вялая). При диагностике ИТП были одновременно назначены ГКС и АРТ. Хороший клинический эффект (повышение количества тромбоцитов до $30 \times 10^9/\text{л}$ и купирование геморрагического синдрома) достигнуты через 3 недели от начала терапии. Это позволило быстро отменить ГКС у пожилого пациента с коморбидной патологией (АГ, ХСН), которая могла декомпенсироваться при более длительном приеме ГКС. После нормализации количества тромбоцитов и их стабильном уровне более $150 \times 10^9/\text{л}$ АРТ был отменен.

Клиническое наблюдение 3. Пациент М., 1974 г. р. 04.02.2022 г. появилось повышение температуры тела до 39°C . Обследовался по поводу COVID-19, ПЦР – отрицательный результат. Амбулаторно получал лечение по поводу ОРВИ. 10.02.22 г. – эпизод носового кровотечения, купировал самостоятельно. 15.02.22 г. обратил внимание на появление «беспричинных» синяков на коже, кровоизлияния в ротовой полости. Обратился в поликлинику по месту жительства, в анализе крови выявлена тромбоцитопения ($23 \times 10^9/\text{л}$), был направлен на консультацию к гематологу областной поликлиники. Госпитализирован в гематологическое отделение АОКБ.

Сопутствующая патология: Сахарный диабет 2 тип, декомпенсация. Получает лечение инсулином. Первичное ожирение I.

Состояние тяжелое. Выраженный геморрагический синдром. Множественные петехии и экхимозы на коже. Геморрагии в ротовой полости.

Клинический анализ крови: эритроциты – $3,7 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 121 г/л, лейкоциты – $5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты – $6 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные – 1%, сегментоядерные – 45%, моноциты – 8%, лимфоциты – 44%, эозинофилы – 2%.

Миелограмма: количество мегакариоцитов увеличено, отшнуровка вялая.

Биохимический анализ крови: глюкоза – 12,4 ммоль/л, общий белок – 83,0 г/л, мочевины – 4,8 ммоль/л, билирубин – 18,3-6,2-12,1 мкмоль/л, креатинин – 67 мкмоль/л, АЛТ – 24,3 Е/л, АСТ – 23,4 Е/л.

Коагулограмма: фибриноген – 3,25 г/л, АЧТВ – 26 сек, протромбиновое время – 12 сек, тромбиновое время – 12 сек. Анализ на гепатиты и ВИЧ – отрицательные. КТ ОГК – патологии в легких не выявлено. ПЦР на COVID-19 – отрицательный. ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 92 в мин, рубцовые изменения заднедиафрагмальной области.

Диагноз. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, впервые выявленная. Выраженный геморра-

гический синдром. Сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь I с преимущественным поражением сердца, АГ I, риск 2, ХСН 0. Сахарный диабет 2 тип, декомпенсация. Первичное ожирение I.

Проводимое лечение: пульс-терапия дексаметазоном 40 мг в/в капельно 4 дня; в дальнейшем преднизолон 80 мг в сутки 7 дней, с последующей быстрой отменой; револейд 50 мг – начальная доза, в дальнейшем повышение по схеме до 100 мг; инсулин в зависимости от уровня глюкозы на фоне приема ГКС и после их отмены; симптоматическая терапия.

Находился в стационаре в течение месяца. На фоне приема револейда повышение тромбоцитов до $50 \times 10^9/\text{л}$. Геморрагический синдром купирован. Амбулаторно продолжал прием револейда 100 мг с последующим снижением до 50 мг в зависимости от показателей тромбоцитов. Через месяц амбулаторного лечения количество тромбоцитов нормализовалось – $150-250 \times 10^9/\text{л}$. В дальнейшем тромбоцитопения и геморрагический синдром не рецидивировали.

В данном случае тяжелая ИТП развилась у пациента после ОРВИ в период пандемии COVID-19, хотя сама новая коронавирусная инфекция у него не была диагностирована. Состояние осложнялось сопутствующей патологией: сахарный диабет 2 тип, декомпенсация (лечение инсулином); гипертоническая болезнь; ХСН. Тем не менее, с учетом тяжелой тромбоцитопении вначале была назначена терапия как ГКС, так и АРТ. Но ГКС были быстро отменены. Нормализация количества тромбоцитов достигнута на терапии АРТ.

Заключение

Представлены три клинических случая иммунной тромбоцитопении, диагностированной в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. В двух ситуациях тромбоцитопения развилась после перенесенной тяжелой пневмонии, ассоциированной с COVID-19. В одном случае после перенесенной вирусной инфекции ПЦР исследование на COVID-19 было отрицательное. Выбор терапии зависит от клинической ситуации, наличия или отсутствия инфекции COVID-19, соматического статуса пациента, сопутствующей патологии и т.д. Агонисты рецепторов тромбопоэтина играют важное значение в терапии ИТП, в т.ч. и ассоциированной с COVID-19.

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. Provan D., Stasi R., Newland A.C., Blanchette V.S., Bolton-Maggs P., Bussel J.B., Chong B.H., Cines D.B., Gernsheimer T.B., Godeau B., Grainger J., Greer I., Hunt B.J., Imbach P.A., Lyons G., McMillan R., Rodeghiero F., Sanz M.A., Tarantino M., Watson S., Young J., Kuter D.J. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia // *Blood*. 2010. Vol.115, Iss.2. P.168–186. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-06-225565>
2. Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T., Michel M., Provan D., Arnold D.M., Bussel J.B., Cines D.B., Chong B.H., Cooper N., Godeau B., Lechner K., Mazzucconi M.G., McMillan R., Sanz M.A., Imbach P., Blanchette V., Kühne T., Ruggeri M., George J.N. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group // *Blood*. 2009. Vol.113, Iss.11. P.2386–2393. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-162503>
3. Мазуров А.В. Физиология и патология тромбоцитов. М.: Литтерра. 2011. 456 с. ISBN: 978-5-4235-0049-8
4. Меликян А.Л., Пустовая Е.И. Алгоритм диагностики первичной иммунной тромбоцитопении // *Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови: в 2-х т. / под ред. В.Г.Савченко. М.: Практика. 2018. Т.1. С.231–242. ISBN: 978-5-89816-164-4*
5. Thota S., Kistangari G., Daw H., Spiro T. Immune thrombocytopenia in adults: an update // *Cleve. Clin. J. Med*. 2012. Vol.79, Iss.9. P.641–650. <https://doi.org/10.3949/ccjm.79a.11027>
6. Меликян А.Л., Пустовая Е.И. Протоколы лечения первичной иммунной тромбоцитопении // *Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови: в 2-х т. / под ред. В.Г.Савченко. М.: Практика. 2018. Т.1. С.243–264. ISBN: 978-5-89816-164-4*
7. Клинические рекомендации. Иммунная тромбоцитопения. 2021-2022-2023 (10.11.2021). Утверждены Минздравом РФ. 40 с. URL: https://itpurpura.ru/media/cqflq1o/itp_deti_2021.pdf
8. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 (08.02.2021). URL: <http://nasci.ru/?id=25155>
9. Хамитов Р.Ф., Молодцова А.Ф., Салимова Л.М. Тромбоцитопении и другие проявления коагулопатии: возможности диагностики и лечения при новой коронавирусной инфекции COVID-19 // *Вестник современной клинической медицины*. 2021. Т.14. Вып.3. С.76–83. EDN: FOPFGE. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14\(3\).76-83](https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14(3).76-83)
10. Семочкин С. В., Митина Т. А., Толстых Т.Н. Особенности терапии иммунной тромбоцитопении в условиях новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // *Гематология и трансфузиология*. 2021. Т.66, №1. С.20–36. EDN: QMIEGA. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-1-20-36>
11. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet*. 2020. 395. P. 497–506. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet*. 2020. Vol.395, Iss.10223. P.497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
12. Xu P., Zhou Q., Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients // *Ann. Hematol*. 2020. Vol.99, Iss.6. P.1205–1208. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04019-0>
13. Yeager C.L., Ashmun R.A., Williams R.K., Cardellicchio C.B., Shapiro L.H., Look A.T., Holmes K.V. Human aminopeptidase N is a receptor for human coronavirus 229E // *Nature*. 1992. Vol.357, Iss.6377. P.420–422. <https://doi.org/10.1038/357420a0>
14. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J.; HLH Across Speciality Collaboration, UK.COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression // *Lancet*. 2020. Vol.395, Iss.10229. P.1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
15. Галстян Г.М., Колосова И.В., Модел С.В. Троицкая В.В., Орел Е.Б. Гепарининдуцированная тромбоцитопения у онкогематологических больных с миелотоксической тромбоцитопенией // *Гематология и трансфузиология*. 2015. Т. 60, Iss.3. С.53–57. EDN: ULQFZR.
16. Zhang L., Yan X., Fan Q., Liu H., Liu X., Liu Z., Zhang Z. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19 // *J. Thromb. Haemost*. 2020. Vol.18, Iss.6. P.1324–1329. <https://doi.org/10.1111/jth.14859>
17. Panigada M., Bottino N., Tagliabue P., Grasselli G., Novembrino C., Chantarangkul V., Pesenti A., Peyvandi F., Tripodi A. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis // *J. Thromb. Haemost*. 2020. Vol.18, Iss.7. P.1738–1742. <https://doi.org/10.1111/jth.14850>
18. Баркаган З.С. Синдромы диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови // *Руководство по гематологии: в 3-х т. / под ред. А.И.Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2005. Т.3. С.90–106. ISBN: 5-88107-054-2*
19. Войцеховский В.В., Филатов Л.Б., Пивник А.В., Авдониин П.В., Есенина Т.В., Судаков А.Г. Особенности диагностики и лечения тромботической тромбоцитопенической пурпуры, развившейся во время беременности: обзор литературы и собственное наблюдение // *Клиническая онкогематология*. 2014. Т.7, №4. С.587–598. EDN: ПИЮСХ.
20. Vayne C., Guéry E.A., Rollin J., Baglo T., Petermann R., Gruel Y. Pathophysiology and diagnosis of drug-induced

- immune thrombocytopenia // *J. Clin. Med.* 2020. Vol.9, Iss.7. Article number: 2212. <https://doi.org/10.3390/jcm9072212>
21. Zulfiqar A.A., Lorenzo-Villalba N., Hassler P., Andrès E. Immune thrombocytopenic purpura in a patient with COVID-19 // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol.382, Iss.18. Article number: e43. <https://doi.org/10.1056/NEJM2010472>
22. Al-Samkari H., Karp Leaf R.S., Dzik W.H., Carlson J.C.T., Fogerty A.E., Waheed A., Goodarzi K., Bendapudi P.K., Bornikova L., Gupta S., Leaf D.E., Kuter D.J., Rosovsky R.P. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection // *Blood.* 2020. Vol.136, Iss.4. P.489–500. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006520>

REFERENCES

1. Provan D., Stasi R., Newland A.C., Blanchette V.S., Bolton-Maggs P., Bussel J.B., Chong B.H., Cines D.B., Gernsheimer T.B., Godeau B., Grainger J., Greer I., Hunt B.J., Imbach P.A., Lyons G., McMillan R., Rodeghiero F., Sanz M.A., Tarantino M., Watson S., Young J., Kuter D.J. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115(2):168–186. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-06-225565>
2. Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T., Michel M., Provan D., Arnold D.M., Bussel J.B., Cines D.B., Chong B.H., Cooper N., Godeau B., Lechner K., Mazzucconi M.G., McMillan R., Sanz M.A., Imbach P., Blanchette V., Kühne T., Ruggeri M., George J.N. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113(11):2386–2393. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-162503>
3. Mazurov A.V. [Physiology and pathology of platelets]. Moscow: Litterra; 2011 (in Russian). ISBN: 978-5-4235-0049-8
4. Melikyan A.L., Pustovaya E.I. [Algorithm for the diagnosis of primary immune thrombocytopenia. In: Savchenko V.G., editor. Algorithms for the diagnosis and treatment of diseases of the blood system (Vol.1)]. Moscow: Praktika; 2018:231–242 (in Russian). ISBN: 978-5-89816-164-4
5. Thota S., Kistangari G., Daw H., Spiro T. Immune thrombocytopenia in adults: an update. *Cleve. Clin. J. Med.* 2012; 79(9):641–650. <https://doi.org/10.3949/ccjm.79a.11027>
6. Melikyan A.L., Pustovaya E.I. [Protocols for the treatment of primary immune thrombocytopenia. In: Savchenko V.G., editor. Algorithms for the diagnosis and treatment of diseases of the blood system (Vol.1)]. Moscow: Praktika; 2018:243–264 (in Russian). ISBN: 978-5-89816-164-4
7. [Clinical guidelines. Immune thrombocytopenia (2021-2022-2023)]. Update 10.11.2021 (in Russian). Available at: https://itpurpura.ru/media/cqfllq1o/itp_deti_2021.pdf
8. Interim Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of Novel Coronavirus Infection (COVID-19). Version 10. Update 08.02.2021 (in Russian). Available at: <http://nasci.ru/?id=25155>
9. Khamitov R.F., Molostova A.F., Salimova L.M. [Thrombocytopenia and other manifestations of coagulopathy: diagnostic and treatment options for COVID-19 new coronavirus infection]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny = The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine* 2021; 14(3):76–83 (in Russian). [https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14\(3\).76-83](https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14(3).76-83)
10. Semochkin S.V., Mitina T.A., Tolstykh T.N. [Management of immune thrombocytopenia during COVID-19 pandemic]. *Gematologîa i transfuziologîa = Russian journal of hematology and transfusiology* 2021; 66(1):20–36 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-1-20-36>
11. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
12. Xu P., Zhou Q., Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann. Hematol.* 2020; 99(6):1205–1208. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04019-0>
13. Yeager C.L., Ashmun R.A., Williams R.K., Cardellicchio C.B., Shapiro L.H., Look A.T., Holmes K.V. Human aminopeptidase N is a receptor for human coronavirus 229E. *Nature* 1992; 357(6377):420–422. <https://doi.org/10.1038/357420a0>
14. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J.; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395(10229):1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
15. Galstyan G.M., Kolosova I.V., Model S.V., Troitskaya V.V., Orel E.B. [Heparin-induced thrombocytopenia in oncohematological patients with myelotoxic thrombocytopenia]. *Gematologîa i transfuziologîa* 2015; 60(3):53–57 (in Russian).
16. Zhang L., Yan X., Fan Q., Liu H., Liu X., Liu Z., Zhang Z. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18(6):1324–1329. <https://doi.org/10.1111/jth.14859>
17. Panigada M., Bottino N., Tagliabue P., Grasselli G., Novembrino C., Chantarangkul V., Pesenti A., Peyvandi F.,

Tripodi A. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18(7):1738–1742. <https://doi.org/10.1111/jth.14850>

18. Barkagan Z.S. [Syndromes of disseminated intravascular coagulation. In: Vorob'ev A.I., editor. Guide to Hematology (Vol.3)]. Moscow: N'yudiamed; 2005:90–106 (in Russian). ISBN 5-88107-054-2

19. Voitsekhovskii V.V., Filatov L.B., Pivnik A.V., Avdonin P.V., Esenina T.V., Sudakov A.G. [Diagnosis and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura developed during gestation: literature review and case report]. *Klin. Onkogematol.* 2014; 7(4):586–597 (in Russian).

20. Vayne C., Guéry E.A., Rollin J., Baglo T., Petermann R., Gruel Y. Pathophysiology and diagnosis of drug-induced immune thrombocytopenia. *J. Clin. Med.* 2020; 9(7):2212. <https://doi.org/10.3390/jcm9072212>

21. Zulfiqar A.A., Lorenzo-Villalba N., Hassler P., Andrès E. Immune thrombocytopenic purpura in a patient with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(18):e43. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010472>

22. Al-Samkari H., Karp Leaf R.S., Dzik W.H., Carlson J.C.T., Fogerty A.E., Waheed A., Goodarzi K., Bendapudi P.K., Bornikova L., Gupta S., Leaf D.E., Kuter D.J., Rosovsky R.P. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood* 2020; 136(4):489–500. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006520>

Информация об авторах:

Author information:

Валерий Владимирович Войцеховский, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: voiceh-67@mail.ru

Valeriy V. Voytsekhovskiy, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy; e-mail: voiceh-67@mail.ru

Татьяна Владимировна Есенина, зав. гематологическим отделением, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: gematology@bk.ru

Tatiana V. Esenina, MD, Head of Department of Hematology, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: gematology@bk.ru

Вера Александровна Кривуца, студентка 6 курса, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: VK_5_05@mail.ru

Vera A. Krivutsa, 6th year student, Amur State Medical Academy; e-mail: VK_5_05@mail.ru

Екатерина Александровна Филатова, канд. мед. наук, врач-гематолог, гематологическое отделение Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: ekaterina.gladun.86@mail.ru

Ekaterina A. Filatova, MD, PhD (Med.), Hematologist of Department of Hematology, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: ekaterina.gladun.86@mail.ru

Наталья Анатольевна Федорова, врач-гематолог, гематологическое отделение Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: natalia_fedorova04@mail.ru

Natalia A. Fedorova, MD, Hematologist of Department of Hematology, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: natalia_fedorova04@mail.ru

Поступила 30.01.2023
Принята к печати 15.02.2023

Received January 30, 2023
Accepted February 15, 2023

УДК 616.126:577.125.8:577.161]616-08

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-124-137

ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ В КОРРЕКЦИИ ДИСЛИПИДЕМИИ И СНИЖЕНИИ ОСТАТОЧНОГО РИСКА СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

О.Ю.Кытjikова, Т.П.Новгородцева, Ю.К.Денисенко, М.В.Антонюк, Т.А.Гвозденко

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Назначение статинов является методом профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с доказанной долгосрочной безопасностью и эффективностью. Монотерапия статинами снижает концентрацию холестерина липопротеидов низкой плотности и общий риск сердечно-сосудистой смертности, однако у пациентов сохраняется резидуальный риск, связанный с повышенным уровнем триглицеридов. Существуют данные, что остаточный риск ССЗ может быть снижен с помощью применения длинноцепочечных $\omega 3$ полиненасыщенных жирных кислот ($\omega 3$ ПНЖК) – эйкозапентаеновой (ЕРА 20:5 $\omega 3$) и докозагексаеновой (ДНА 22:6 $\omega 3$). В то же время, в отношении снижения риска развития сердечно-сосудистых событий данные кислоты показали неоднозначные результаты. **Цель.** На основании анализа доступной литературы проанализировать причины расхождений в результатах исследований исходов ССЗ и обсудить гетерогенность ответа организма на прием $\omega 3$ ПНЖК. **Материалы и методы.** В базе данных PubMed проводился поиск информации за последние пять лет по выбранным критериям включения. Информационные запросы включали следующую совокупность ключевых слов: «эйкозапентаеновая кислота, докозагексаеновая кислота, гипертриглицеридемия, сердечно-сосудистый риск». **Результаты.** Доза, вид и соотношение используемого сочетания $\omega 3$ ПНЖК могут иметь значение в оценке эффекта $\omega 3$ ПНЖК в отношении снижения риска развития сердечно-сосудистых событий и смертности. В настоящем обзоре обобщены последние литературные данные о перспективах применения статинов, комбинации ЕРА+ДНА и монорежима ЕРА в лечении гипертриглицеридемии и снижении риска развития ССЗ. Обсуждается гетерогенность ответа организма на прием $\omega 3$ ПНЖК. **Заключение.** Несмотря на противоречивость результатов метаанализов эффективности применения комбинаций различных типов $\omega 3$ ПНЖК, очевидно, что дальнейшее изучение сочетанного применения ЕРА и ДНА, режима их дозирования и сочетания со статинотерапией сделает их привлекательными для снижения резидуального риска ССЗ.

Ключевые слова: эйкозапентаеновая кислота, докозагексаеновая кислота, гипертриглицеридемия, сердечно-сосудистый риск.

OMEGA-3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS FOR THE MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIA AND REDUCTION OF RESIDUAL CARDIOVASCULAR RISK

O.Yu.Kytikova, T.P.Novgorodtseva, Yu.K.Denisenko, M.V.Antonyuk, T.A.Gvozdenco

Vladivostok 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

SUMMARY. Introduction. The prescription of statins is a method of prevention and treatment of cardiovascular dis-

Контактная информация

Оксана Юрьевна Кытjikова, д-р 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: kytikova@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Oxana Yu. Kytikova, MD, PhD, DSc (Med.), Staff Scientist of Laboratory of Rehabilitative Treatment, Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation. E-mail: kytikova@yandex.ru

Для цитирования:

Кытjikова О.Ю., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в коррекции дислипидемии и снижении остаточного риска сердечно-сосудистых заболеваний. Гендер // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.87. С.124–137. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-124-137

For citation:

Kytikova O.Yu., Novgorodtseva T.P., Denisenko Yu.K., Antonyuk M.V., Gvozdenco T.A. Omega-3 polyunsaturated fatty acids for the management of dyslipidemia and reduction of residual cardiovascular risk. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (87):124–137 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-124-137

eases (CVD) with proven long-term safety and efficacy. Monotherapy with statins reduces the concentration of low-density lipoprotein cholesterol and the overall risk of cardiovascular mortality, but patients remain at residual risk associated with elevated triglyceride level. There is evidence that the residual risk of CVD can be reduced by the use of long-chain ω 3 polyunsaturated fatty acids (ω 3 PUFAs) – eicosapentaenoic (EPA 20:5 ω 3) and docosahexaenoic (DHA 22:6 ω 3). At the same time, in relation to reducing the risk of developing cardiovascular events, these acids have shown controversial results. **Aim.** Based on the analysis of the available literature, analyze the reasons for the discrepancies in the results of studies of CVD outcomes and discuss the heterogeneity of the body's response to the intake of ω 3 PUFAs. **Materials and methods.** The PubMed database was searched for information over the past five years on selected inclusion criteria. Information requests included the following keywords: "eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, hypertriglyceridemia, cardiovascular risk." **Results.** The dose, type and ratio of the combination of ω 3 PUFAs used may be important in evaluating the effect of ω 3 PUFAs in reducing the risk of cardiovascular events and mortality. This review summarizes the latest literature data on the prospects for the use of statins, the combination of EPA+DHA and EPA monotherapy in the treatment of hypertriglyceridemia and reducing the risk of CVD. The heterogeneity of the body's response to the intake of ω 3 PUFAs is discussed. **Conclusion.** Despite the inconsistency of the results of meta-analyses of the effectiveness of the use of combinations of various types of ω 3 PUFAs, it is obvious that further study of the combined use of EPA and DHA, their dosing regimen and combination with statin therapy will make them attractive for reducing the residual risk of CVD.

Key words: eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, hypertriglyceridemia, cardiovascular risk.

Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности и бремени болезней в мире [1]. Число регистрируемых ССЗ продолжает расти: данный показатель удвоился с 1990 г. (95% uncertainty interval [UI]: 257 до 285 млн) до 2019 г. (95% UI: 497 до 550 млн), при этом количество смертей от ССЗ также возросло в период с 1990 г. (95% UI: с 11,4 до 12,6 млн) до 2019 г. (95% UI: от 17,1 до 19,7 млн.) [1]. В 2017 г. было зарегистрировано 10,6 млн (95% UI: 9,6–11,8 млн) случаев ишемической болезни сердца (ИБС) и 8,9 млн смертей, связанных с данной патологией (95% UI: 8,8–9,1 млн), при этом глобальное количество лет жизни с поправкой на инвалидность (DALY) составило 170,3 млн (95% UI: 167,1–174,0) [2]. В 1990 г. было зарегистрировано 7,82 млн случаев артериальной гипертензии, однако уже в 2019 г. число случаев составляло 19,60 млн. [3]. В 2017 г. артериальная гипертензия была признана самым значимым фактором, влияющим на показатель DALY (118,18 млн человек), за которым следовали высокий уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) (101,78 млн) и диета с низким содержанием орехов и семян (52,86 млн) [2]. Очевидно, что краеугольным камнем эффективности лечения ССЗ и, соответственно, снижения социального бремени данной патологии, являются нормализация уровня систолического артериального давления и уровня ХС ЛПНП – основного триггера атерогенеза [4]. Действительно, последние мировые данные свидетельствуют о перспективности фармакологической коррекции дислипидемий и нормализации уровня артериального давления в отношении снижения показателей смертности и увеличения продолжительности жизни больных ССЗ [5–7].

Статины (ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы) активно используются в клинической медицине для снижения концентрации ХС ЛПНП и общего риска сердечно-сосудистой смертности [8, 9].

Несмотря на эффективность статинотерапии и ряд плейотропных эффектов (улучшение эндотелиальной функции, снижение окислительного стресса, иммуномодулирующее, противовоспалительное, антитромботическое действие) [8, 10], у пациентов сохраняется резидуальный (остаточный) риск развития инфаркта миокарда [11, 12]. Липопротеины, богатые триглицеридами (ТГ), являются факторами риска ИБС у пациентов, принимающих статины [13]. Доказано, что резидуальный риск тесно связан с повышенными уровнями ТГ [14].

Остаточный риск ССЗ может быть снижен с помощью применения омега-3 (n-3 или ω 3) полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) [15]. Длинноцепочечные ω 3 кислоты – эйкозапентаеновая (EPA 20:5 ω 3) и докозагексаеновая (DHA 22:6 ω 3) клинически одобрены для лечения гипертриглицеридемии, связанной с ССЗ, метаболическим синдромом, ожирением и сахарным диабетом 2 типа [16, 17]. Комбинация EPA+DHA или EPA в дозе 4 г/сут. является эффективным и безопасным вариантом для снижения уровня ТГ в качестве монотерапии или в качестве дополнения к другим гиполипидемическим агентам [18–20].

Активно изучаются эффекты применения различных доз и видов ω 3 ПНЖК и их комбинации со статинами для снижения риска развития ССЗ [13, 21–23]. Однако современные клинические испытания демонстрируют довольно противоречивые результаты [15]. Это может быть обусловлено применением в протоколах исследования различных видов и доз ω 3 ПНЖК (EPA или комбинация EPA+DHA), использованием ω 3 ПНЖК в качестве монотерапии или комбинации со статинами, а также исходным уровнем риска ССЗ и имеющимся у пациента остаточным риском [24–27]. Изучение данных факторов позволит получить преимущество в отношении снижения риска развития сердечно-сосудистых событий и смертности.

В настоящем обзоре обобщены последние литературные данные о перспективах применения статинов, комбинации EPA+DHA и монорегима EPA в лечении гипертриглицеридемии и снижении риска развития ССЗ. Обсуждается гетерогенность ответа организма на прием ω 3 ПНЖК.

В базе данных PubMed проводился поиск информации за последние пять лет по выбранным критериям включения. Информационные запросы включали следующую совокупность ключевых слов: «эйкозапентаеновая кислота, докозагексаеновая кислота, гипертриглицеридемия, сердечно-сосудистый риск».

Полиненасыщенные жирные кислоты ω 3 семейства

К ПНЖК относятся карбоновые кислоты с двумя и более двойными связями и длиной углеродной цепи от 20 до 22 атомов углерода. Основные семейства ПНЖК представлены ω 3 и ω 6 ПНЖК [28]. Синтез ПНЖК происходит в цитоплазме клеток печени, почек, кишечника, головного мозга, легких, молочной железы, а также в жировой ткани, в то время как удлинение цепей ЖК происходит в митохондриальных структурах клетки и включает реакции β -окисления. Линолевая кислота преобразуется в ПНЖК ω 6 семейства, которые в настоящем обзоре рассматриваться не будут; α -линоленовая кислота преобразуется в ПНЖК ω 3 семейства (табл.).

Таблица

Жирные кислоты ω 3 семейств, синтезируемые из α -линоленовой кислоты

Жирные кислоты ω 3 семейства	
Название	Химическая формула
стеариновая	18:4 ω 3
эйкозатетраеновая	20:4 ω 3
эйкозапентаеновая	20:5 ω 3
ω 3 докозапентаеновая	22:5 ω 3
тетракозапентаеновая	24:5 ω 3
тетракозагексаеновая	24:6 ω 3
докозагексаеновая	22:6 ω 3

Синтез ω 3 ПНЖК осуществляется ферментами элонгации и десатурации: элонгаза 2 (ELOVL2) и элонгаза 5 (ELOVL5), Δ 5 десатураза (delta-5 desaturase (D5D) либо FADS1) и Δ 6 десатураза (delta-6 desaturase (D6D) либо FADS2) [28]. Элонгазы осуществляют удлинение углеводородной цепи ПНЖК. Десатуразы катализируют превращение одинарной связи между атомами углерода в двойные связи (C=C), которые называются ненасыщенными связями. Синтез докозагексаеновой (22:6 ω 3) кислоты включает образование в эндоплазматическом ретикулуме ЖК с 24 атомами уг-

лерода и их дальнейшее перемещение в центр для β -окисления. Учитывая, что ЖК могут быть субстратом для пероксисомального окисления, они вовлечены в регуляцию состава ЖК липидов мембран.

При участии FADS2 из α -линоленовой кислоты (18:3 ω 3) образуется стеариновая кислота (18:4 ω 3), которая далее под действием ELOVL5 превращается в эйкозатетраеновую кислоту (20:4 ω 3). FADS1 катализирует образование эйкозапентаеновой кислоты (20:5 ω 3). Затем при участии ELOVL2 происходит микросомальное элонгирование цепи ω 3 докозапентаеновой кислоты (22:5 ω 3) до тетракозапентаеновой кислоты (24:5 ω 3) с последующей десатурацией FADS2 в позиции 6 до тетракозагексаеновой кислоты (24:6 ω 3). Далее эта ПНЖК метаболизируется через β -окисление до докозагексаеновой кислоты (22:6 ω 3) в пероксисомах. Как α -линоленовая (18:3 ω 3), так и тетракозапентаеновая кислоты (24:5 ω 3) могут быть субстратом для десатурации FADS2 6-ой позиции ЖК [29]. Активность десатураз ЖК регулируется уровнем потребления ПНЖК с пищей, которые могут влиять на экспрессию генов десатураз ЖК [30].

Ключевыми ω 3 ПНЖК являются EPA (20:5 ω 3) и DHA (22:6 ω 3). Данные ω 3 ПНЖК после абсорбции включаются в ТГ, фосфолипиды и сложные эфиры холестерина в плазме. DHA присутствует во всех органах, особенно в коре головного мозга, сетчатке и в сперматозоидах. EPA также присутствует в клетках и тканях, хотя и в значительно более низких концентрациях, чем DHA [28]. EPA и DHA применяются в коррекции гипертриглицеридемии и снижении риска развития ССЗ, поэтому данная статья будет ограничена только изучением их кардиопротекторных эффектов.

Атерогенная дислипидемия и остаточный риск сердечно-сосудистых заболеваний

Оценка риска ССЗ базируется на параметрах липидного профиля, учете выявленных факторов риска, диагностических критериев и клинической картины атеросклероза [4]. Ведущим параметром оценки риска ССЗ является уровень ХС ЛПНП, дополнительными параметрами служат уровни ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и ТГ. Клиническая оценка комбинированного эффекта нескольких факторов риска основана на применении шкалы SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC). Обновленная шкала SCORE 2 обеспечивает калиброванные оценки риска сердечно-сосудистых событий для регионов Европы с низким, умеренным, высоким и очень высоким риском [31]. К экстремальному сердечно-сосудистому риску относят сочетание атеросклеротических ССЗ с сахарным диабетом 2 типа и/или семейной гиперхолестеринемией, а также развитие двух сердечно-сосудистых осложнений в течение двух лет, несмотря на проводимую пациенту гиполипидемическую терапию и/или достигнутый уровень ХС

ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л. Для лиц, входящих в группу экстремального сердечно-сосудистого риска оптимальным является уровень ХС ЛПНП < 1 ммоль/л, для лиц с очень высоким риском наилучшим считают уровень ХС ЛПНП = 1,4 и ниже, для пациентов с высоким риском уровень ХС ЛПНП должен быть 1,8 ммоль/л и ниже [32].

Открытие статинов, ингибирующих биосинтез холестерина, совершило революцию в снижении частоты сердечно-сосудистых событий [5, 8, 9]. Нестатиновые препараты нашли ограниченное применение в клинических условиях из-за отсутствия снижения смертности и побочных эффектов, тогда как применение статинов в целом более эффективно и хорошо переносимо [6]. Варианты лечения непереносимости статинов включают комбинацию низкой дозы статинов с другими гиполипидемическими схемами, нестатиновые препараты при полной непереносимости статинов [7]. Статины стабилизируют и регрессируют имеющиеся атеросклеротические бляшки, снижают риск развития инфаркта миокарда, ишемического инсульта, снижая сердечно-сосудистую и общую смертность. Принципы статинотерапии базируются на рекомендациях ESC и Европейского общества атеросклероза (European Atherosclerosis Society – EAS) по лечению дислипидемий [33]. Высокоинтенсивный режим применения статинов или комбинация статинов с эзетимибом снижают содержание окисленных ЛПНП в плазме по сравнению с терапией статинами в режиме низкой или умеренной интенсивности [11]. Стоит отметить, что в начале использования статинов их дозировка определялась целевыми уровнями ХС ЛПНП с учетом стратификации риска. Совсем недавно произошел переход от достижения целевого уровня ХС ЛПНП с акцентом на риск ССЗ и процентное снижение уровня ХС ЛПНП. К сожалению, показатели приверженности к терапии статинами остаются низкими [9]. Хотя монотерапия статинами снижает концентрацию ХС ЛПНП и общий риск сердечно-сосудистой смертности, у пациентов сохраняется резидуальный риск, связанный с повышенным уровнем ТГ [12, 34]. В последние годы обсуждается атерогенная дислипидемия, при которой повышаются уровни липопротеинов очень низкой плотности, липопротеинов промежуточной плотности, хиломикроны, ремнантные липопротеины и снижаются уровни ХС ЛПВП. Крупные популяционные и генетические исследования подтвердили связь высокого уровня ТГ с повышенным сердечно-сосудистым риском [14].

Гипертриглицеридемии принято делить по уровню ТГ (ТГ 200–499 мг/дл и ТГ ≥ 500 мг/дл). ESC и EAS по лечению дислипидемий рекомендуют использовать препараты, снижающие уровень ТГ у пациентов из группы высокого риска (ТГ > 200 мг/дл), когда изменения образа жизни оказываются неэффективными [35].

Несмотря на широкое применение статинов, прекращение и несоблюдение режима лечения остаются

серьезной проблемой в профилактике атеросклеротических ССЗ [9]. Основной причиной прекращения приема статинов является развитие непереносимости, миопатии и ряда других побочных эффектов [7, 9]. Существует острая необходимость в выявлении лиц с повышенным риском развития побочных эффектов и в разработке альтернативных стратегий лечения [6]. Так, остаточный риск ССЗ, который сохраняется после терапии статинами, может быть снижен с помощью $\omega 3$ ПНЖК [15]. Несмотря на множество противоречивых результатов метаанализов эффективности применения $\omega 3$ ПНЖК, очевидно, что при грамотной комбинации и дозировании $\omega 3$ ПНЖК лишены побочных эффектов, что делает их привлекательными биопрепаратами для разработки комплексных программ, направленных на снижение резидуального риска ССЗ.

Эйкозапентаеновая и докозагексаеновая жирные кислоты в лечении гипертриглицеридемии

Многочисленные исследования подтверждают причинно-следственную связь между уровнем ТГ и риском развития ССЗ [14]. Известно, что $\omega 3$ ПНЖК (EPA и DHA) применяются для снижения уровня ТГ [13]. В настоящее время единственным зарегистрированным в России фармакологически стандартизированным лекарственным препаратом $\omega 3$ ПНЖК является Омакор. За рубежом недавно был выпущен стабильный препарат этилового эфира EPA – icosapent ethyl (IPE) (Vascepa[®], Amarin Pharma, Inc., Bedminster, NJ), одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов FDA (the Food and Drug Administration) для лечения пациентов с повышенным уровнем ТГ (150–499 мг/дл), имеющих ССЗ или сахарный диабет 2 типа и двумя или более факторами риска ССЗ [36]. Данный стабильный препарат этилового эфира EPA состоит из чистой EPA ($> 96\%$) [37] и одобрен FDA для лечения пациентов с уровнем ТГ 150–499 мг/дл, ССЗ или сахарным диабетом 2 типа и двумя или более факторами риска ССЗ [36]. Он обычно хорошо переносится, но рекомендуется с осторожностью применять данный препарат у пациентов, принимающих антиагрегантную или антикоагулянтную терапию из-за повышенного риска кровотечения [38].

На основе результатов многоцентрового, плацебо-контролируемого, рандомизированного, двойного слепого, 12-недельного исследования (MARINE) FDA первоначально одобрило применение EPA (4 г/день) в качестве дополнения к диете для снижения уровня ТГ у взрослых пациентов с ТГ ≥ 500 мг/дл [20].

В дальнейшем было проведено плацебо-контролируемое, рандомизированное, двойное слепое, 12-недельное клиническое испытание ANCHOR, в котором установлено, что добавление EPA в дозе 4 г/день к терапии статинами снижает уровень ТГ на 21,5% ($p < 0,0001$) у пациентов с исходным уровнем ТГ ≥ 200 –499 мг/дл [39].

Интересны данные исследования AC.Skulas-Ray et al. [18], полученные в результате приема EPA+DHA (4 г/день) пациентами с очень высокими исходными уровнями ТГ (≥ 500 мг/дл). Авторы пришли к выводу, что EPA+DHA или только EPA в дозе 4 г/сут. (>3 г/день общего EPA+DHA) являются эффективным и безопасным вариантом для снижения уровня ТГ в качестве монотерапии или в качестве дополнения к другим гиполипидемическим агентам.

Таким образом, эффективность применения комбинации EPA+DHA или EPA в дозе 4 г/сут. в качестве монотерапии, а также в составе комплексной терапии статинами несомненна для пациентов с гипертриглицеридемией. Далее будет обобщена современная литературная информация о применении $\omega 3$ ПНЖК для снижения сердечно-сосудистого риска.

Эйкозапентаеновая жирная кислота в снижении количества сердечно-сосудистых событий

Высокие дозы EPA в сочетании со статинами у пациентов с легким и умеренным повышением уровня ТГ в плазме крови приводят к снижению остаточного сердечно-сосудистого риска [18, 33, 40]. Кроме того, лечение высокими дозами EPA может быть полезным и у пациентов с исходно высокой гипертриглицеридемией для снижения сердечно-сосудистого риска [14].

Так, клинические испытания EPA в исследовании REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl—Intervention Trial) продемонстрировали положительный эффект применения ее высоких доз (4 г/день) у пациентов, получающих статины, и снижение риска развития сердечно-сосудистых событий на 25% у пациентов с повышенным уровнем ТГ [19, 41].

Результаты исследования JELIS (the open-label Japan EPA Lipid Intervention Study [JELIS [NCT00231738]; N = 18,645) с использованием статинов и очищенного препарата этилового эфира EPA (препарат доступен только в Японии) в более низкой дозе (дозе 1,8 г/день), сообщили о снижении количества сердечно-сосудистых событий на 19% у пациентов с гиперхолестеринемией по сравнению с контрольной группой (10 мг правастатина или 5 мг симвастатина один раз в день в качестве лечения первой линии, 20 мг правастатина и 10 мг симвастатина при очень высокой гиперхолестеринемии) [42].

Стоит отметить, что применение EPA в сочетании со статинами сопровождалось некоторыми побочными эффектами. Большинство добавок $\omega 3$ ПНЖК представлены в форме ТГ или этиловых эфиров, что может ограничивать их всасывание и вызывать ряд побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [43]. Однако в исследовании REDUCE-IT с использованием высокой дозы EPA частота анемии и нежелательных явлений со стороны ЖКТ была ниже в группе EPA (4,7% против 5,8%, $p=0,003$ и 33% против 35,1%, $p=0,04$), чем в группе плацебо [41]. Частота нежелательных кровотечений составила 2,7% в группе

EPA и 2,1% в группе плацебо ($p=0,06$). При этом госпитализация по поводу фибрилляции предсердий, а также периферические отеки чаще регистрировались в группе EPA, чем в группе плацебо (5,3% против 3,9%, $p=0,003$ и 6,5% против 5,0%, $p=0,002$). Действительно, некоторые исследования показали, что $\omega 3$ ПНЖК могут быть связаны с повышенной вероятностью развития фибрилляции предсердий, особенно при использовании ЖК в высоких дозах [27].

По результатам исследования JELIS, применение более низких доз EPA (1,8 г/день) в сочетании со статинами в целом хорошо переносилось, большинство побочных эффектов характеризовались как легкие и были выше в группе EPA+статины (25,3% против 21,7%; $p<0,0001$), включая расстройства ЖКТ (3,8% против 1,7%) и кровотечения (1,1% против 0,6%) [42].

Таким образом, применение высоких доз EPA в сочетании со статинами эффективнее в отношении снижения количества сердечно-сосудистых событий (25%) в сравнении с применением более низких доз EPA (18%), но при незначительных побочных эффектах, которые более выражены при применении высоких доз.

Комбинация эйкозапентаеновой и докозагексаеновой жирных кислот в снижении количества сердечно-сосудистых событий

Эффективность комбинации EPA и DHA имеет ограниченные доказательства в отношении снижения риска ССЗ. Кроме того, эффекты одновременного применения статинов и $\omega 3$ ПНЖК до конца не изучены [14].

За последние 20 лет было проведено 14 рандомизированных контролируемых исследований, включающих 132 000 участников, имеющих высокий риск ССЗ и длительно принимающих $\omega 3$ ПНЖК [44].

В 10 рандомизированных контролируемых исследованиях, в течение 4,4 лет у 78 000 участников, имеющих ИБС в анамнезе, применялись комбинации EPA и DHA в суточных дозах от 226 до 1800 мг и от 0 до 1700 мг, соответственно. Результаты данных исследований не продемонстрировали связи приема $\omega 3$ ПНЖК с риском развития фатальной ИБС и инфаркта миокарда.

Несколько крупных исследований касались оценки эффективности приема комбинации EPA и DHA в суточной дозе 1 г, которые не показали снижения частоты сердечно-сосудистых событий и общей смертности по сравнению с плацебо.

Так, в исследовании ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) принимали участие 15 480 пациентов с сахарным диабетом без ССЗ, которые находились под наблюдением в течение 7,4 года [45]. Прием 1 г $\omega 3$ ПНЖК в день (460 мг EPA и 380 мг DHA) не уменьшало частоту сердечно-сосудистых событий и общую смертность по сравнению с плацебо (прием оливкового масла).

Исследование VITAL (Vitamin D и Omega-3 Trial) так же показало, что ежедневный прием 1 г $\omega 3$ ПНЖК

(840 мг EPA+DHA) не повлиял на заболеваемость и смертность от ССЗ среди 25871 человек, за которыми наблюдали в течение 5,3 лет [46].

В исследовании The Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention Trial (ORIGIN) были включены 12 536 пациентов с высоким риском ССЗ, принимающих 1 г ω 3 ПНЖК в день (465 мг EPA и 375 мг DHA) [47]. В течение 6,2 летнего периода наблюдения установлено, что прием ω 3 ПНЖК не повлиял на частоту серьезных сосудистых событий в группе наблюдения и в группе плацебо (9,1% против 9,3%; $p=0,81$), общую смертность (HR, 0,98; 95% ДИ, 0,89–1,07; $p=0,63$) или смертность от аритмий (HR, 1,10; 95% ДИ, 0,93–1,30; $p=0,26$). Следует отметить, что добавление ω 3 ПНЖК снижало уровни ТГ значительно больше, чем в группе плацебо ($-23,5 \pm 3,0$ против $-9,0 \pm 3,0$ мг/дл; $p < 0,001$).

Совершенно противоположными по отношению к описанным выше трем исследованиям явились результаты исследования GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico) [48]. В исследовании были включены 11324 пациента с недавним инфарктом миокарда (≤ 3 месяца), которые получали 1 г ω 3 ПНЖК в день (850–882 мг EPA и DHA в соотношении 1:2) в течение 3,5 лет. Это привело к снижению риска ССЗ и смертности от всех причин в сравнении с группой контроля (на 30 и 20%, соответственно), а также внезапной смерти (на 45%).

Несколько других исследований касались оценки эффективности приема комбинации EPA и DHA в суточной дозе 4 г, которые так же не показали значительного снижения частоты сердечно-сосудистых событий.

Так, результаты исследований STRENGTH (The STRENGTH Randomized Clinical Trial) с использованием комбинации статинов и высоких доз EPA+DHA (Epanova[®]; AstraZeneca) у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и гипертриглицеридемией, не продемонстрировали значительного снижения общего количества сердечно-сосудистых событий [26]. Так, данные SJ.Nicholls et al. [26] продемонстрировали, что среди пациентов с высоким риском ССЗ, принимающих статины, ежедневное добавление 4 г ω 3 ПНЖК к фоновой терапии не привело к значительным различиям в комбинированном исходе серьезных сердечно-сосудистых событий с группой контроля (лица, получающие кукурузное масло). Более высокая частота нежелательных явлений со стороны ЖКТ наблюдалась в группе ω 3 ПНЖК (24,7%) по сравнению с пациентами контрольной группы (14,7%).

Очевидно, что доза, тип и соотношение используемого сочетания ω 3 ПНЖК, как и наличие или отсутствие ССЗ может иметь значение в оценке эффекта ω 3 ПНЖК в отношении снижения риска развития сердечно-сосудистых событий и смертности. A.Pal et al. [25] пришли к выводу, что механизмы действия данных ПНЖК необходимо изучать отдельно, так как EPA и DHA могут конкурировать друг с другом и тем самым по-разному влиять на уровень ω 6 ПНЖК и биосинтез

метаболитов инициации и разрешения воспаления.

Результаты клинических исследований показывают как синергические, так и антагонистические эффекты статинов и ω 3 ПНЖК при использовании их в комбинации [15]. Существуют данные, что плеiotропные эффекты статинов и ω 3 ПНЖК перекрываются. Например, ферменты цитохрома P450, которые метаболизируют статины, могут влиять на метаболизм ω 3 ПНЖК и наоборот. Было высказано предположение, что использование статинов может уменьшить благотворное влияние ω 3 ПНЖК на развитие и исход ССЗ [49].

Таким образом, результаты применения комбинации EPA+DHA не продемонстрировали снижения общего количества сердечно-сосудистых событий в большинстве исследований [26]. Это может быть обусловлено применением в протоколах исследованием различных видов ω 3 ПНЖК (EPA или комбинация EPA+DHA) и их доз (высокая или низкая), применением ω 3 ПНЖК в качестве монотерапии или комбинации со статинотерапией, а также исходным уровнем риска ССЗ и имеющимся остаточным риском [24–26]. Изучение данных факторов позволит получить преимущество в отношении снижения риска развития сердечно-сосудистых событий и смертности. Ниже обсуждается гетерогенность ответа организма на прием ω 3 ПНЖК.

Гетерогенность ответа организма на прием полиненасыщенных жирных кислот ω 3 семейств

Воздействие ПНЖК на организм связано с их активностью, реализуемой через специфические рецепторы, со способностью модулировать липидные рафты мембран и активацию многих сигнальных путей, а также с генетическими и эпигенетическими механизмами [50]. Несмотря на широкое использование ω 3 ПНЖК в качестве пищевых добавок при лечении нарушений липидного обмена и ССЗ, результаты их использования довольно противоречивы [13, 15–17, 24–27, 51]. Это может быть обусловлено изменчивой биодоступностью ω 3 ПНЖК, применяемых в диетах или добавках, фоновым уровнем ω 3 и ω 6 ПНЖК, состоянием кишечной микробиоты, а также экспериментальными условиями, используемыми в исследованиях на животных, которые более однородны и контролируются по сравнению с исследованиями на людях [52, 53]. Более того, люди разного возраста, а также люди с различным этническим происхождением или проживающие в разных странах, могут проявлять различную степень ответа на диетические добавки с ПНЖК [54]. Эндогенная переработка ПНЖК контролируется элонгазами и десатуразами ЖК, последние кодируются генами десатураз ненасыщенных ЖК (дельта десатуразы жирных кислот – FADS) [55]. Изменение активности десатураз и полиморфизм их генов также являются одними из весомых причин противоречивых результатов применения ПНЖК [51, 56].

Актуален и вопрос индивидуального ответа орга-

низма на прием ПНЖК. В настоящее время начинается использование стратегии разделения лиц, отвечающих и не отвечающих на применение ω 3 ПНЖК развитием положительного эффекта организма (*omega-3 PUFA responders* (“Rs”) and *omega-3 PUFA non-responders* (“NRs”)). Гетерогенность ответа на лечение может быть объяснена генетической или эпигенетической вариабельностью между индивидуумами [51]. Эпигенетическая составляющая развития человека находится под влиянием окружающей среды и его индивидуального развития, что может изменять экспрессию генов и играть важную роль в существовании различного ответа организма на применение ω 3 ПНЖК [57, 58].

Выраженность эффекта применения ω 3 ПНЖК варьируется в зависимости от имеющейся у пациента патологии, что может быть связано с концентрацией ПНЖК в различных органах и системах организма. Например, в центральной нервной системе ω 3 ПНЖК, в зависимости от концентрации, могут защищать от риска развития воспалительных заболеваний или существенно его увеличивать [59].

Увеличение потребления ПНЖК снижает риск возникновения и смертности от ИБС и инсульта, но практически не влияет на смертность от всех причин или от ССЗ [16].

Как упоминалось ранее, индуцированное EPA снижение уровней ТГ (в исследовании REDUCE-IT) не может полностью объяснить наблюдаемое снижение риска ССЗ, поэтому нельзя исключать нелипидные плеiotропные механизмы EPA, способствующие снижению ССЗ [60]. Именно дополнительные механизмы действия EPA, включающие уменьшение воспаления и агрегации тромбоцитов, вероятно способствуют защите сердечно-сосудистой системы [40]. В связи с вышесказанным, влияние алиментарных ω 3 ПНЖК на организм требует дальнейшего изучения.

Заключение

Внедрение статинотерапии позволило контролировать течение ССЗ за счет коррекции расстройств липидного спектра крови. Хотя монотерапия статинами снижает концентрацию ХС ЛПНП и общий риск сердечно-сосудистой смертности, у пациентов сохраняется резидуальный риск, связанный с повышенным уровнем ТГ. Многообещающей перспективой считаются результаты исследований, указывающие, что остаточный риск ССЗ после терапии статинами может быть снижен с помощью ω 3 ПНЖК.

Текущие результаты исследований подтверждают эффективность применения комбинации EPA и DHA или EPA в дозе 4 г/сут. в качестве монотерапии, а также в составе комплексной терапии статинами для пациентов с гипертриглицеридемией.

Использование высоких доз EPA в сочетании со статинами у пациентов с легким, умеренным и выраженным повышением уровня ТГ в плазме крови для

снижения остаточного сердечно-сосудистого риска также достаточно эффективно.

Однако в отношении снижения риска развития сердечно-сосудистых событий комбинация EPA и DHA продемонстрировала неоднозначные результаты. Так, несколько крупных исследований (ASCEND, VITAL, The Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention Trial) касались оценки эффективности приема комбинации EPA и DHA в суточной дозе 1 г, которые не показали снижения частоты сердечно-сосудистых событий и общей смертности по сравнению с плацебо. Однако, результаты исследования GISSI продемонстрировали снижение риска ССЗ и смертности. Ряд исследований, например STRENGTH, касались оценки эффективности приема комбинации EPA и DHA в суточной дозе 4 г, которые так же не показали значительного снижения частоты сердечно-сосудистых событий.

Возможно, отсутствие эффекта в исследованиях ASCEND, VITAL, The Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention Trial обусловлено дозой в 1 г, которая ниже, чем доза, используемая в исследованиях JELIS (1,8 г в день) и REDUCE-IT (4 г в день), демонстрирующих положительные результаты. Важную роль может играть наличие фоновых ССЗ, так как доза 1 г ω 3 ПНЖК в день у пациентов с недавно перенесенным инфарктом миокарда (GISSI-Prevenzione) показала хорошие результаты в отношении снижения риска развития сердечно-сосудистых событий и смертности. Кроме того, причины расхождений в результатах исследований исходов ССЗ могут быть обусловлены продолжительностью наблюдения, которая варьировалась от медианы 3,5 (GISSI-Prevenzione) до 7,4 года (ASCEND). Очевидно, что доза, вид и соотношение используемого сочетания ω 3 ПНЖК могут иметь значение в оценке эффекта ω 3 ПНЖК в отношении снижения риска развития сердечно-сосудистых событий и смертности.

Несмотря на множество противоречивых результатов метаанализов эффективности применения комбинаций различных типов ω 3 ПНЖК, очевидно, что дальнейшее изучение сочетанного применения EPA и DHA, режима их дозирования и сочетания со статинотерапией делает их привлекательными мишенями в разработке комплексных программ, направленных на снижение резидуального риска ССЗ.

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. Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O., Addolorato G., Ammirati E., Baddour L.M., Barengo N.C., Beaton A.Z., Benjamin E.J., Benziger C.P., Bonny A., Brauer M., Brodmann M., Cahill T.J., Carapetis J., Catapano A.L., Chugh S.S., Cooper L.T., Coresh J., Criqui M. et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020. Vol.76, Iss.25. P.2982–3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
2. Wang F., Yu Y., Mubarak S., Zhang Y., Liu X., Cheng Y., Yu C., Cao J. Global Burden of Ischemic Heart Disease and Attributable Risk Factors, 1990–2017: A Secondary Analysis Based on the Global Burden of Disease Study 2017 // *Clin. Epidemiol.* 2021. Vol.13. P.859–870. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S317787>
3. Lu Y., Lan T. Global, regional, and national burden of hypertensive heart disease during 1990-2019: an analysis of the global burden of disease study 2019 // *BMC Public Health.* 2022. Vol.22, Iss.1. Article number: 841. <https://doi.org/10.1186/s12889-022-13271-0>
4. Rotllan N. The Underlying Pathology of Atherosclerosis: Different Players // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol.23, Iss.6. Article number: 3235. <https://doi.org/10.3390/ijms23063235>
5. Toth P.P., Banach M. Statins: Then and Now // *Methodist Debakey Cardiovasc. J.* 2019; Vol.15, Iss.1. P.23–31. <https://doi.org/10.14797/mdcj-15-1-23>
6. Ward N.C., Watts G.F., Eckel R.H. Statin Toxicity // *Circ. Res.* 2019. Vol.124, Iss.2. P.328–350. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312782>
7. Diaconu C.C., Iorga R.A., Furtunescu F., Katsiki N., Stoian A.P., Rizzo M. Statin intolerance: new data and further options for treatment // *Curr. Opin. Cardiol.* 2021. Vol.36, Iss.4. P.487–493. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000874>
8. Choudhary A., Rawat U., Kumar P., Mittal P. Pleiotropic effects of statins: the dilemma of wider utilization of statin // *Egypt Heart J.* 2023. Vol.75, Iss.1. Article number: 1. <https://doi.org/10.1186/s43044-023-00327-8>
9. O'Dowd A. NICE recommends wider use of statins to cut cardiovascular risk // *BMJ.* 2023. Vol.380. Article number: 89. <https://doi.org/10.1136/bmj.p89>
10. Murphy C., Deplazes E., Cranfield C.G., Garcia A. The Role of Structure and Biophysical Properties in the Pleiotropic Effects of Statins // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol.21, Iss.22. Article number: 8745. <https://doi.org/10.3390/ijms21228745>
11. Jamialahmadi T., Baratzadeh F., Reiner Ž., Simental-Mendía L.E., Xu S., Susekov A.V., Santos R.D., Sahebkar A. The Effects of Statin Dose, Lipophilicity, and Combination of Statins plus Ezetimibe on Circulating Oxidized Low-Density Lipoprotein Levels: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *Mediators Inflamm.* 2021. Vol.2021. Article number: 9661752. <https://doi.org/10.1155/2021/9661752>
12. Clarke R., Von Ende A., Schmidt L., Yin X., Hill M., Hughes A., Pechlaner R., Willeit J., Kiechl S., Watkins H., Theofilatos K., Hopewell J.C., Mayr M. Apolipoprotein Proteomics for Residual Lipid-Related Risk in Coronary Heart Disease // *Circ. Res.* 2023. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.122.321690>
13. Perez-Martinez P., Katsiki N., Mikhailidis D.P. The Role of n-3 Fatty Acids in Cardiovascular Disease: Back to the Future // *Angiology.* 2020. Vol.71, Iss.1. P.10–16. <https://doi.org/10.1177/0003319719842005>
14. Vallejo-Vaz A.J., Corral P., Schreier L., Ray K.K. Triglycerides and residual risk // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2020. Vol.27, Iss.2. P.95–103. <https://doi.org/10.1097/med.0000000000000530>
15. Sherratt S.C.R., Libby P., Budoff M.J., Bhatt D.L., Mason R.P. Role of Omega-3 Fatty Acids in Cardiovascular Disease: the Debate Continues // *Curr. Atheroscler. Rep.* 2023. Vol.25, Iss.1. P.1–17. <https://doi.org/10.1007/s11883-022-01075-x>
16. Abdelhamid A.S., Martin N., Bridges C., Brainard J.S., Wang X., Brown T.J., Hanson S., Jimoh O.F., Ajabnoor S.M., Deane K.H.O., Song F., Hooper L. Polyunsaturated fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018. Iss.11. Article number: CD012345. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012345.pub3>
17. Jayedi A., Shab-Bidar S. Fish consumption and the risk of chronic disease: an umbrella review of meta-analyses of prospective cohort studies // *Adv. Nutr.* 2020. Vol.11, Iss.5. P.1123–1133. <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa029>
18. Skulas-Ray A.C., Wilson P.W.F., Harris W.S., Brinton E.A., Kris-Etherton P.M., Richter C.K., Jacobson T.A., Engler M.B., Miller M., Robinson J.G., Blum C.B., Rodriguez-Leyva D., de Ferranti S.D., Welty F.K. Omega-3 fatty acids for the management of hypertriglyceridemia: A science advisory from the American Heart Association // *Circulation.* 2019. Vol.140, Iss.12. P.673–691. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000709>
19. Trivedi K., Le V., Nelson J.R. The case for adding eicosapentaenoic acid (icosapent ethyl) to the ABCs of cardiovascular disease prevention // *Postgrad. Med.* 2021. Vol.133, Iss.1. P.28–41. <https://doi.org/10.1080/00325481.2020.1783937>
20. Bays H.E., Ballantyne C.M., Kastelein J.J., Isaacsohn J.L., Braeckman R.A., Soni P.N. Eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in patients with very high triglyceride levels (from the Multi-center, placebo-controlled, Ran-

domized, double-blinded, 12-week study with an open-label Extension [MARINE] trial // *Am. J. Cardiol.* 2011. Vol.108, Iss.5. P.682–690. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.04.015>

21. Welty F., Bistrian B., Driscoll D. Omega-3 Fatty Acids Effect on Major Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk // *JAMA.* 2021. Vol.325. Iss.13. P.1333. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0830>

22. Nissen S.E., Lincoff A.M., Nicholls S.J. Omega-3 Fatty Acids Effect on Major Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk-Reply // *JAMA.* 2021. Vol.325. Iss.13. P.1334–1335. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0839>

23. Jo S.H., Han S.H., Kim S.H., Eckel R.H., Koh K.K. Cardiovascular effects of omega-3 fatty acids: Hope or hype? // *Atherosclerosis.* 2021. Vol.322. P.15–23. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.02.014>

24. Boden W.E., Baum S., Toth P.P., Fazio S., Bhatt D.L. Impact of expanded FDA indication for icosapent ethyl on enhanced cardiovascular residual risk reduction // *Future Cardiol.* 2021. Vol.17, Iss.1. P.155–174. <https://doi.org/10.2217/fca-2020-0106>

25. Pal A., Metherel A.H., Fiabane L., Buddenbaum N., Bazinet R.P., Shaikh S.R. Do Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid Have the Potential to Compete against Each Other? // *Nutrients.* 2020. Vol.12, Iss.12. Article number: 3718. <https://doi.org/10.3390/nu12123718>

26. Nicholls S.J., Lincoff A.M., Garcia M., Bash D., Ballantyne C.M., Barter P.J., Davidson M.H., Kastelein J.J.P., Koenig W., McGuire D.K., Mozaffarian D., Ridker P.M., Ray K.K., Katona B.G., Himmelmann A., Loss L.E., Rensfeldt M., Lundström T., Agrawal R., Menon V., Wolski K., Nissen S.E. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial // *JAMA.* 2020. Vol. 324. Iss.22. P.2268–2280. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22258>

27. Djuricic I., Calder P.C. Pros and Cons of Long-Chain Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Cardiovascular Health // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2023. Vol.63. P.383–406. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-051921-090208>

28. Boeldt D.S., Joss-Moore L. The wide reach of fatty acids and their metabolites // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2023. Vol.560. Article number: 111823. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2022.111823>

29. Jump D.B., Lytle K.A., Depner C.M., Tripathy S. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids as a Treatment Strategy for Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *Pharmacol. Ther.* 2018. Vol.181. P.108–125. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.07.007>

30. Joshi K., Gadgil M., Pandit A., Otiv S., Kothapalli K.S.D., Brenna J.T. Dietary pattern regulates fatty acid desaturase 1 gene expression in Indian pregnant women to spare overall long chain polyunsaturated fatty acids levels // *Mol. Biol. Rep.* 2019. Vol.46. P.687–693. <https://doi.org/10.1007/s11033-018-4524-x>

31. Graham I.M., Di Angelantonio E., Visseren F., De Bacquer D., Ference B.A., Timmis A., Halle M., Vardas P., Huculeci R., Cooney M.T. Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE): JACC Focus Seminar 4/8. European Society of Cardiology Cardiovascular Risk Collaboration // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021. Vol.77, Iss.24. P.3046–3057. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.052>

32. Pedro-Botet J., Pintó X. LDL-cholesterol: The lower the better // *Clin. Investig. Arterioscler.* 2019. Vol.31, Suppl.2. P.16–27. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2019.10.003>

33. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., Chapman M.J., De Backer G.G., Delgado V., Ference B.A., Graham I.M., Halliday A., Landmesser U., Mihaylova B., Pedersen T.R., Riccardi G., Richter D.J., Sabatine M.S., Taskinen M.-R., Tokgozoglul., Wiklund O., ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) // *Eur. Heart J.* 2020. Vol.41, Iss.1. P.111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>

34. Mosca L., Navar A.M., Wenger N.K. Reducing Cardiovascular Disease Risk in Women Beyond Statin Therapy: New Insights 2020 // *J. Womens Health (Larchmt).* 2020. Vol.29. Iss.8. P.1091–1100. <https://doi.org/10.1089/jwh.2019.8189>

35. Averna M., Banach M., Bruckert E., Drexel H., Farnier M., Gaita D., Magni P., März W., Masana L., Mello E Silva A., Reiner Z., Ros E., Vrablik M., Zambon A., Zamorano J.L., Stock J.K., Tokgözoğlu L.S., Catapano A.L. Practical guidance for combination lipid-modifying therapy in high- and very-high-risk patients: A statement from a European Atherosclerosis Society Task Force // *Atherosclerosis.* 2021. Vol.325. P.99–109. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.03.039>

36. Bazarbashi N., Miller M. Icosapent ethyl: drug profile and evidence of reduced residual cardiovascular risk in patients with statin-managed LDL-C cholesterol // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2020. Vol.18, Iss.4. P.175–180. <https://doi.org/10.1080/14779072.2020.1749596>

37. Hu Y., Hu F.B., Manson J.E. Marine omega-3 supplementation and cardiovascular disease: an updated meta-analysis of 13 randomized controlled trials involving 127 477 participants // *JAMA.* 2019. Vol.8, Iss.19. Article number: 013543. <https://doi.org/10.1161/JAMA.119.013543>

38. Dixon D.L. Catch of the Day: Icosapent Ethyl for Reducing Cardiovascular Risk // *Am. J. Med.* 2020. Vol.133,

Iss.7. P.802–804. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.03.006>

39. Ballantyne C.M., Manku M.S., Bays H.E., Philip S., Granowitz C., Doyle R.T.Jr, Juliano R.A. Icosapent Ethyl Effects on Fatty Acid Profiles in Statin-Treated Patients With High Triglycerides: The Randomized, Placebo-controlled ANCHOR Study // *Cardiol. Ther.* 2019. Vol.8, Iss.1. P.79–90. <https://doi.org/10.1007/s40119-019-0131-8>

40. Zambon A., Pirillo A., Zambon S., Norata G.D., Catapano A.L. Omega n-3 Supplementation: Exploring the Cardiovascular Benefits Beyond Lipoprotein Reduction // *Curr. Atheroscler. Rep.* 2020. Vol.22, Iss.12. Article number: 74. <https://doi.org/10.1007/s11883-020-00893-1>

41. Bhatt D.L., Steg P.G., Brinton E.A., Jacobson T.A., Miller M., Tardif J.C., Ketchum S.B., Doyle R.T.Jr, Murphy S.A., Soni P.N., Braeckman R.A., Juliano R.A., Ballantyne C.M. Rationale and design of REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial. REDUCE-IT Investigators // *Clin. Cardiol.* 2017. Vol.40, Iss.3. P.138–148. <https://doi.org/10.1002/clc.22692>

42. Yokoyama M., Origasa H., Matsuzaki M., Matsuzawa Y., Saito Y., Ishikawa Y., Oikawa S., Sasaki J., Hishida H., Itakura H., Kita T., Kitabatake A., Nakaya N., Sakata T., Shimada K., Shirato K. // *Lancet.* 2007. Vol.369, Iss.9567. P.1090–1098. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60527-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60527-3)

43. Chevalier L., Vachon A., Plourde M. Pharmacokinetics of Supplemental Omega-3 Fatty Acids Esterified in Monoglycerides, Ethyl Esters, or Triglycerides in Adults in a Randomized Crossover Trial // *J. Nutr.* 2021. Vol.151, Iss.5. P.1111–1118. <https://doi.org/10.1093/jn/nxaa458>

44. Volpe M., Patrono C. The REDUCE-IT verdict on eicosapentaenoic acid and cardiovascular outcome challenged with STRENGTH // *Eur. Heart J.* 2021. Vol.42, Iss.5. P.370–371. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1042>

45. ASCEND Study Collaborative Group; Bowman L., Mafham M., Wallendszus K., Stevens W., Buck G., Barton J., Murphy K., Aung T., Haynes R., Cox J., Murawska A., Young A., Lay M., Chen F., Sammons E., Waters E., Adler A., Bodansky J., Farmer A., McPherson R., Neil A., Simpson D., Peto R., Baigent C., Collins R., Parish S., Armitage J. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol.379, Iss.16. P.1540–1550. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804989>

46. Manson J.E., Cook N.R., Lee I.M., Christen W., Bassuk S.S, Mora S., Gibson H, Albert C.M., Gordon D., Copeland T, D'Agostino D., Friedenberg G., Ridge C., Bubes V., Giovannucci E.L., Willett W.C., Buring J.E.; VITAL Research Group. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer // *N. Engl. J. Med.* 2019. Vol.380, Iss.1. P.23–32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811403>

47. ORIGIN Trial Investigators; Bosch J., Gerstein H.C., Dagenais G.R., Díaz R., Dyal L., Jung H., Maggiono A.P., Probstfield J., Ramachandran A., Riddle M.C., Rydén L.E., Yusuf S. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol.367, Iss.4. P.309–318. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203859>

48. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico // *Lancet.* 1999. Vol.354, Iss.9177. P.447–455. PMID: 10465168

49. Budenholzer B. In statin-treated patients at high CV risk, adding omega-3 fatty acids vs. corn oil to usual care did not reduce MACE // *Ann. Intern. Med.* 2021. Vol.174, Iss.4. P.JC40. <https://doi.org/10.7326/ACPJ202104200-040>

50. Kytikova O.Yu., Novgorodtseva T.P., Denisenko Yu.K., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A. Associations of delta fatty acid desaturase gene polymorphisms with lipid metabolism disorders // *Russian Open Medical Journal.* 2021. Vol.10, Iss.4. e0403. <https://doi.org/10.15275/rusomj.2021.0403>

51. Brayner B., Kaur G., Keske M.A., Livingstone K.M. FADS Polymorphism, Omega-3 Fatty Acids and Diabetes Risk: A Systematic Review // *Nutrients.* 2018. Vol.10, Iss.6. Article number: 758. <https://doi.org/10.3390/nu10060758>

52. Zhang Q., Zhang L., Chen C., Li P., Lu B. The gut microbiota-artery axis: A bridge between dietary lipids and atherosclerosis? // *Prog. Lipid Res.* 2023. Vol.89. Article number: 101209. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2022.101209>

53. do Vale F.M., Diógenes M.J., Barbacena H.A. Controversies about the cardiovascular effects of OM3FA. Did inappropriate placebos skew clinical trial results? // *Pharmacol. Res.* 2021. Vol.164. Article number: 105368. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105368>

54. Fernandez M.L., Blomquist S.A., Hallmark B., Chilton F.H. Omega-3 Supplementation and Heart Disease: A Population-Based Diet by Gene Analysis of Clinical Trial Outcomes // *Nutrients.* 2021. Vol.13, Iss.7. Article number: 2154. <https://doi.org/10.3390/nu13072154>

55. Czumaj A., Ślodziński T. Biological Role of Unsaturated Fatty Acid Desaturases in Health and Disease // *Nutrients.* 2020. Vol.12, Iss.2. Article number: 356. <https://doi.org/10.3390/nu12020356>

56. Coltell O., Sorlí J.V., Asensio E.M., Barragán R., González J.I., Giménez-Alba I.M., Zanón-Moreno V., Estruch R., Ramírez-Sabio J.B., Pascual E.C., Ortega-Azorín C., Ordovas J.M., Corella D. Genome-Wide Association Study for Serum Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids: Exploratory Analysis of the Sex-Specific Effects and Dietary Modulation in Mediterranean Subjects with Metabolic Syndrome // *Nutrients.* 2020. Vol.12, Iss.2. Article number: 310. <https://doi.org/10.3390/nu12020310>

57. Mathieson I. Limited Evidence for Selection at the FADS Locus in Native American Populations // *Mol. Biol.*

Evol. 2020. Vol.37, Iss.7. P.2029–2033. <https://doi.org/10.1093/molbev/msaa064>

58. González-Becerra K., Ramos-Lopez O., Barrón-Cabrera E., Riezu-Boj J.I., Milagro F.I., Martínez-López E., Martínez J.A. Fatty acids, epigenetic mechanisms and chronic diseases: a systematic review // *Lipids Health Dis.* 2019. Vol.18. Iss.1. Article number: 178. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1120-6>

59. Yang B., Fritsche K.L., Beversdorf D.Q., Gu Z., Lee J.C., Folk W.R., Greenlief C.M., Sun G.Y. Yin-Yang mechanisms regulating peroxidation of docosahexaenoic acid and arachidonic acid in the central nervous system // *Front. Neurol.* 2019. Vol.10. Article number: 642. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00642>

60. Mason R.P., Libby P., Bhatt D.L. Emerging mechanisms of cardiovascular protection for the omega-3 fatty acid eicosapentaenoic acid // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2020. Vol.40, Iss.5. P.1135–1147. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313286>

REFERENCES

1. Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O., Addolorato G., Ammirati E., Baddour L.M., Barengo N.C., Beaton A.Z., Benjamin E.J., Benziger C.P., Bonny A., Brauer M., Brodmann M., Cahill T.J., Carapetis J., Catapano A.L., Chugh S.S., Cooper L.T., Coresh J., Criqui M. et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 76(25):2982–3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>

2. Wang F., Yu Y., Mubarak S., Zhang Y., Liu X., Cheng Y., Yu C., Cao J. Global Burden of Ischemic Heart Disease and Attributable Risk Factors, 1990–2017: A Secondary Analysis Based on the Global Burden of Disease Study 2017. *Clin. Epidemiol.* 2021; 13:859–870. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S317787>

3. Lu Y., Lan T. Global, regional, and national burden of hypertensive heart disease during 1990–2019: an analysis of the global burden of disease study 2019. *BMC Public Health* 2022; 22(1):841. <https://doi.org/10.1186/s12889-022-13271-0>

4. Rotllan N. The Underlying Pathology of Atherosclerosis: Different Players. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(6):3235. <https://doi.org/10.3390/ijms23063235>

5. Toth P.P., Banach M. Statins: Then and Now. *Methodist Debakey Cardiovasc. J.* 2019; 15(1):23–31. <https://doi.org/10.14797/mdcj-15-1-23>

6. Ward N.C., Watts GF, Eckel RH. Statin Toxicity. *Circ. Res.* 2019; 124(2):328–350. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312782>

7. Diaconu C.C., Iorga R.A., Furtunescu F., Katsiki N., Stoian A.P., Rizzo M. Statin intolerance: new data and further options for treatment. *Curr. Opin. Cardiol.* 2021; 36(4):487–493. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000874>

8. Choudhary A., Rawat U., Kumar P., Mittal P. Pleiotropic effects of statins: the dilemma of wider utilization of statin. *Egypt Heart J.* 2023; 75(1):1. <https://doi.org/10.1186/s43044-023-00327-8>

9. O'Dowd A. NICE recommends wider use of statins to cut cardiovascular risk. *BMJ* 2023; 380:89. <https://doi.org/10.1136/bmj.p89>

10. Murphy C., Deplazes E., Cranfield C.G., Garcia A. The Role of Structure and Biophysical Properties in the Pleiotropic Effects of Statins. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(22):8745. <https://doi.org/10.3390/ijms21228745>

11. Jamialahmadi T., Baratzadeh F., Reiner Ž., Simental-Mendía L.E., Xu S., Susekov A.V., Santos R.D., Sahebkar A. The Effects of Statin Dose, Lipophilicity, and Combination of Statins plus Ezetimibe on Circulating Oxidized Low-Density Lipoprotein Levels: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Mediators Inflamm.* 2021; 2021:9661752. <https://doi.org/10.1155/2021/9661752>

12. Clarke R., Von Ende A., Schmidt L., Yin X., Hill M., Hughes A., Pechlaner R., Willeit J., Kiechl S., Watkins H., Theofilatos K., Hopewell J.C., Mayr M. Apolipoprotein Proteomics for Residual Lipid-Related Risk in Coronary Heart Disease. *Circ. Res.* 2023. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.122.321690>

13. Perez-Martinez P., Katsiki N., Mikhailidis D.P. The Role of n-3 Fatty Acids in Cardiovascular Disease: Back to the Future. *Angiology* 2020; 71(1):10–16. <https://doi.org/10.1177/0003319719842005>

14. Vallejo-Vaz A.J., Corral P., Schreier L., Ray K.K. Triglycerides and residual risk. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2020; 27(2):95–103. <https://doi.org/10.1097/med.0000000000000530>

15. Sherratt S.C.R., Libby P., Budoff M.J., Bhatt D.L., Mason R.P. Role of Omega-3 Fatty Acids in Cardiovascular Disease: the Debate Continues. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2023; 25(1):1–17. <https://doi.org/10.1007/s11883-022-01075-x>

16. Abdelhamid A.S., Martin N., Bridges C., Brainard J.S., Wang X., Brown T.J., Hanson S., Jimoh O.F., Ajabnoor S.M., Deane K.H.O., Song F., Hooper L. Polyunsaturated fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; (11):CD012345. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012345.pub3>

17. Jayedi A., Shab-Bidar S. Fish consumption and the risk of chronic disease: an umbrella review of meta-analyses of prospective cohort studies. *Adv. Nutr.* 2020; 11(5):1123–1133. <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa029>

18. Skulas-Ray A.C., Wilson P.W.F., Harris W.S., Brinton E.A., Kris-Etherton P.M., Richter C.K., Jacobson T.A., Engler M.B., Miller M., Robinson J.G., Blum C.B., Rodriguez-Leyva D., de Ferranti S.D., Welty F.K. Omega-3 fatty acids for the management of hypertriglyceridemia: A science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2019;

140(12):e673–e691. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000709>

19. Trivedi K., Le V., Nelson J.R. The case for adding eicosapentaenoic acid (icosapent ethyl) to the ABCs of cardiovascular disease prevention. *Postgrad. Med.* 2021; 133(1):28–41. <https://doi.org/10.1080/00325481.2020.1783937>

20. Bays H.E., Ballantyne C.M., Kastelein J.J., Isaacsohn J.L., Braeckman R.A., Soni P.N. Eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in patients with very high triglyceride levels (from the Multi-center, placebo-controlled, Randomized, double-blind, 12-week study with an open-label Extension [MARINE] trial). *Am. J. Cardiol.* 2011; 108(5):682–690. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.04.015>

21. Welty F., Bistrian B., Driscoll D. Omega-3 Fatty Acids Effect on Major Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk. *JAMA* 2021; 325(13):1333. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0830>

22. Nissen S.E., Lincoff A.M., Nicholls S.J. Omega-3 Fatty Acids Effect on Major Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk-Reply. *JAMA* 2021; 325(1):1334–1335. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0839>

23. Jo S.H., Han S.H., Kim S.H., Eckel R.H., Koh K.K. Cardiovascular effects of omega-3 fatty acids: Hope or hype? *Atherosclerosis* 2021; 322:15–23. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.02.014>

24. Boden W.E., Baum S., Toth P.P., Fazio S., Bhatt D.L. Impact of expanded FDA indication for icosapent ethyl on enhanced cardiovascular residual risk reduction. *Future Cardiol.* 2021;17(1):155–174. <https://doi.org/10.2217/fca-2020-0106>

25. Pal A., Metherel A.H., Fiabane L., Buddenbaum N., Bazinet R.P., Shaikh S.R. Do Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid Have the Potential to Compete against Each Other? *Nutrients* 2020; 12(12):3718. <https://doi.org/10.3390/nu12123718>

26. Nicholls S.J., Lincoff A.M., Garcia M., Bash D., Ballantyne C.M., Barter P.J., Davidson M.H., Kastelein J.J.P., Koenig W., McGuire D.K., Mozaffarian D., Ridker P.M., Ray K.K., Katona B.G., Himmelmann A., Loss L.E., Rensfeldt M., Lundström T., Agrawal R., Menon V., Wolski K., Nissen S.E. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324(22):2268–2280. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22258>

27. Djuricic I., Calder P.C. Pros and Cons of Long-Chain Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Cardiovascular Health. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2023; 63:383–406. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-051921-090208>

28. Boeldt D.S., Joss-Moore L. The wide reach of fatty acids and their metabolites. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2023; 560:111823. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2022.111823>

29. Jump D.B., Lytle K.A., Depner C.M., Tripathy S. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids as a Treatment Strategy for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Pharmacol. Ther.* 2018; 181:108–125. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.07.007>

30. Joshi K., Gadgil M., Pandit A., Oti V., Kothapalli K.S.D., Brenna J.T. Dietary pattern regulates fatty acid desaturase 1 gene expression in Indian pregnant women to spare overall long chain polyunsaturated fatty acids levels. *Mol. Biol. Rep.* 2019; 46:687–693. <https://doi.org/10.1007/s11033-018-4524-x>

31. Graham I.M., Di Angelantonio E., Visseren F., De Bacquer D., Ference B.A., Timmis A., Halle M., Vardas P., Huculeci R., Cooney M.T. Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE): JACC Focus Seminar 4/8. European Society of Cardiology Cardiovascular Risk Collaboration. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021; 77(24):3046–3057. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.052>

32. Pedro-Botet J., Pintó X. LDL-cholesterol: The lower the better. *Clin. Investig. Arterioscler.* 2019; 31(Suppl.2):16–27 (in English, Spanish). <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2019.10.003>

33. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., Chapman M.J., De Backer G.G., Delgado V., Ference B.A., Graham I.M., Halliday A., Landmesser U., Mihaylova B., Pedersen T.R., Riccardi G., Richter D.J., Sabatine M.S., Taskinen M-R., Tokgozoglul., Wiklund O., ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur. Heart J.* 2020; 41(1):111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>

34. Mosca L., Navar A.M., Wenger N.K. Reducing Cardiovascular Disease Risk in Women Beyond Statin Therapy: New Insights 2020. *J. Womens Health (Larchmt)* 2020; 29(8):1091–1100. <https://doi.org/10.1089/jwh.2019.8189>

35. Averna M., Banach M., Bruckert E., Drexel H., Farnier M., Gaita D., Magni P., März W., Masana L., Mello E Silva A., Reiner Z., Ros E., Vrablik M., Zamboni A., Zamorano J.L., Stock J.K., Tokgozoglul., Catapano A.L. Practical guidance for combination lipid-modifying therapy in high- and very-high-risk patients: A statement from a European Atherosclerosis Society Task Force. *Atherosclerosis* 2021; 325:99–109. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.03.039>

36. Bazarbashi N., Miller M. Icosapent ethyl: drug profile and evidence of reduced residual cardiovascular risk in patients with statin-managed LDL-C cholesterol. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2020; 18(4):175–180. <https://doi.org/10.1080/14779072.2020.1749596>

37. Hu Y., Hu F.B., Manson J.E. Marine omega-3 supplementation and cardiovascular disease: an updated meta-analysis of 13 randomized controlled trials involving 127 477 participants. *JAMA* 2019; 321(19):1831–1842. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.1111>

<https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013543>

38. Dixon D.L. Catch of the Day: Icosapent Ethyl for Reducing Cardiovascular Risk. *Am. J. Med.* 2020; 133(7):802–804. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.03.006>

39. Ballantyne C.M., Manku M.S., Bays H.E., Philip S., Granowitz C., Doyle R.T.Jr, Juliano R.A. Icosapent Ethyl Effects on Fatty Acid Profiles in Statin-Treated Patients With High Triglycerides: The Randomized, Placebo-controlled ANCHOR Study. *Cardiol. Ther.* 2019; 8(1):79–90. <https://doi.org/10.1007/s40119-019-0131-8>

40. Zambon A., Pirillo A., Zambon S., Norata G.D., Catapano A.L. Omega n-3 Supplementation: Exploring the Cardiovascular Benefits Beyond Lipoprotein Reduction. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2020; 22(12):74. <https://doi.org/10.1007/s11883-020-00893-1>

41. Bhatt D.L., Steg P.G., Brinton E.A., Jacobson T.A., Miller M., Tardif J.C., Ketchum S.B., Doyle R.T.Jr, Murphy S.A., Soni P.N., Braeckman R.A., Juliano R.A., Ballantyne C.M. Rationale and design of REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial. REDUCE-IT Investigators. *Clin. Cardiol.* 2017; 40(3):138–148. <https://doi.org/10.1002/clc.22692>

42. Yokoyama M., Origasa H., Matsuzaki M., Matsuzawa Y., Saito Y., Ishikawa Y., Oikawa S., Sasaki J., Hishida H., Itakura H., Kita T., Kitabatake A., Nakaya N., Sakata T., Shimada K., Shirato K. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369(9567):1090–1098. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60527-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60527-3)

43. Chevalier L., Vachon A., Plourde M. Pharmacokinetics of Supplemental Omega-3 Fatty Acids Esterified in Monoglycerides, Ethyl Esters, or Triglycerides in Adults in a Randomized Crossover Trial. *J. Nutr.* 2021; 151(5):1111–1118. <https://doi.org/10.1093/jn/nxaa458>

44. Volpe M., Patrono C. The REDUCE-IT verdict on eicosapentaenoic acid and cardiovascular outcome challenged with STRENGTH. *Eur. Heart J.* 2021; 42(5):370–371. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1042>

45. ASCEND Study Collaborative Group; Bowman L., Mafham M., Wallendszus K., Stevens W., Buck G., Barton J., Murphy K., Aung T., Haynes R., Cox J., Murawska A., Young A., Lay M., Chen F., Sammons E., Waters E., Adler A., Bodansky J., Farmer A., McPherson R., Neil A., Simpson D., Peto R., Baigent C., Collins R., Parish S., Armitage J. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379(16):1540–1550. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804989>

46. Manson J.E., Cook N.R., Lee I.M., Christen W., Bassuk S.S., Mora S., Gibson H., Albert C.M., Gordon D., Copeland T, D'Agostino D., Friedenberg G., Ridge C., Bubes V., Giovannucci E.L., Willett W.C., Buring J.E.; VITAL Research Group. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380(1):23–32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811403>

47. ORIGIN Trial Investigators; Bosch J., Gerstein H.C., Dagenais G.R., Díaz R., Dyal L., Jung H., Maggiono A.P., Probstfield J., Ramachandran A., Riddle M.C., Rydén L.E., Yusuf S. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367(4):309–318. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203859>

48. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999; 354(9177):447–455. PMID: 10465168

49. Budenholzer B. In statin-treated patients at high CV risk, adding omega-3 fatty acids vs. corn oil to usual care did not reduce MACE. *Ann. Intern. Med.* 2021; 174(4):JC40. <https://doi.org/10.7326/ACPJ202104200-040>

50. Kytikova O.Yu., Novgorodtseva T.P., Denisenko Yu.K., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A. Associations of delta fatty acid desaturase gene polymorphisms with lipid metabolism disorders. *Russian Open Medical Journal* 2021; 10(4):e0403. <https://doi.org/10.15275/rusomj.2021.0403>

51. Brayner B., Kaur G., Keske M.A., Livingstone K.M. FADS Polymorphism, Omega-3 Fatty Acids and Diabetes Risk: A Systematic Review. *Nutrients* 2018; 10(6):758. <https://doi.org/10.3390/nu10060758>

52. Zhang Q., Zhang L., Chen C., Li P., Lu B. The gut microbiota-artery axis: A bridge between dietary lipids and atherosclerosis? *Prog. Lipid Res.* 2023; 89:101209. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2022.101209>

53. do Vale F.M., Diógenes M.J., Barbacena H.A. Controversies about the cardiovascular effects of OM3FA. Did inappropriate placebos skew clinical trial results? *Pharmacol. Res.* 2021; 164:105368. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105368>

54. Fernandez M.L., Blomquist S.A., Hallmark B., Chilton F.H. Omega-3 Supplementation and Heart Disease: A Population-Based Diet by Gene Analysis of Clinical Trial Outcomes. *Nutrients* 2021; 13(7):2154. <https://doi.org/10.3390/nu13072154>

55. Czumaj A., Śledziński T. Biological Role of Unsaturated Fatty Acid Desaturases in Health and Disease. *Nutrients* 2020; 12(2):356. <https://doi.org/10.3390/nu12020356>

56. Coltell O., Sorlí J.V., Asensio E.M., Barragán R., González J.I., Giménez-Alba I.M., Zanón-Moreno V., Estruch R., Ramírez-Sabio J.B., Pascual E.C., Ortega-Azorín C., Ordovas J.M., Corella D. Genome-Wide Association Study for Serum Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids: Exploratory Analysis of the Sex-Specific Effects and Dietary

Modulation in Mediterranean Subjects with Metabolic Syndrome. *Nutrients* 2020; 12(2):310. <https://doi.org/10.3390/nu12020310>

57. Mathieson I. Limited Evidence for Selection at the FADS Locus in Native American Populations. *Mol. Biol. Evol.* 2020; 37(7):2029–2033. <https://doi.org/10.1093/molbev/msaa064>

58. González-Becerra K., Ramos-Lopez O., Barrón-Cabrera E., Riezu-Boj J.I., Milagro F.I., Martínez-López E., Martínez J.A. Fatty acids, epigenetic mechanisms and chronic diseases: a systematic review. *Lipids Health Dis.* 2019; 18(1):178. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1120-6>

59. Yang B., Fritsche K.L., Beversdorf D.Q., Gu Z., Lee J.C., Folk W.R., Greenlief C.M., Sun G.Y. Yin-Yang mechanisms regulating peroxidation of docosahexaenoic acid and arachidonic acid in the central nervous system. *Front. Neurol.* 2019; 10:642. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00642>

60. Mason R.P., Libby P., Bhatt D.L. Emerging mechanisms of cardiovascular protection for the omega-3 fatty acid eicosapentaenoic acid. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2020; 40(5):1135–1147. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313286>

Информация об авторах:

Оксана Юрьевна Кытикова, д-р 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; e-mail: kytikova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5018-0271>

Татьяна Павловна Новгородцева, д-р биол. наук, профессор, зам. директора по научной работе, главный научный сотрудник лаборатории биомедицинских исследований, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: nauka@niivl.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6058-201X>

Юлия Константиновна Денисенко, д-р биол. наук, зав. лабораторией биомедицинских исследований, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: karaman@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4130-8899>

Марина Владимировна Антоюк, 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; e-mail: antonyukm@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2492-3198>

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; e-mail: vfdnz@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6413-9840>

Author information:

Oxana Yu. Kytikova, MD, PhD, DSc (Med.), Staff Scientist of Laboratory of Rehabilitative Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; e-mail: kytikova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5018-0271>

Tatiana P. Novgorodtseva, PhD, DSc (Biol.), Professor, Deputy Director on Scientific Work, Main Staff Scientist of Laboratory of Biomedical Research, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; e-mail: nauka@niivl.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6058-201X>

Yulia K. Denisenko, PhD, DSc (Biol.), Head of Laboratory of Biomedical Research, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; e-mail: karaman@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4130-8899>

Marina V. Antonyuk, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Laboratory of Rehabilitative Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; e-mail: antonyukm@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2492-3198>

Tatiana 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 Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; e-mail: vfdnz@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6413-9840>

Поступила 31.01.2023
Принята к печати 16.02.2023

Received January 31, 2023
Accepted February 16, 2023

УДК 616-002.182/.582/.682:616-073.756.8(0.47)

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-138-152

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ИЗ ИСТОРИИ ИЗУЧЕНИЯ САРКОИДОЗА

А.В.Леншин, А.В.Ильин, Е.А.Игнатьева, А.Н.Одиреев

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

РЕЗЮМЕ. Слово «саркоидоз» происходит от греческого слова «саркоид», означающего «имеющий плоть или ткань», и греческого суффикса «-osis», означающего «состояние», что относится к поражению кожи различных частей тела. В историческом временном промежутке саркоидозом последовательно занимались врачи различных специальностей. Пальма первенства принадлежит врачам-дерматологам, а в дальнейшем достаточно продолжительный отрезок времени этой проблемой занимались фтизиатры, далее пульмонологи и в последнее время – врачи многих других специальностей. Термин «болезнь Бенье-Бека-Шауманна» был официально утвержден на съезде дерматологов в Страсбурге в 1934 году. Это название заболевания сохраняется до настоящего времени уже на протяжении чуть менее 90 лет. Правда, следует отметить, что в последние годы их имена в заголовках и текстах статей упоминаются значительно реже. По нашим сведениям в информационном реестре «PubMed», в 2022 году была опубликована только одна работа, посвященная различным клиническим и экспериментальным исследованиям саркоидоза, в которой упоминается название болезни, как «болезнь Бенье-Бека-Шауманна». Для иллюстрации приводятся несколько презентаций собственных клинико-рентгенологических наблюдений, тождественных по своим патогенетическим параметрам, подмеченным и описавшим их впервые Бенье, Беком, Шауманном и Лёфгреном. Данные презентации сформированы с применением современных диагностических технологий, значительно расширяющих визуализационные возможности вариантов саркоидоза и максимально полно раскрывающих всю полноту симптомокомплексов, которые были подмечены и описаны пионерами саркоидоза.

Ключевые слова: саркоидоз, история изучения саркоидоза, болезнь Бенье-Бека-Шауманна, современная диагностика саркоидоза, мультиспиральная компьютерная томография, постпроцессинговая обработка изображений, мультипланарная реконструкция.

SOME ASPECTS FROM THE HISTORY OF STUDYING SARCOIDOSIS

A.V.Lenshin, A.V.Il'in, E.A.Ignat'eva, A.N.Odireev

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

SUMMARY. The word sarcoidosis comes from the Greek word “sarcoïd”, meaning “having flesh or tissue”, and the Greek suffix “-osis”, meaning “condition”, referring to skin lesions on various parts of the body. Over the course of history, sarcoidosis has been consistently dealt with by physicians of various specialties. The palm of victory belongs to dermatologists, and further for quite a long period of time, phthisiatricians dealt with this problem, then pulmonologists, and, more recently, doctors of many other specialties. The term “Besnier-Boeck-Schaumann disease” was officially approved at the congress of dermatologists in Strasbourg in 1934. This name of the disease has been preserved to the present for a little less than 90 years. However, it should be noted that in recent years their names in the headlines and texts of articles are mentioned much less frequently. To our knowledge in the PubMed information registry, only one paper was published in 2022 on various clinical and experimental studies of sarcoidosis, which mentions the name of the disease as “Besnier-Boeck-Schaumann disease”. For illustration, several presentations of own clinical and radiological observations are given, identical in their pathogenetic parameters, noticed and described for the first time by Besnier, Boeck, Schaumann and Löfgren. These presentations are formed using modern diagnostic technologies, which significantly expand the visualization

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., Ильин А.В., Игнатьева Е.А., Одиреев А.Н. Некоторые аспекты из истории изучения саркоидоза // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.87. С.138–152. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-138-152

For citation:

Lenshin A.V., Il'in A.V., Ignat'eva E.A., Odireev A.N. Some aspects from the history of studying sarcoidosis. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (87):138–152 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-138-152

possibilities of sarcoidosis variants and fully reveal the fullness of the symptom complexes that were noticed and described by the path-breakers of sarcoidosis.

Key words: sarcoidosis, history of sarcoidosis, Besnier-Boeck-Schaumann disease, modern diagnostics of sarcoidosis, multislice computed tomography, post-processing imaging, multiplanar reconstruction.

История изучения саркоидоза насчитывает почти полутора вековую период, однако остаётся ещё много нерешенных вопросов в отношении патогенеза и тактики лечения, требующих своего уточнения [1, 2].

Классиком учения о саркоидозе и в целом интерстициальных заболеваний органов дыхания, бесспорно, является Джеральд Джеймс (D.G.James). В его публикациях немало информации по результатам проведенных автором исторических поисков, в которых раскрывались проблемы приоритетов многих ученых и их достижений. В одной из них [3] имеется ссылка на книгу R. Willan «On Cutaneous Diseases», датированной еще 1808 годом, в которой представлена цветная гравюра и описание узловатой эритемы.

Долгое время саркоидоз считали кожным заболеванием. Первое описание саркоидоза было сделано известным британским врачом Джонатаном Хатчинсоном (J. Hutchinson, 1828-1913), который в Лондоне считался разносторонним высокоэрудированным специалистом не только как дерматолог и венеролог, но и как замечательный хирург, офтальмолог, невролог и морфолог (рис. 1). Недаром на могиле Джонатана Хатчинсона надпись гласит: «Человек надежды с умом, обращенным в будущее».

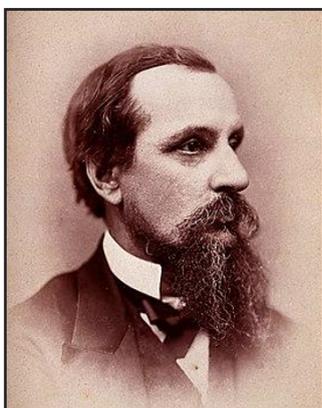


Рис. 1. J.Hutchinson (1828-1913).

В 1877 году Дж. Хатчинсон описал 58-летнего пациента с большими симметричными, безболезненными фиолетовыми пятнами на коже рук и ног [4]. Пациент страдал подагрой и умер от почечной недостаточности. В настоящее время можно предполагать, что это был случай генерализованного саркоидоза с поражением почек.

В более поздней публикации, в 1898 году, Хатчинсон [5] описал клинический случай, где трактовал поражения как «форму кожного заболевания, которое до сих пор избегало особого признания». Пациенткой Хатчинсона была 64-летняя женщина, миссис Мортимер, у которой были выпуклые темно-красные поражения кожи на лице и предплечьях. «Язв не было, но наблюдалось легкое шелушение. Через полгода очаги

увеличились в размерах и распространились. Поражалась мочка уха, переносица опухла, покраснела и затвердела», – писал Хатчинсон, считая, что это заболевание отличается от туберкулеза и всех других форм поражения волчанкой. К сожалению, вылечить пациентку не удалось, во времена Хатчинсона саркоидоз был дерматологической диковинкой, но этот случай под названием «болезнь Мортимер» вошел в историю. В 1936 году F.T.Hunter [6] пришел к выводу, что описанный Хатчинсоном в 1877 году случай саркоидоза был первым зарегистрированным случаем саркоидоза в мире.

Учитывая неоспоримый научно-практический вклад в изучение новой, многоликой болезни, группа ученых-дерматовенерологов: Эрнес Бенье, Цезарь Бек и Йорген Шауманн (рис. 2), проживавших в разных странах, работавших и публиковавших свои научные труды в разное время, удостоились исторической справедливости, т.к. данная болезнь была названа именем этих ученых-первооткрывателей «болезнь Бенье-Бека-Шауманна».

Термин «болезнь Бенье-Бека-Шауманна» был официально утвержден на съезде дерматологов в Страсбурге в 1934 году. Это название заболевания сохраняется до настоящего времени уже на протяжении около 90 лет. Правда, следует отметить, что в последние годы их имена в заголовках и текстах статей упоминаются значительно реже [7].

Кто же эти первооткрыватели саркоидоза и каков их личный вклад в формирование новых и важных для того времени клинических симптомокомплексов неизвестного заболевания? Эти ученые сумели распознать и описать незнакомые ранее клинические проявления саркоидоза с применением медицинских технологий и уровнем научных познаний того времени. D.G.James [3] назвал группу специалистов-дерматологов: Эрнеста Бенье, Цезаря Бека и Йоргена Шауманна «пионерами саркоидоза».

Для иллюстрации приводим несколько презентаций собственных клинико-рентгенологических наблюдений, тождественных по своим патогенетическим параметрам, подмеченным и описавшим их впервые Бенье, Беком, Шауманном и Лёфгреном. Данные презентации, сформированные с применением современных диагностических технологий – мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с постпроцессингом: мультипланарным реформированием (МПР) и объёмным рендерингом, значительно расширяющих визуализационные возможности вариантов саркоидоза и максимально глубоко раскрывающих всю полноту симптомокомплексов, подмеченных и описавших их первооткрывателями.



Рис. 2. «Пионеры
саркоидоза».

А – E.Besnier (1831-1909).
Б – C.Boeck (1845-1917).
B – J.Schaumann (1879-1953).

В 1889 году французский дерматолог больницы Сен-Луи в Париже Эрнест Генри Бенье (Ernest Henri Besnier, 1831-1909) [8], описал пациента с пурпурно-фиолетовым опуханием носа, эрозией слизистой носовых ходов и серовато-синей припухлостью ушей и пальцев кистей рук. Раскрывая клинические особенности этого пациента, Э.Г.Бенье впервые ввел термин «*lupus pernio*» («озноблённая волчанка»), а также подметил вовлечение в процесс лимфатических узлов. Термин «*lupus pernio*» является классическим определением данной патологии и в настоящее время. Следует отметить, что в 1857 году Э.Г.Бенье получил научную степень доктора наук по медицине. В повседневную работу в возглавляемой им клиники внедрил такие дисциплины, как гистопатология и паразитология и предложил термин «биопсия» для взятия образ-

цов ткани. Он также был первым, кто проанализировал и опубликовал хронические изменения кожи при саркоидозе.

Lupus pernio проявляется хроническим поражением кожи носа, щёк, ушей и пальцев в виде пятен тёмно-бордового или фиолетового цвета. Наиболее характерны поражения кожи носа и щёк – выраженные косметические дефекты, снижающие качество жизни пациентов. Последующие работы тех лет [9, 10] были посвящены более глубоким исследованиям данного заболевания и дифференциальной диагностике с волчанкой обыкновенной.

Для иллюстрации приводим наше собственное наблюдение юноши 15 лет с системным верифицированным саркоидозом с поражением кожи и глаз (рис. 3).



Рис. 3. Саркоидоз, «ознобленная волчанка». Острое начало заболевания. Красно-пурпурные, местами фиолетовые индуративные повреждения кожи, которые визуализируются на щеках, носе («волчаночная локализация»). При МСКТ-исследовании грудной клетки выявлены полисегментарные единичные очаговые гранулематозные уплотнения, нерезко выраженная бронхопультмональная лимфаденопатия. Гистологическое исследование подтвердило саркоидоз. Со стороны глаз (описание врачом-окулистом) – края век гиперемированы, отечные. Выраженная сосудистая инъекция конъюнктивы, округлый проминирующий (склеральный?) узелок с окружающим его хемозом.

Заключение: системный саркоидоз с лимфаденопатией, поражением лёгких и кожи лица (озноблённая волчанка). Саркоидоз верифицированный.

Дерматолог из Норвегии Цезарь Питер Меллер Бек (Caesar Boeck, 1845-1917) идентифицировал заболевание, которое после его смерти названо саркоидом Бека. Бек установил, что кожные проявления саркоидоза

могут сочетаться с ринитом, конъюнктивитом, поражением слизистой оболочки носа, околоушных и подчелюстных желез, лёгких, костей, селезёнки. Такие проявления Бек называл «милиарными люпоидами».

Комплекс проведенных исследований и накопленный опыт позволили Ц.Беку опубликовать одну из своих наиболее важных работ – «Множественный доброкачественный саркоид кожи» [11]. Ц.Бек также является автором нынешнего названия заболевания, уподобив его от греческих слов «sark» и «oid», что означает «подобный мясу». Введя в практику термин «саркоидоз кожи», Ц.Бек основывался на внешнем сходстве с саркомой кожи

Для иллюстрации Бек описывает уникальный случай, который он определяет как множественный доброкачественный кожный саркоид, у полицейского в возрасте 36 лет. Автор наблюдал некоторое увеличение различных групп поверхностных лимфатических желез, умеренный лейкоцитоз и высыпание мелких сливных и крупных твердых узелков на коже головы, лица и органах зрения, на разгибательных поверхно-

стях туловища и конечностей. Узелки различались по размеру от конопляного семени до боба и были неправильной формы; в них вовлекаются все участки кожи, будучи подвижными вместе с ней. Сначала узелки были бледно-красными, затем синевато-багровыми, наконец, желтоватыми или коричневатыми. Рост опухолей был крайне медленным и длился годами, в старшем возрасте центральная часть становится атрофичной и сморщенной; в конце концов, при использовании мышьяка и железа наросты полностью исчезли [11].

На рисунке 4 представлены снимки (наше собственное наблюдение) обеих голеней больной с генерализованной формой саркоидоза – иллюстрация бронхопальмональной и медиастинальной лимфаденопатии, сочетающейся с узловатой эритемой голеней.

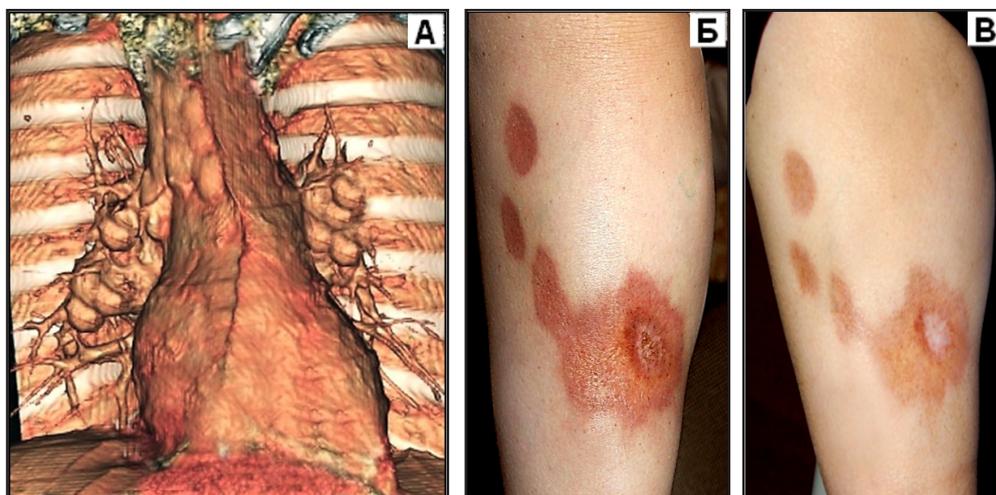


Рис. 4. Больная Л., 32 года. (А) – объёмный рендеринг во фронтальной проекции – бронхопальмональная и в меньшей степени медиастинальная лимфаденопатия. (Б и В) фото голеней – очаги узловатой эритемы с изъязвлением в динамике (3 мес.).

Лимфаденопатию корней легких, в современном понимании этого термина, характерную для саркоидоза, первым предложил шведский дерматолог Йорген Нильсен Шауманн (Jorgen Schaumann, 1879-1953), описавший заболевание в 1916 году и назвавший его «доброкачественным лимфогранулематозом». Шауманн изучал медицину в университете Лунда и в 1907 году получил лицензию по этой дисциплине в Стокгольме. В 1912 году начал практиковать в Копенгагене, работал в качестве врача. В 1939 году Шауманн получил звание профессора. В конце своей карьеры он продолжал исследования в отношении новых аспектов доброкачественного лимфогранулематоза. Шауманн был также замечательным художником, чьи картины и скульптуры украшали несколько мест в Стокгольме. В 1946 году он стал почетным доктором университета в Париже, и в течение следующего года – членом-корреспондентом национальной медицинской академии. Одни из известных ранних работ Шауманна [12, 13] раскрывают основные направления его научных изысканий.

Термин «доброкачественный лимфогранулематоз» при системной лимфаденопатии был распространен среди медицинского сообщества на протяжении ряда

лет и, в частности, Н.W.Barber [9, 10] в своих статьях, презентующих саркоидоз Бека (как он тогда назывался), также обозначал его «доброкачественным лимфогранулематозом».

На рисунке 5 продемонстрирована презентация одного из наших наблюдений больного с саркоидной бронхопальмональной и медиастинальной лимфаденопатией.

Теодор Лангханс (Theodor Langhans, 1839-1915), помощник и докторант знаменитого и известного по сей день патологоанатома Фридриха фон Реклингхаузена (1833-1910), описал многоядерные гигантские клетки в туберкулезной грануле, ныне известные как клетки Лангханса. Впоследствии медицинская общественность узнала, что эти клетки характерны не только для туберкулеза, но также встречаются при других разнообразных гранулематозных заболеваниях, в том числе и при саркоидозе [14].

К пионерам изучения саркоидоза относят и Поля Лангерганса (Paul Langerhans, 1847-1888), в 1873 году описавшего гранулярные клетки в эпидермисе. Клетки Лангерганса играют большую роль в иммунных реакциях и в туберкулиновой анергии при саркоидозе [15, 16].

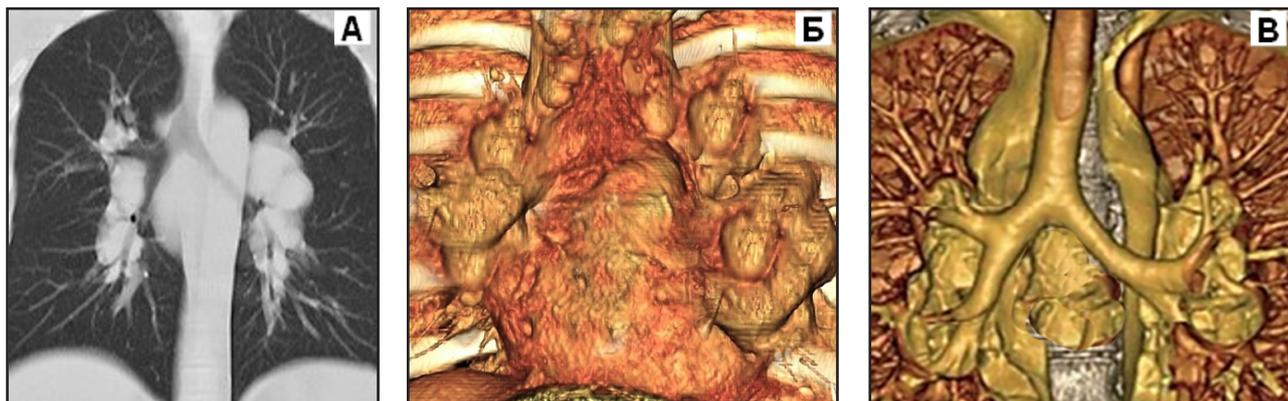


Рис. 5. Бронхопульмональный и медиастинальный саркоидоз больного С, 23 лет. МСКТ. (А) – МПР во фронтальной проекции, лёгочное электронное окно. (Б и В) трёхмерный рендеринг во фронтальной проекции. Выраженное, конгломератное увеличение в большей степени бронхопульмональных и частично медиастинальных лимфоузлов.

В 1948 году, спустя 14 лет после рекомендации клинического применения термина «болезнь Бенье-Бека-Шауманна», в Страсбурге на конференции в Вашингтоне был принят термин «саркоидоз».

Несмотря на это, по сведениям из литературных источников термин «болезнь Бенье-Бека-Шауманна» еще долгие годы был востребованным и особенно в пятидесятые годы прошлого столетия активно применялся в практической медицине и фигурировал в печати, преимущественно в специализированных научно-медицинских журналах. Так, только за период 1950-1960 гг. в зарубежных источниках было опубликовано, по нашим сведениям, более 190 работ, в которых фигурирует название «болезнь Бенье-Бека-Шауманна». Следует отметить, что сущность развития познавательного процесса и публикации полученных результатов, касающихся саркоидоза в те годы, являются в большинстве своем приоритетными, поэтому часть из этих работ следует особо отметить. Так, например, в публикациях с 1947 по 1955 гг. можно выделить ряд особо значимых работ: неврогенные изменения при данном заболевании впервые описаны А.Ф.Есселиер et al. [17]; кожные изменения систематизированы А.Дюпон [18]; рентгенологические проявления данного заболевания достаточно полно представлены в публикации L.M.Pautrier [19]; проблемы кальцификации саркоидных изменений приоритетно обозначены Р.Роберт [20], внедрение и совершенствование бронхоскопии и бронхобиопсии – Ж.Турьяф et al. [21]; варианты клинического течения заболевания – Н.Пир, Н.Кверч [22]; легочные формы заболевания (паренхима легких) – С.Скаринци [23, 24], Ж. де Лебарди [25], Ж.Брун et al. [26]; поражение органов зрения – Р.Н.Ступененго, О.Ф.Ногера [27], М.Албеау-Фернет et al. [28]; проявление менингоэнцефалита – А.Ф.Есселиер et al. [17], В.Земан [29]; поражение селезенки – В.Дюперрат, Ж.Вотьер [30]; медиастинальная лимфаденопатия с компрессией верхней полой вены, которая диагностирована при ангиографическом иссле-

довании – С.Скаринци [23]; проблемы дифференциальной диагностики с туберкулезом и силикозом представлены в работе А.М.Паеси, С.Гроппи [31]; лихорадочная полиартралгия (синдром Лёфгрена) изучены Ф.Косте, Ж.Шабот [32], функция внешнего дыхания при саркоидозе проанализирована Ж.М.Верстраетен, Е.А.Гаенслер [33], детский саркоидоз и его особенности описаны Р.Гландер [34].

В практической медицине рядом авторов в своих публикациях впервые представлены варианты (синдромы) проявления саркоидоза: синдром Лёфгрена; озноблённая волчанка; синдром Херфордта.

На рисунке 6 – шведский терапевт Свен Лёфгрен (Sven Lofgren, 1910-1978), продолжатель дела Шауманна, описал синдром, названный впоследствии его именем, который часто проявляется у белокожих пациентов. Это особый вид острого течения саркоидоза, характеризующегося гипертермией, узловатой эритемой, двусторонним увеличением бронхопульмональных и паратрахеальных лимфоузлов саркоидной природы и острым артритом. Это острое заболевание с хорошим прогнозом. В своих многочисленных публикациях Свен Лёфгрен подробно детализировал различные нюансы данного синдрома [35–42].



Рис. 6. S.Lofgren (1910-1978).

На рисунке 7 представлена демонстрация нашего собственного наблюдения больного с синдромом Лёф-

грена в динамике при симптоматическом лечении.

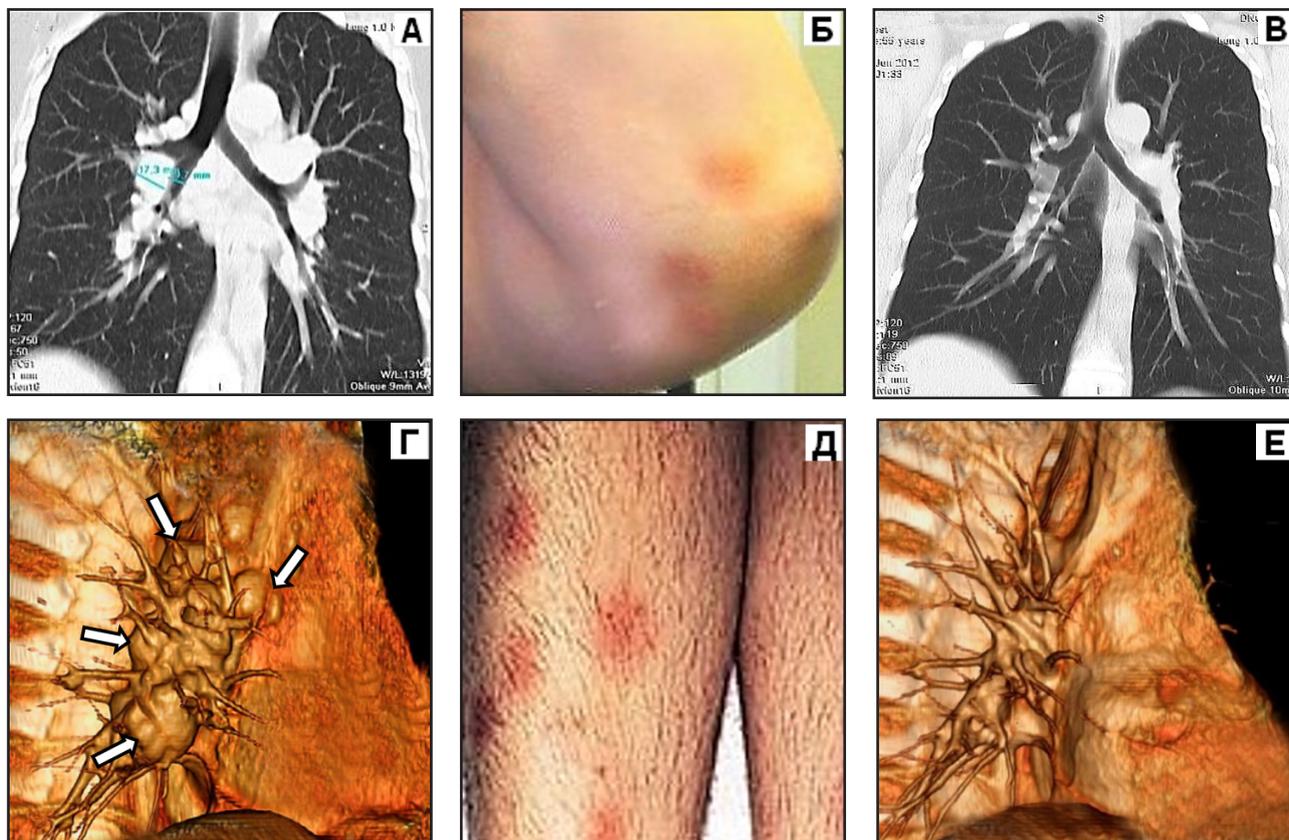


Рис. 7. Больной И., 37 лет, синдром Лёфгрена. (А, Б, Г, Д) – первичное исследование (03.10.2019). (В, Е) – контрольное МСКТ исследование через 3,5 мес. (18.01.2020). (А) – МПР во фронтальной проекции, лёгочное электронное окно – медиастинальная и бронхопульмональная лимфаденопатия, мелкие (v-образные) очаги в паренхиме лёгких, характерные для альвеолита, (Г) – объёмный рендеринг в правой боковой проекции – детализированная (особенно при вращении изображения за экраном монитора) визуализация увеличенных отдельных и конгломератов лимфоузлов (белые стрелки). (Б, Д) – фото локтевого сустава и голени (первичное исследование), визуализируются множественные округлые мишеневидные (более интенсивные в центре) эритематозные пятна диаметром 2-3 см. Наружные границы размытые, не возвышаются над поверхностью кожи. (В, Е) – контрольное МСКТ исследование через 3,5 мес. (18.01.2020) – полная регрессия лимфаденопатии и нормализация паренхимы.

Заболевание началось остро с повышения температуры тела до 38,5°C, более практически во всех, преимущественно в мелких, суставах, появления на коже голени и локтевых суставах безболезненных, не выступающих над поверхностью кожи, крупноочаговых эритематозных мишеневидных (более выраженных в центре) пятен, диаметром 2-3 см.

При МСКТ визуализировались увеличенные внутригрудные лимфоузлы (ВГЛУ) и мелкоочаговые изменения паренхимы лёгких.

На основании острого начала заболевания (лихорадка, артралгия), поражения кожи, сочетавшегося с двусторонним увеличением ВГЛУ и единичными очагами в лёгочной паренхиме, был диагностирован острый саркоидоз – вариант Лёфгрена. Отсутствие признаков дыхательной недостаточности (в т.ч. клинических – одышки) и внелёгочных проявлений саркои-

доза позволило аргументировать вид лечения в пользу симптоматической терапии, основу которой составили нестероидные противовоспалительные препараты, без применения глюкокортикостероидов.

При симптоматическом лечении к концу первой недели полностью восстановилось клиническое благополучие пациента. Выписан для продолжения симптоматической терапии в амбулаторных условиях в течение 1 мес. с рекомендацией повторного динамического контроля с обязательным выполнением МСКТ через 3 и 6 мес. При явке через 3,5 мес. от начала заболевания отмечается полная спонтанная ремиссия медиастинальной лимфаденопатии и лёгочных изменений. При контрольном КТ-исследовании через 2 года – признаков саркоидоза органов дыхания выявлено не было.

Синдром Хеерфордта описал датский офтальмолог

Христиан Фредерик Хеерфордт (Christian Frederik Heerfordt, 1871–1953) [43].

Для данного синдрома характерна триада клинических признаков:

1. Иридоциклит, протекающий хронически, реже – остро. Сопровождается жирными преципитатами, синехиями, гипертензией, помутнением стекловидного тела, высыпанием узелков и гранулем в радужке, иногда – гипопионом.

2. Паротит, протекает хронически, безболезненно, с уплотнением слюнных желез, без нагноения. Иногда в процесс вовлекаются слезные железы, и тогда картина схожа с болезнью Микулича.

3. Паралич лицевого нерва, встречается приблизи-

тельно в 50% случаев и большей частью бывает двусторонним.

Данный синдром в большинстве случаев развивается при саркоидозе, иногда этиологическим фактором служит туберкулезная инфекция. Наблюдается преимущественно у женщин

В 1939 году G.Harrel, S.Fisher [44] впервые описали гиперкальциемию при саркоидозе, подчеркнув затруднения в дифференциальной диагностике с туберкулезом (рис. 8А).

Трудности дифференциальной диагностики полостных форм саркоидоза и деструктивного туберкулеза обозначены в работе В.Н. Адамовича и М.Г. Сычевой [45] (рис. 8Б).

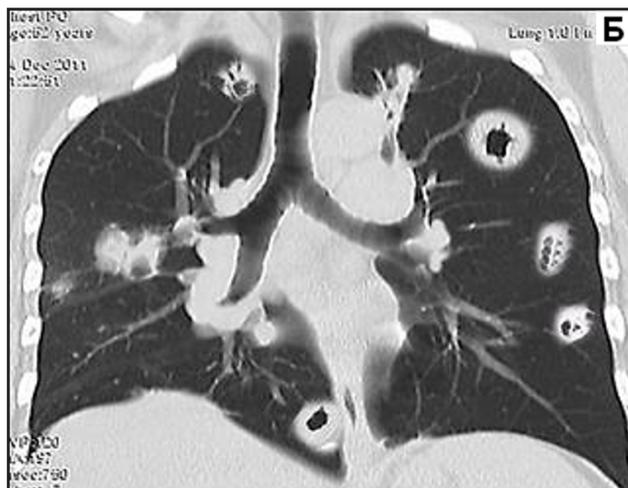
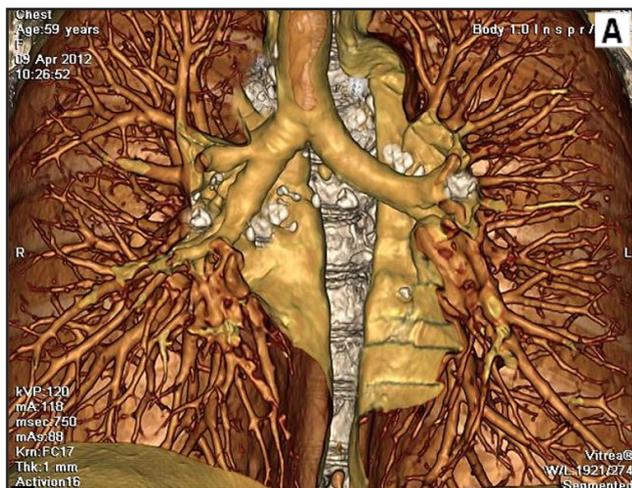


Рис. 8. МСКТ, саркоидоз. (А) – объёмный рендеринг во фронтальной проекции – кальциноз бронхопульмональных и медиастинальных ВГЛУ. (Б) – МПР во фронтальной проекции, лёгочное электронное окно – кавитарный саркоидоз.

В 1958 году K.Wurm et al. [46] предложили систему рентгенологических стадий саркоидоза? которая была принята клиницистами для прогнозирования процесса и остаётся широко используемой и в настоящее время.

G.Rizzato в 1984 году стал одним из ведущих организаторов при создании журнала «Sarcoidosis», а в 1987 году основал Всемирную ассоциацию саркоидоза и других гранулематозных болезней (World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders – WASOG). В 1989 году, в Лиссабоне, под эгидой WASOG была проведена первая международная конференция. Материалы конференции были опубликованы в журнале "Sarcoidosis" [47].

В 1999 году опубликован единый документ Американского Торакального Общества (American Thoracic Society – ATS), Европейского Респираторного Общества (European Respiratory Society – ERS) и WASOG [48]. Ведущие зарубежные специалисты поставили своей целью довести до клиницистов и учёных новые достижения в области саркоидоза. Создатели этого документа надеются, что он улучшит лечение больных саркоидозом и побудит к новым исследованиям, на-

правленным на выявление причины и патогенеза этого заболевания.

Среди отечественных ученых, занимавшихся проблемой саркоидоза, следует отметить работы Я.Н. Соколова (1904 г.) и А.А. Боголюбова (1910 г.), которые впервые описали кожные проявления саркоидоза. Первое описание саркоидного поражения костей в России принадлежит Н.В.Морозову (1908 г.), первое гистологическое описание саркоидоза периферических выполнил В.И.Теребинский (1906 г.) [49].

Анализируя публикации начала XX столетия можно констатировать, что в своем подавляющем большинстве они были посвящены кожным формам саркоидоза.

В 1964 году вышла в свет монография под названием «Саркоидоз», написанная А.С.Рабенком по материалам своей докторской диссертации под названием «Материалы к клинике, патологической анатомии, этиологии и лечению саркоидоза». Следует отметить, что это первая монография в СССР по саркоидозу на русском языке [50].

В СССР и в России, начиная с середины XX столе-

тия, проблемами саркоидоза (выявление, уточняющая диагностика, лечение и диспансеризация) занимались преимущественно врачи-фтизиатры. Многолетняя связь саркоидоза с фтизиатрией была обусловлена, во-первых, директивными документами, а во-вторых, их объединяло немало общих клинических проявлений, схожая рентгеносемиотика и морфологическая картина.

В 70-90% случаев саркоидоз выявляется во время проведения диспансеризации и проверочных флюорографических обследований. Флюорографию курирует противотуберкулезная служба, и организационные мероприятия по активизации выявления туберкулеза касаются и своевременной диагностики саркоидоза. У 70% вновь выявленных больных саркоидозом первым предварительным диагнозом выставляется та или иная форма туберкулеза, и уточняющую диагностику или проведение пробного курса противотуберкулезной терапии проводят врачи-фтизиатры.

Так, по данным И.А.Визель [51], в республике Татарстан первичный диагноз саркоидоза установили в большинстве случаев фтизиатры (45,2%), затем терапевты (20,3%), пульмонологи (13,8%) и в остальных случаях узкие специалисты.

Наряду с положительными организационными факторами, связь с фтизиатрией имела и отрицательные моменты – неинфицированные больные саркоидозом поступали в противотуберкулезные учреждения и особенно стационары, в которых риск контактного заражения туберкулезом остается повышенным.

Научные исследования и преподавание в советский период проводились на базе кафедры фтизиопульмонологии Центрального института усовершенствования врачей (Москва), которую возглавлял профессор А.Е. Рабухин. По итогам проводимых научных исследований профессором и сотрудниками кафедры была опубликована монография «Саркоидоз» [52]. Одним из учеников и последователей А.Е.Рабухина признается Б.И.Дауров, в 2006 году опубликовавший фундаментальную монографию, посвященную вопросам диагностики, клиники и лечения больных саркоидозом, организации диспансерного наблюдения за ними [53].

Директор ЦНИИ туберкулеза РАМН, академик РАМН А.Г.Хоменко и его ученики внесли огромный вклад в расшифровку многочисленных проявлений саркоидоза. Изданная в 1982 г. под редакцией А.Г.Хоменко и О.Швайгера монография «Саркоидоз» до сих пор сохраняет свою актуальность [54].

Всего, по нашим данным, за период с 1964 года, когда вышла в свет первая монография, посвященная саркоидозу [50] и до настоящего времени, было опубликовано 22 различных монографий, фундаментальных изданий, а также пособий, где саркоидоз занимал одно из ведущих мест.

Рубрикация этих монографий достойна широкого освещения в литературных изданиях. Уровень медицинских технологий и объем накопленной информации

соответствовал тому времени, когда оформлялась та или иная научная работа, но с уверенностью можно сказать, что каждая из представленных работ [5, 49, 50, 52–69] внесла неоценимый вклад в познавательный процесс практикующих специалистов и научных работников.

Фундаментальным изданием можно считать монографию Н.В.Путова «Диссеминированные процессы в лёгких», вышедшую в свет в 1984 году [59]. В монографии обобщены этиология, патогенез, клиническое течение, дифференциальная диагностика различных диссеминированных процессов в легких, включая и саркоидоз. Руководство для врачей «Саркоидоз органов дыхания», написанное в 1996 году группой авторов под руководством М.М.Ильковича [60] отражает современные реалии того времени, так же, как и более позднее издание А.В.Самцова и соавт. [65]. Интересное изложение материала, доступное разным слоям населения и прежде всего больным саркоидозом, представлено в брошюре А.А.Визеля и М.Э.Гурылёвой «Ваш диагноз: саркоидоз» [58].

В одной из последних отечественных фундаментальных монографий под названием «Саркоидоз» из серии монографий Российского респираторного общества (главный редактор серии академик РАН А.Г.Чучалин, научный редактор А.А.Визель, 2010), в создании которой участвовало 40 ведущих в нашей стране специалистов разного профиля, максимально полно отражены различные аспекты многогранного саркоидоза [49].

В 2014 году большой группой ведущих специалистов нашей страны [70] было опубликовано «Резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций (Часть II. Диагностика, лечение, прогноз)», посвященное диагностике и лечению саркоидоза. В этом основополагающем документе подчеркнута особая роль в диагностике саркоидоза лучевых методов исследования.

В 2022 году опубликован обновлённый вариант федеральных рекомендаций «Саркоидоз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению» [71].

Заключение

С внедрением новых диагностических технологий, особенно с применением МСКТ с современной пост-процессинговой обработкой изображений, появились новые возможности в интерпретации патологических изменений, характерных для саркоидоза, а с созданием низкодозовой томографической техники появилась возможность внедрения в практику высокотехнологичного скрининга заболевания легких и, в том числе, торакального саркоидоза.

Вместе с тем следует особо подчеркнуть неоценимый вклад «саркоидологов» первых поколений в формировании исторической концепции такого важного медицинского раздела, как «Саркоидоз».

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. Визель А.А., Гурьева М.Э. Саркоидоз: введение в проблему и история учения // Практическая пульмонология. 2001. №2. С.10–11. EDN: UHJJUT.
2. Бородина Г.Л. Некоторые аспекты истории изучения саркоидоза // Военная медицина. 2019. №4. С.65–72. EDN: TIEOCJ.
3. James D.G. Descriptive definition and historic aspects of sarcoidosis // Clin. Chest Med. 1997. Vol.18, Iss.4. P.663–679. [https://doi.org/10.1016/s0272-5231\(05\)70411-1](https://doi.org/10.1016/s0272-5231(05)70411-1)
4. Hutchinson J. Anomalous diseases of skin and fingers: case of livid papillary psoriasis? // Illustrations of clinical surgery (Vol.1). London, J. and A. Churchill. 1877. P.42–43.
5. Hutchinson J. Mortimer's malady: a form of lupus pernio // Arch. Surg. (London). 1898. Vol.9. P.307–315.
6. Hunter F.T. Hutchinson-Boeck's disease (generalized sarcoidosis) – historical note and report of a case with apparent cure // N. Engl. J. Med. 1936. Vol. 214. P.346–352.
7. Tana C., Cinetto F., Mantini C., Bernardinello N., Tana M., Ricci F., Ticinesi A., Meschi T., Scarpa R., Cipollone F., Giamberardino M., Spagnolo P. Sarcoidosis and COVID-19: At the cross-road between Immunopathology and clinical manifestation // Biomedicines. 2022. Vol.10, Iss.10. Article number: 2525. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102525>
8. Besnier E. Lupus pernio de la face: synovites fongueuses symétriques des extrémités supérieures // Ann. Dermatol. Syphiligr. (Paris). 1889. Vol.10. P.333–336.
9. Barber H.W. Benign lymphogranuloma (Schaumann) // Proc. R. Soc. Med. 1927. Vol.20, Iss.9. P.1344–1345. PMID: 19985943; PMCID: PMC2101446.
10. Barber H.W. Benign sarcoid lymphogranuloma of Schaumann // Proc. R. Soc. Med. 1930. Vol.23, Iss.4. P.413–419. PMID: 19987349; PMCID: PMC2182951.
11. Boeck C. Multiple benign sarcoid of the skin // J. Cutan. Genito-Urin. Dis. 1899. Vol.17. P.543–550.
12. Schaumann J., Seeberg G. On cutaneous reactions in cases of lymphogranulomatosis benigna // Acta Derm. Venerol. 1948. Vol.28, Iss.2. P.158–168. PMID: 18100113.
13. Schaumann J. Sarcoidosis with prurigo // Ann. Dermatol. Syphiligr. (Paris). 1953. Vol.80, Iss.5. P.457–476. PMID: 13138974.
14. Holubar K. In memory of J. F. F. Theodor Langhans (1839-1915) // Wien Klin. Wochenschr. 1989. Vol.101, Iss.24. P.867–870. PMID: 2696211.
15. Voss H. 100 years of the islands of Langerhans. (In memory of Paul Langerhans) // Anat. Anz. 1969. Vol.125, Iss.3. P.333–335. PMID: 4903677.
16. Holubar K. Paul Wilhelm Heinrich Langerhans (1847-1888). In memory of the centenary of his death 20 July 1988 // Wien Klin. Wochenschr. 1988. Vol.100, Iss.15. P.514–519. PMID: 3051681.
17. Essellier A.F., Koszewski B.J., Luthy F., Zollinger H.U. Central nervous manifestations of the Besnier-Boeck-Schaumann disease // Schweiz. Med. Wochenschr. 1951. Vol.81, Iss.16. P.376–382. PMID: 14865985.
18. Dupont A. Cutaneous reactions in benign lymphogranulomatosis (Besnier-Boeck-Schaumann disease) // Arch. Belg. Dermatol. Syphiligr. 1951. Vol.7, Iss.2. P.104–108. PMID: 14857735.
19. Pautrier L.M. Diagnostic radiologique des lésions pulmonaires de la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann // J. Radiol. Electrol. Arch. Electr. Medicale. 1947. Vol.28, Iss.11-12. P.473-475.
20. Robert P. Besnier-Boeck-Schaumann disease (disseminated, nodose form degenerating with ulcerations on the lower extremities; involutive, histologic modifications: hyaline sclerosis, necrobiosis, xanthomatosis, calcification) // Dermatologica. 1950. Vol.1, Iss.4-5. P.259–263. PMID: 14802130.
21. Turiaf J, Marland P, Rose Y, Sors C. Bronchoscopic and bronchobioptic diagnosis of pulmonary forms of sarcoidosis of Besnier-Boeck-Schaumann // Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris. 1952. Vol.68, Iss.30-31. P.1098–1115. PMID: 13019578.
22. Peer H., Kwerch H. Symptomatology and course of a case of Boeck-Besnier-Schaumann disease // Klin. Med. Osterr. Z. Wiss. Prakt. Med. 1952. Vol.7, Iss.1. P.34–38. PMID: 14918408.
23. Scarinci C. Mediastinal lymphatic Besnier-Boeck-Schaumann disease with reversible compression of the superior vena cava angiographic studies and remarkable effects of associated streptomycin with PAS // Poumon. 1952. Vol.8, Iss.10. P.825–832. PMID: 13047105.
24. Scarinci C. Pulmonary localizations of Besnier-Boeck-Schaumann syndrome // Minerva Med. 1952. Vol.43, Iss.79. P.525–529. PMID: 13013013.

25. de Leobardy J. Pulmonary forms of Besnier-Boeck-Schaumann disease // *J. Fr. Med. Chir. Thorac.* 1952. Vol.6, Iss.2. P.167–169. PMID: 14955596.
26. Brun J., Viallier J., Perrin L. Infiltrative and emphysematous types of Besnier-Boeck-Schaumann disease and therapy by cortisone // *J. Fr. Med. Chir. Thorac.* 1952. Vol.6, Iss.3. P.278–283. PMID: 14955611.
27. Stupenengo R.H., Noguera O.F. Besnier-Boeck-Schaumann disease; ganglio-pulmonary and ocular manifestations // *Dia Med.* 1950. Vol.22, Iss.48. P.1916–1921. PMID: 14773371.
28. Albeaux-Fernet M., Houdart R., Chabot J., Escourolle J., Romani J.D., Rochedix. Neurohypophysis syndrome and epithelioid granuloma of the optic nerve in a 21-year-old boy; probable Besnier-Boeck-Schaumann disease // *Ann. Endocrinol. (Paris)*. 1954, Vol.15, Iss.5. P.788–796. PMID: 14376941.
29. Zeman W. Meningoencephalitis Besnier-Boeck-Schaumann // *Nervenarzt.* 1952. Vol.23, Iss.2. P.43–52. PMID: 14941175.
30. Duperrat B., Vautier J. The spleen in Besnier-Boeck-Schaumann disease // *Sem. Hop.* 1952. Vol.28, Iss.76. P.3049–3051. PMID: 13028399.
31. Paesi A.M., Groppi C. A case of a special form of extensive lymph node tuberculosis with miliary dissemination simulating Besnier-Boeck-Schaumann disease // *Osp. Maggiore.* 1953. Vol.41, Iss.3. P.134–137. PMID: 13073253.
32. Coste F., Chabot J. Febrile polyarthralgia, first manifestations of Besnier-Boeck-Schaumann sarcoidosis // *Rev. Rhum. Mal. Osteoartic.* 1953. Vol.20, Iss.2. P.154–157. PMID: 13075619.
33. Verstraeten J.M., Gaensler E.A. Respiration function tests in pulmonary sarcoidosis or Besnier-Boeck-Schaumann disease // *J. Fr. Med. Chir. Thorac.* 1954. Vol.8, Iss.1. P.53–56. PMID: 13174752.
34. Glander R. Besnier-Boeck-Schaumann disease in children // *Monatsschr. Kinderheilkd.* (1902). 1954. Vol.102, Iss.5. P.267–274. PMID: 13185219.
35. Löfgren S. Etiology and pathogenesis of erythema nodosum and erythema induratum // *Nord. Med.* 1951. Vol.46, Iss.28. P.1069–1072. PMID: 14863684.
36. Löfgren S. Primary pulmonary sarcoidosis. I. Early signs and symptoms // *Acta Med. Scand.* 1953. Vol.145, Iss.6. P.424–431. PMID: 13079656.
37. Löfgren S. Primary pulmonary sarcoidosis. II. Clinical course and prognosis // *Acta Med. Scand.* 1953. Vol.145, Iss.6. P.465–474. PMID: 13079661.
38. Löfgren S. Morbus Besnier-Boeck-Schaumann (sarcoidosis); klinik // *Nord Med.* 1954. Vol.52, Iss.29. P.976–981. PMID: 13194176.
39. Löfgren S. The bilateral hilus lymph node syndrome as the initial stage of sarcoidosis // *Beitr. Klin. Tuberk. Spezif. Tuberkuloseforsch.* 1955. Vol.114, Iss.1-2. P.75–86. PMID: 13260104.
40. Löfgren S. Diagnosis and incidence of sarcoidosis // *Br. J. Tuberc. Dis. Chest.* 1957. Vol.51, Iss.1. P.8–13. [https://doi.org/10.1016/s0366-0869\(57\)80050-1](https://doi.org/10.1016/s0366-0869(57)80050-1). PMID: 13396228.
41. Löfgren S. The concept of sarcoidosis // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1961. Vol.84, Iss.5, Pt2. P.17–9. <https://doi.org/10.1164/arrd.1961.84.5P2.17>. PMID: 14466276.
42. Löfgren S. Concepts of sarcoidosis // *Acta Med Scand. Suppl.* 1964. Vol.425. P.3–6. <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1964.tb05684.x>. PMID: 5884515.
43. Heerford, C.F. Über eine „Febris uveo-parotidea subchronica“, an der Glandula parotis und der Uvea des Auges lokalisiert und häufig mit Paresen cerebros spinaler Nerven kompliziert // *Graefes Arhiv für Ophthalmologie.* 1909. Vol.70. P.254–273. <https://doi.org/10.1007/BF02008817>
44. Harrel G., Fisher S. Blood chemical changes in Boeck's sarcoid with particular reference to protein, calcium and phosphatase values // *J. Clin. Invest.* 1939. Vol.18, Iss.6. P.687–693. doi: 10.1172/JCI101084. PMID: 16694702; PMCID: PMC434916.
45. Адамович В.Н., Сычева М.Г. Дифференциальная диагностика полостных форм саркоидоза // Дифференциальная диагностика саркоидоза и туберкулеза легких: сборник статей. М., 1988. С.23–27.
46. Wurm K., Reindell H., Heilmeyer L. *Der Lungenboeck im Röntgenbild.* Stuttgart: Georg Thieme. 1958. 219 p.
47. Supplement devoted to the 1st WASOG meeting. Estoril, Lisbon Coast, October 22th-24th, 1989 // *Sarcoidosis.* 1989. Vol.6, Suppl.1. P.1-128. PMID: 2623369.
48. 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, Iss.2. P.149–173. PMID: 10560120.
49. Саркоидоз: монография / под научной ред. А.А.Визеля (серия монографий Российского респираторного общества). М.: Атмосфера, 2010. 416 с. ISBN: 978-5-902123-34-7.
50. Рабен А.С. Саркоидоз. Клиника, патологическая анатомия, этиология, лечение. М.: Медицина, 1964. 312 с.
51. Визель И.Ю. Саркоидоз в республике Татарстан (эффективность диагностики и лечения, анализ отдалённых результатов): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2017. 22 с.

52. Рабухин А.Е., Доброхотова М.Н., Тонитрова Н.С. Саркоидоз. М.: Медицина, 1975. 175 с.
53. Дауров Б.И. Саркоидоз. М.: Оверлей, 2006. 264 с.
54. Саркоидоз / под ред. А.Г.Хоменко, О.Швайгера. М.: Медицина, 1982. 296 с.
55. Алексо Е.Н., Вольф С.Б., Гельберг И.С. Саркоидоз: учебное пособие для студентов и врачей. Гродно: ГрГМУ, 2007. 27 с. URL: <http://www.grsmu.by/files/file/university/cafedry/ftiziatrii/files/mr/sarkoidoz.pdf>
56. Амосов В.И., Сперанская А.А. Лучевая диагностика интерстициальных заболеваний легких. СПб: ЭЛБИ-СПБ, 2015. 176 с. ISBN: 978-5-91322-092-9.
57. Борисов С.Е., Соловьева И.П., Евфимьевский В.П., Купавцева Е.А., Богородская Е.М. Диагностика и лечение саркоидоза органов дыхания (пособие для фтизиатров и пульмонологов) // Туберкулез и болезни легких. 2003. Т.80, №6. С.51–64. EDN: WOOTFZ.
58. Визель А.А., Гурьева М.Э. Ваш диагноз: саркоидоз. Книга для пациентов. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2002. 48 с. ISBN: 5-9231-0064-0.
59. Диссеминированные процессы в лёгких / под ред. Н.В. Путова. М.: Медицина, 1984. 224 с.
60. Илькович М.М., Новикова Л.Н., Лучкевич В.С. Саркоидоз органов дыхания. СПб., 1996. 66 с.
61. Интерстициальные заболевания легких. Руководство для врачей / под ред. М.М.Ильковича, А.Н.Кокосова. СПб.: Нордмедиздат, 2005. 560 с. ISBN: 5-98306-012-0.
62. Интерстициальные болезни лёгких / под ред. Н.А.Мухина. М.: Литтерра, 2007. 432 с. ISBN: 978-5-98216-075-1.
63. Клинические рекомендации. Пульмонология. 2-е издание / под ред. А.Г.Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 336 с. ISBN: 978-5-9704-0752-3.
64. Пульмонология: национальное руководство / под ред. А.Г.Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 960 с. ISBN 978-5-9704-1076-9.
65. Самцов А.В., Илькович М.М., Потекаев Н.С. Саркоидоз. СПб.: Невский диалект, 2001. 158 с. ISBN: 5-7940-0082-1.
66. Хоменко А.Г., Ерохин В.В., Филиппов В.П., Озерова Л.В., Гергергт В.Я., Ловачева О.В., Романов В.В., Сафонова С.Г., Евгущенко Г.В. Саркоидоз как системный гранулематоз. М.: Медицина, 1999. 39 с. EDN: VXEINR.
67. Саркоидоз: от гипотезы к практике / под ред. А.А.Визеля. Казань: Фэн, 2004. 348 с. ISBN: 5-7544-0256-2.
68. Саркоидоз: учебно-методическое пособие для слушателей послевузовского и дополнительного профессионального образования / под ред. А.Г.Чучалина. Казань: 2010. 58 с. URL: <https://sarcoidosis.stormway.ru/rus/tro/tro.htm>
69. Суслина З.А., Кистенёв Б.А., Максимова М.Ю., Моргунов В.А. Нейросаркоидоз. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 208 с. ISBN: 5-98322-556-1.
70. 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 II. Диагностика, лечение, прогноз) // Вестник современной клинической медицины. 2014. Т.7, Вып.5. С.73–81. EDN: SNXATB.
71. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Баранова О.П., Борисов С.Е., Геппе Н.А., Визель А.А., Визель И.Ю., Зайцев А.А., Кравченко Н.Ю., Илькович М.М., Ловачева О.В., Малахов А.Б., Малявин А.Г., Петров Д.В., Романов В.В., Сивокосов И.В., Самсонова М.В., Соловьева И.П., Степанян И.Э., Терпигорев С.А., Тюрин И.Е., Французевич Л.Я., Черняев А.Л., Шмелев Е.И., Шмелева Н.М. Саркоидоз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению // Пульмонология. 2022. Т.32, №6. С.806–833. EDN: GZUCCX. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-6-806-833>

REFERENCES

1. Vize! A.A., Guryleva M.E. [Sarcoidosis: an introduction to the problem and the history of doctrine]. *Prakticheskaya pul'monologiya* 2001; (2):10–11 (in Russian).
2. Boradzina H.L. [Some aspects of the sarcoidosis study history]. *Voennaya meditsina = Military Medicine (Belarus)* 2019; (4):65–72 (in Russian).
3. James D.G. Descriptive definition and historic aspects of sarcoidosis. *Clin. Chest. Med.* 1997; 18(4):663–679. [https://doi.org/10.1016/s0272-5231\(05\)70411-1](https://doi.org/10.1016/s0272-5231(05)70411-1)
4. Hutchinson J. Anomalous diseases of skin and fingers: case of livid papillary psoriasis? In: *Illustrations of Clinical Surgery (Vol.1)*. London: J. & A. Churchill; 1877:42–43.
5. Hutchinson J. Mortimer's malady: a form of lupus pernio. *Arch. Surg. (London)* 1898; 9:307–315.
6. Hunter F.T. Hutchinson-Boeck's disease (generalized sarcoidosis) – historical note and report of a case with apparent cure. *N. Engl. J. Med.* 1936. 214:346–352.
7. Tana C., Cinetto F., Mantini C., Bernardinello N., Tana M., Ricci F., Ticinesi A., Meschi T., Scarpa R., Cipollone F., Giamberardino M., Spagnolo P. Sarcoidosis and COVID-19: at the cross-road between immunopathology and clinical

manifestation. *Biomedicines* 2022; 10(10):2525. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102525>

8. Besnier E. Lupus pernio de la face: synovites fongueuses symétriques des extrémités supérieures. *Ann. Dermatol. Syphiligr. (Paris)* 1889; 10:333–336.
9. Barber H.W. Benign lymphogranuloma (Schaumann). *Proc. R. Soc. Med.* 1927; 20(9):1344–1345. PMID: 19985943; PMCID: PMC2101446.
10. Barber H.W. Benign sarcoid lymphogranuloma of Schaumann. *Proc. R. Soc. Med.* 1930; 23(4):413–19. PMID: 19987349; PMCID: PMC2182951.
11. Boeck C. Multiple benign sarcoid of the skin. *J. Cutan. Genito-Urin. Dis.* 1899; 17:543–550.
12. Schaumann J., Seeberg G. On cutaneous reactions in cases of lymphogranulomatosis benigna. *Acta Derm. Venereol.* 1948; 28(2):158–168. PMID: 18100113.
13. Schaumann J. Maladie de schaumann a forme de prurigo [Sarcoidosis with prurigo]. *Ann. Dermatol. Syphiligr. (Paris)* 1953; 80(5):457–476 [Undetermined Language]. PMID: 13138974.
14. Holubar K. J.F.F. Theodor Langhans (1839-1915) zum Gedenken [In memory of J. F. F. Theodor Langhans (1839-1915)]. *Wien Klin. Wochenschr.* 1989; 101(24):867–870 [in German]. PMID: 2696211.
15. Voss H. 100 Jahre Langerhanssche Inseln. (In memoriam Paul Langerhans) [100 years of the islands of Langerhans. (In memory of Paul Langerhans)]. *Anat. Anz.* 1969; 125(3):333–335 [in German]. PMID: 4903677.
16. Holubar K. Paul Wilhelm Heinrich Langerhans (1847-1888). Zum Gedenken seines 100.Todestages am 20. Juli 1988 [Paul Wilhelm Heinrich Langerhans (1847-1888). In memory of the centenary of his death 20 July 1988]. *Wien Klin. Wochenschr.* 1988; 100(15):514–519 [in German]. PMID: 3051681.
17. Essellier A.F., Koszewski B.J., Luthy F., Zollinger H.U. Die zentralnervösen Erscheinungsformen des Morbus Besnier-Boeck-Schaumann [Central nervous manifestations of the Besnier-Boeck-Schaumann disease]. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1951; 81(16):376–382 [Undetermined Language]. PMID: 14865985.
18. Dupont A. Remarques au sujet des réactions cutanées dans la lymphogranulomatose bénigne (maladie de Besnier-Boeck-Schaumann) [Cutaneous reactions in benign lymphogranulomatosis (Besnier-Boeck-Schaumann disease)]. *Arch. Belg. Dermatol. Syphiligr.* 1951; 7(2):104–108 [Undetermined Language]. PMID: 14857735.
19. Pautrier L.M. [Diagnostic radiologique des lésions pulmonaires de la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann]. *J. Radiol. Electrol. Arch. Electr. Medicale* 1947; 28(11-12):473-475 [In French].
20. Robert P. Morbus Besnier-Boeck-Schaumann (disseminierte, grossknotige Form in Rückbildung mit Ulcerationen an den unteren Extremitäten; Involutive, histologische Veränderungen: hyaline Sklerose, Nekrobiose, Xanthomisierung, Verkalkungen) [Besnier-Boeck-Schaumann disease (disseminated, nodose form degenerating with ulcerations on the lower extremities; involutive, histologic modifications: hyaline sclerosis, necrobiosis, xanthomatosis, calcification)]. *Dermatologica* 1950;101(4-5):259–263 [Undetermined Language]. PMID: 14802130.
21. Turiaf J, Marland P, Rose Y, Sors C. Le diagnostic bronchoscopique et bronchobiopsique des formes pulmonaires de la sarcoïdose de Besnier-Boeck-Schaumann [Bronchoscopic and bronchobiopsic diagnosis of pulmonary forms of sarcoidosis of Besnier-Boeck-Schaumann]. *Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris* 1952; 68(30-31):1098–1115 [Undetermined Language]. PMID: 13019578.
22. Peer H, Kwerch H. bemerkenswerte Symptomatologie und Verlaufsform eines Falles von Morbus Boeck-Besnier-Schaumann [Symptomatology and course of a case of Boeck-Besnier-Schaumann disease]. *Klin. Med. Osterr. Z. Wiss. Prakt. Med.* 1952; 7(1):34–38 [Undetermined Language]. PMID: 14918408.
23. Scarinci C. Maladie de Besnier-Boeck-Schaumann à type ganglio-médiastinal pur avec compression réversible du système cave supérieur, étudiée angiographiquement; action remarquable de l'association streptomycine- P.A.S [Mediastinal lymphatic Besnier-Boeck-Schaumann disease with reversible compression of the superior vena cava angiographic studies and remarkable effects of associated streptomycin with PAS]. *Poumon* 1952; 8(10):825–832 [Undetermined Language]. PMID: 13047105.
24. Scarinci C. Le localizzazioni polmonari della sindrome di Besnier-Boeck-Schaumann [Pulmonary localizations of Besnier-Boeck-Schaumann syndrome]. *Minerva Med.* 1952; 43(79):525–529 [Undetermined Language]. PMID: 13013013.
25. de Leobardy J. Courtes remarques a propos des formes pulmonaires de la maladie de B.B.S [Pulmonary forms of Besnier-Boeck-Schaumann disease]. *J. Fr. Med. Chir. Thorac.* 1952; 6(2):167–169. [Undetermined Language]. PMID: 14955596.
26. Brun J., Viallier J., Perrin L. Maladie de Besnier-Boeck-Schaumann. Formes infiltratives et emphysemateuses. Leur traitement par la cortisone [Infiltrative and emphysematous types of Besnier-Boeck-Schaumann disease and therapy by cortisone]. *J. Fr. Med. Chir. Thorac.* 1952; 6(3):278–283. [Undetermined Language]. PMID: 14955611.
27. Stupenengo R.H., Noguera O.F. Enfermedad de Besnier-Boeck-Schaumann; manifestaciones ganglio-pulmonares y oculares [Besnier-Boeck-Schaumann disease; ganglio-pulmonary and ocular manifestations]. *Dia Med.* 1950; 22(48):1916–1921 [Undetermined Language]. PMID: 14773371.
28. Albeaux-Fernet M., Houdart R., Chabot J., Escourolle J., Romani J.D., Rochedix. Syndrome neuro-hypophysaire chez un garçon de 21 ans, granulome épithélioïde du nerf optique, maladie de Besnier-Boeck-Schaumann probable [Neu-

rohypophysis syndrome and epithelioid granuloma of the optic nerve in a 21 year old boy; probable Besnier-Boeck-Schaumann disease]. *Ann. Endocrinol. (Paris)* 1954; 15(5):788–796. [in French]. PMID: 14376941.

29. Zeman W. Die Meningoencephalitis Besnier-Boeck-Schaumann [Meningoencephalitis Besnier-Boeck-Schaumann]. *Nervenarzt* 1952; 23(2):43–52 [Undetermined Language]. PMID: 14941175.

30. Duperrat B., Vautier J. La rate dans la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann [The spleen in Besnier-Boeck-Schaumann disease]. *Sem. Hop.* 1952; 28(76):3049–3051 [Undetermined Language]. PMID: 13028399.

31. Paesi A.M., Groppi C. Su di un caso di una particolare forma tubercolare polimacroadenomegalica con disseminazione miliaria simulante una malattia di Besnier-Boeck-Schaumann [A case of a special form of extensive lymph node tuberculosis with miliary dissemination simulating Besnier-Boeck-Schaumann disease]. *Osp. Maggiore* 1953; 41(3):134–137 [Undetermined Language]. PMID: 13073253.

32. Coste F., Chabot J. Polyarthralgies fébriles, premières manifestations d'une sarcoidose de Besnier-Boeck-Schaumann [Febrile polyarthralgia, first manifestations of Besnier-Boeck-Schaumann sarcoidosis]. *Rev. Rhum. Mal. Osteoartic.* 1953; 20(2):154–157 [Undetermined Language]. PMID: 13075619.

33. Verstraeten J.M., Gaensler E.A. Les tests de respiration fonctionnelle dans la sarcoidose pulmonaire ou maladie de Besnier-Boeck-Schaumann [Respiration function tests in pulmonary sarcoidosis or Besnier-Boeck-Schaumann disease]. *J. Fr. Med. Chir. Thorac.* 1954; 8(1):53–56 [Undetermined Language]. PMID: 13174752.

34. Glander R. Zur Frage des Morbus Besnier-Boeck-Schaumann im Kindesalter [Besnier-Boeck-Schaumann disease in children]. *Monatsschr. Kinderheilkd.* (1902). 1954; 102(5):267–274 [Undetermined Language]. PMID: 13185219.

35. Löfgren S. Etiologi och patogenes vid erythema nodosum och erythema induratum [Etiology and pathogenesis of erythema nodosum and erythema induratum]. *Nord. Med.* 1951; 46(28):1069–1072 [Undetermined Language]. PMID: 14863684.

36. Löfgren S Primary pulmonary sarcoidosis. I. Early signs and symptoms. *Acta Med. Scand.* 1953; 145(6):424–431. PMID: 13079656.

37. Löfgren S. Primary pulmonary sarcoidosis. II. Clinical course and prognosis. *Acta Med. Scand.* 1953; 145(6):465–474. PMID: 13079661.

38. Löfgren S. Morbus Besnier-Boeck-Schaumann (sarcoidosis); klinik [Morbus Besnier-Boeck-Schaumann (sarcoidosis); clinic]. *Nord. Med.* 1954; 52(29):976–981 [in Swedish]. PMID: 13194176.

39. Löfgren S. Das Bilaterale Hiluslymphdrüsensyndrom (BHL) als Anfangsstadium der Sarkoidose [The bilateral hilus lymph node syndrome as the initial stage of sarcoidosis]. *Beitr. Klin. Tuberk. Spezif. Tuberkuloseforsch.* 1955; 114(1-2):75–86 [in German]. PMID: 13260104.

40. Löfgren S. Diagnosis and incidence of sarcoidosis. *Br. J. Tuberc. Dis. Chest.* 1957; 51(1):8–13. [https://doi.org/10.1016/s0366-0869\(57\)80050-1](https://doi.org/10.1016/s0366-0869(57)80050-1). PMID: 13396228.

41. Löfgren S. The concept of sarcoidosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1961; 84(5 Pt2):17–19. <https://doi.org/10.1164/arrd.1961.84.5P2.17>. PMID: 14466276.

42. Löfgren S. Concepts of sarcoidosis. *Acta Med. Scand. Suppl.* 1964; 425:3–6. <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1964.tb05684.x>. PMID: 5884515.

43. Heerfordt, C.F. [Über eine „Febris uveo-parotidea subchronica“, an der Glandula parotis und der Uvea des Auges lokalisiert und häufig mit Paresen cerebrosponaler Nerven kompliziert]. *Graefes Archiv für Ophthalmologie* 1909; 70:254–273 [in German]. <https://doi.org/10.1007/BF02008817>

44. Harrel G., Fisher S. Blood chemical changes in Boeck's sarcoid with particular reference to protein, calcium and phosphatase values. *J. Clin. Invest.* 1939; 18(6):687–693. doi: 10.1172/JC1101084. PMID: 16694702; PMCID: PMC434916.

45. Adamovich V.N., Sycheva M.G. [Differential diagnosis of cavitary forms of sarcoidosis. In: Differential diagnosis of sarcoidosis and pulmonary tuberculosis]. Moscow; 1988: 23–27 (in Russian).

46. Wurm K., Reindell H., Heilmeyer L. Der Lungenboeck im Röntgenbild. Stuttgart: Georg Thieme; 1958 (in German).

47. Supplement devoted to the 1st WASOG meeting. Estoril, Lisbon Coast, October 22th-24th, 1989. *Sarcoidosis* 1989; 6 (Suppl.1):1–128. PMID: 2623369.

48. 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. PMID: 10560120.

49. Vizeľ' A.A., editor. [Sarcoidosis: monograph]. Moscow: Atmosfera; 2010 (in Russian). ISBN: 978-5-902123-34-7

50. Raben A.S. [Sarcoidosis. Clinic, pathological anatomy, etiology, treatment]. Moscow: Meditsina; 1964 (in Russian).

51. Vizeľ' I.Yu. [Sarcoidosis in the Republic of Tatarstan (effectiveness of diagnosis and treatment, analysis of long-term results): abstract of DSc thesis]. Moscow; 2017 (in Russian).

52. Rabukhin A.E., Dobrokhotova M.N., Tonitrova N.S. [Sarcoidosis]. Moscow: Meditsina; 1975 (in Russian).
53. Daurov B.I. [Sarcoidosis]. Moscow: Overlay; 2006 (in Russian).
54. Khomenko A.G., Shvayger O., editors. [Sarcoidosis]. Moscow: Meditsina; 1982 (in Russian).
55. Alekso E.N., Vol'f S.B., Gel'berg I.S. [Sarcoidosis: a textbook for students and physicians]. Grodno; 2007 (in Russian). Available at: <http://www.grsmu.by/files/file/university/cafedry/ftiziatrii/files/mr/sarkoidoz.pdf>
56. Amosov V.I., Speranskaya A.A. [Radiation diagnosis of interstitial lung diseases]. St. Petersburg: ELBI-SPB; 2015 (in Russian). ISBN: 978-5-91322-092-9.
57. Borisov S.E., Solov'eva I.P., Evfim'evskiy V.P., Kupavtseva E.A., Bogorodskaya E.M. [Diagnosis and treatment of respiratory sarcoidosis (a manual for phthiatricians and pulmonologists)]. *Tuberkulez i bolezni legkih = Tuberculosis and Lung Diseases* 2003; 80(6):51–64 (in Russian).
58. Vizeľ A.A., Guryleva M.E. [Your diagnosis: sarcoidosis. Book for patients]. Moscow: GEOTAR-Media, 2002 (in Russian). ISBN: 5-9231-0064-0.
59. Putov N.V., editor. [Disseminated processes in the lungs]. Moscow: Meditsina; 1984 (in Russian).
60. Il'kovich M.M., Novikova L.N., Luchkevich V.S. [Pulmonary sarcoidosis]. St. Petersburg; 1996 (in Russian).
61. Il'kovich M.M., Kokosov A.N., editors. [Interstitial lung disease. Guide for doctors]. St. Petersburg: Nordmedizdat; 2005 (in Russian). ISBN: 5-98306-012-0.
62. Mukhin N.A., editor. [Interstitial lung disease]. Moscow: Litterra; 2007 (in Russian). ISBN: 978-5-98216-075-1.
63. Chuchalin A.G., editor. [Pulmonology: clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2011 (in Russian). ISBN: 978-5-9704-0752-3.
64. Chuchalin A.G., editor. [Pulmonology: a national guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009 (in Russian). ISBN 978-5-9704-1076-9.
65. Samtsov A.V., Il'kovich M.M., Potekaev N.S. [Sarcoidosis]. St. Petersburg: Nevskiy dialekt; 2001 (in Russian). ISBN: 5-7940-0082-1.
66. Khomenko A.G., Erokhin V.V., Filippov V.P., Ozerova L.V., Gergert V.Ya., Lovacheva O.V., Romanov V.V., Safonova S.G., Evgushchenko G.V. [Sarcoidosis as systemic granulomatosis]. Moscow: Meditsina; 1999 (in Russian).
67. Vizeľ A.A., editor. [Sarcoidosis: from hypothesis to practice]. Kazan: Fen; 2004 (in Russian). ISBN: 5-7544-0256-2.
68. Chuchalin A.G., editor. [Sarcoidosis: a teaching aid for postgraduate and additional professional students]. Kazan; 2010 (in Russian).
69. Suslina Z.A., Kistenev B.A., Maksimova M.Yu., Morgunov V.A. [Neurosarcoidosis]. Moscow: MEDpress-inform; 2009 (in Russian). ISBN: 5-98322-556-1.
70. Chuchalin A.G. Vizeľ A.A., Ilkovich M.M., Avdeev S.N., Amirov N.B., Baranova O.P., Borisov S.E., Vizeľ I.Yu., Lovacheva O.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 conciliate clinical recommendations (Part II. Diagnosis, treatment, prognosis)]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny = The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine* 2014; 7(5):73–81 (in Russian).
71. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Baranova O.P., Borisov S.E., Geppe N.A., Vizeľ A.A., Vizeľ I.Yu., Zaicev A.A., Kravchenko N.Y., Ilkovich M.M., Lovacheva O.V., Malakhov A.B., Malyavin A.G., Petrov D.V., Romanov V.V., Sivokozov I.V., Samsonova M.V., Solovieva I.P., Stepanyan I.E., Terpigorev S.A., Tyurin I.E., Frantsuzovich L.Y., Chernyaev A.L., Shmelev E.I., Shmeleva N.M. [Sarcoidosis: federal clinical guidelines for diagnosis and treatment]. *Pulmonologiya* 2022; 32(6):806–833 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-6-806-833>

Информация об авторах:

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

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

Author information:

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

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

Елена Александровна Игнатьева, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, аспирант лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: ignatyevalena6618@gmail.com

Elena A. Ignat'eva, MD, Roentgenologist of Department of X-Ray Diagnostics, Postgraduate Student of the Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: ignatyevalena6618@gmail.com

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

*Поступила 09.02.2023
Принята к печати 27.02.2023*

*Received February 09, 2023
Accepted February 27, 2023*



КОЛОСОВ
ВИКТОР
ПАВЛОВИЧ

**(к 70-летию со дня
рождения)**

23 марта 2023 года отметил свой 70-летний юбилей академик РАН Виктор Павлович Колосов, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, Заслуженный врач Российской Федерации, кавалер ордена Дружбы.

Выпускник Благовещенского государственного медицинского института (1976) В.П.Колосов, пройдя все ступени профессионального роста от врача и ассистента кафедры медицинского ВУЗа до профессора, руководителя крупного научного учреждения и действительного члена Российской академии наук, внес крупный вклад в развитие отечественной пульмонологии в результате своих многолетних фундаментальных и прикладных исследований сочетанного воздействия техногенных и климатогеографических факторов на дыхательную систему человека.

Первые его работы, посвященные изучению эффективности различных способов бронхоскопической коррекции хронического бронхита, стали краеугольным камнем дальнейших исследований по разработке системы раннего выявления респираторной патологии у пациентов первичного звена сельского здравоохранения. В это же время, на этиопатогенетическом уровне им была сформулирована концепция формирования и течения хронических неспецифических заболеваний легких у работников животноводства с позиции воздействия технологических факторов сельскохозяйственного производства и разработана комплексная технология профилактики и лечения болезней органов дыхания, широко внедренная в практическое здравоохранение. Глубокий анализ особенностей распростра-

ненности респираторной патологии в Дальневосточном регионе позволил В.П.Колосову установить закономерности влияния экологических и социальных факторов на эпидемиологию болезней органов дыхания. Виктор Павлович внес неоценимый вклад в разработку и внедрение специализированной пульмонологической помощи в сельской местности с низкой плотностью населения, совершенствование выездных ее форм, обеспечивших решение организационных вопросов диспансеризации и существенное повышение доступности пульмонологической помощи. Важным вкладом в практическое здравоохранение стали крупные исследования академика РАН В.П.Колосова по изучению эффективности масштабной комбинированной (противогриппозной и противопневмококковой) вакцинации населения Дальневосточного региона в условиях чрезвычайной ситуации – паводкового затопления обширных территорий в 2013 году.

Значительная часть исследований, проводимых под руководством В.П.Колосова, основывается на развитии идей клинического моделирования и прогнозирования течения болезней органов дыхания. Виктором Павловичем сформировано оригинальное научное направление в пульмонологии, связанное с системным анализом и моделированием экзогенных влияний на дыхательную систему человека, разработаны принципиально новые подходы к прогнозированию кардиореспираторных нарушений при болезнях органов дыхания.

Много внимания Виктор Павлович уделил фундаментальным исследованиям феномена гиперреактивности дыхательных путей, опосредующей негативное

влияние климатических и техногенных факторов на дыхательную систему. В результате получены новые данные о молекулярных механизмах повреждающего действия холода на дыхательную систему, роли гиперреактивности дыхательных путей в генезе бронхиальной обструкции, ремоделирования, дыхательной недостаточности, легочной артериальной гипертензии и легочного сердца.

В последнее время В.П.Колосов возглавляет работу по изучению динамики заболеваемости и смертности населения в ходе пандемии новой коронавирусной инфекции на территории Дальневосточного федерального округа. Создаваемая информационная база имеет большое значение для государственного статистического мониторинга и эпидемиологического скрининга, необходимого для принятия научно обоснованных управленческих решений в системе охраны здоровья населения.

Список трудов В.П.Колосова насчитывает свыше 500 публикаций, включая 23 монографии. Мировая новизна его научных достижений подтверждена 70 патентами Российской Федерации на изобретения, эффективно используемые в клинической практике.

2005 год ознаменовал важную веху в жизни Виктора Павловича. В этом году он был избран директором Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания (ДНЦ ФПД). Придя на смену своему учителю, основателю и первому директору академику РАН М.Т.Луценко, В.П.Колосов сумел организовать эффективную работу коллектива, благодаря чему ДНЦ ФПД существенно укрепил свои позиции в сфере науки и здравоохранения в качестве крупнейшего научно-медицинского учреждения в регионе. Следствием этого стало включение учреждения в Национальный реестр «Ведущие научные организации России» (свидетельство №10050 от 7.05.2013 г.), а в результате экспертизы Министерства науки и высшего образования РФ ДНЦ ФПД присвоена 1 квалификационная категория, что позволило активно включиться в реализацию Национального проекта «Наука и университеты». В этот период ДНЦ ФПД удалось не только сохранить традиционные научные направления, но и расширить рамки исследований в области молекулярно-генетического анализа.

Одним из несомненных достижений В.П.Колосова как директора стал вывод Центра в международное поле: были установлены связи с университетами и научными организациями Китая. Среди осуществляемых проектов – коллективные публикации, международные съезды и конференции, совместные научные исследования, поддержанные грантами Российского фонда фундаментальных исследований и Государственного фонда естественных наук Китая.

Значительный авторитет и накопленные знания в области пульмонологии и патологической физиологии позволили Виктору Павловичу в 2017 году стать председателем объединенного диссертационного совета по

защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук 99.0.062.02, открытого на базе ДНЦ ФПД и Амурской ГМА Минздрава России.

Являясь крупным учёным и хорошо понимая важность и ценность непосредственного научного общения, В.П. Колосов сумел не только сохранить действующие всероссийские и международные дискуссионные площадки (Съезд врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока, «Молодые ученые – науке»), но и выступил организатором новых, которые, в свою очередь, тоже стали традиционными (Международная научная конференция «Системный анализ в медицине»).

В.П.Колосов плодотворно сочетает исследовательскую работу с преподавательской деятельностью на созданной по его инициативе кафедре пульмонологии при Амурской государственной медицинской академии на клинической базе ДНЦ ФПД.

Заложенные им научные идеи нашли свое отражение и развитие в диссертационных работах и научных трудах многочисленных учеников. Под его научным руководством защищено более 40 докторских и кандидатских диссертаций.

В.П.Колосов является главным редактором журнала «Бюллетень физиологии и патологии дыхания», который на протяжении многих лет остаётся авторитетной научной площадкой для обсуждения самых разнообразных проблем пульмонологии и патологической физиологии. Высокая репутация способствовала вхождению В.П.Колосова в состав редакционных советов и коллегий журналов «Информатика и системы управления», «Дальневосточный медицинский журнал», «Тихоокеанский медицинский журнал», «Амурский медицинский журнал».

Оставаясь научным руководителем ДНЦ ФПД (2019 г.), В.П.Колосов продолжает вести большую работу по координации научных исследований в Дальневосточном федеральном округе как заместитель председателя Объединённого учёного совета ДВО РАН по медицинским и физиологическим наукам. Он является членом Президиума Дальневосточного отделения РАН, членом Бюро Отделения медицинских наук РАН, сопредседателем научной секции Российского респираторного общества.

Виктора Павловича отличают истинный патриотизм и чувство гражданского долга, неумная творческая энергия, доброжелательность и искреннее стремление помочь каждому, кто нуждается в поддержке. Академик РАН В.П. Колосов пользуется заслуженным авторитетом и уважением коллег, ученых и врачей. Его заслуги перед отечественной наукой и здравоохранением отмечены «Орденом Дружбы» (2022), почетными званиями «Заслуженный врач Российской Федерации» (2004), «Заслуженный деятель науки Российской Федерации» (2011), медалью «За заслуги перед городом Благовещенском» (2021).

Администрация и коллектив Дальневосточного научного центра физиологии и патологии, коллеги и друзья сердечно поздравляют Виктора Павловича с юбилеем и желают ему творческого долголетия, крепкого здоровья и новых достижений.

Редакция журнала «Бюллетень физиологии и патологии дыхания» искренне присоединяется к этим поздравлениям.

Подписано к печати 27.03.2023. Дата выхода из печати 31.03.2023. Дата выхода в свет: 31.03.2023. Сверстано в ДНЦ ФПД, отпечатано в типографии ООО "Издательско-полиграфический комплекс ОДЕОН", г. Благовещенск, ул. Вокзальная, 75. Формат 60x84 1/8. Усл. печ. л. 18,0. 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.