

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ**

**«ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР  
ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ»**

**БЮЛЛЕТЕНЬ**

**ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ  
ДЫХАНИЯ**

*Выпуск 92  
посвящается 300-летию Российской академии наук*

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**  
академик РАН В.П.Колосов

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:**

И.А.Андреевская, д-р биол. наук  
Т.А.Гвозденко, д-р мед. наук  
И.В.Довжикова, д-р биол. наук /отв. секретарь/  
Н.А.Ишутина, д-р биол. наук  
Д.Е.Наумов, канд. мед наук  
Ю.М.Перельман, член-корр. РАН, д-р мед. наук,  
проф. /зам. редактора/  
А.Г.Приходько, д-р мед. наук

Благовещенск 2024

## **Редакционный совет**

С.Н.Авдеев, академик РАН, д-р мед. наук, проф. (г. Москва)  
3.Р.Айсанов, д-р мед. наук, проф. (г. Москва)  
М.В.Антонюк, д-р мед. наук, проф. (г. Владивосток)  
А.А.Визель, д-р мед. наук, проф. (г. Казань)  
Б.И.Гельцер, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф. (г. Владивосток)  
И.В.Демко, д-р мед. наук, проф. (г. Красноярск)  
Г.П.Евсеева, д-р мед. наук (г. Хабаровск)  
К.В.Жмеренецкий, член-корр. РАН, д-р мед. наук, доц. (г. Хабаровск)  
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)  
С.П.Крыжановский, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф. (г. Владивосток)  
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)  
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)  
Н.Н.Цыбиков, д-р мед. наук, проф. (г. Чита)  
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](mailto:bulleten.fpd@mail.ru); [dncfpd@dncfpd.ru](mailto: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 (ВИНТИ РАН, Российской 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 92*

*commemorating Russian Academy of Sciences 300th anniversary*

**CHIEF EDITOR**

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

**ASSOCIATED EDITORS:**

I.A.Andrievskaya, PhD, DSc  
T.A.Gvozdenko, MD, PhD, DSc  
I.V.Dovzhikova, PhD, DSc /Executive Editor/  
N.A.Ishutina, PhD, DSc  
D.E.Naumov, MD, PhD  
J.M.Perelman, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding  
member of RAS /Assistant Chief Editor/  
A.G.Prikhodko, MD, PhD, DSc

---

Blagoveschensk 2024

## **Editorial Board**

S.N.Avdeev, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of RAS (*Moscow, Russian Federation*)

Z.R.Aisanov, MD, PhD, DSc, Professor (*Moscow, Russian Federation*)

M.V.Antryuk, MD, PhD, DSc, Professor (*Vladivostok, Russian Federation*)

A.A.Vizel, MD, PhD, DSc, Professor (*Kazan, Russian Federation*)

B.I.Geltser, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding member of RAS  
(*Vladivostok, Russian Federation*)

I.V.Demko, MD, PhD, DSc, Professor (*Krasnoyarsk, Russian Federation*)

G.P.Evseeva, MD, PhD, DSc (*Khabarovsk, Russian Federation*)

K.V.Zhmerenetsky, MD, PhD, DSc, Docent, Corresponding member of RAS  
(*Khabarovsk, 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*)

S.P.Kryzhanovsky, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding member of RAS  
(*Vladivostok, 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*)

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*)

N.N.Tsybikov, MD, PhD, DSc, Professor (*Chita, 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](mailto:bulleten.fpd@mail.ru); [dncfpd@dncfpd.ru](mailto:dncfpd@dncfpd.ru)

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

## **СОДЕРЖАНИЕ**

### **ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Д.Е.Наумов, Д.А.Гассан, О.О.Котова, Е.Г.Шелудько, Е.Ю.Афанасьевна, И.Ю.Сугайло, Я.Г.Горчакова. Взаимосвязь полиморфизмов генов <i>TAS2R3</i> , <i>TAS2R4</i> и <i>TAS2R5</i> с предрасположенностью к бронхиальной астме.....	8
А.Б.Пирогов, А.Г.Приходько, Н.А.Пирогова, Ю.М.Перельман. Молекулярно-клеточные реакции дыхательных путей на холодовой стимул при неаллергической бронхиальной астме.....	18
А.В.Мелехов, В.И.Светлаков, С.А.Бедрицкий, И.Г.Никитин. Взаимосвязь одышки с показателями функции дыхания после коронавирусной пневмонии.....	29
Д.А.Гассан, Д.Е.Наумов, И.Ю.Сугайло, О.О.Котова, Я.Г.Горчакова, Е.Г.Шелудько. Оценка степени повреждения ДНК в лейкоцитах больных хронической обструктивной болезнью легких.....	40
Т.О.Бурдиенко, Е.В.Фефелова, К.Г.Шаповалов, П.П.Терешков, Н.Н.Цыбиков. Лейкоцитарно-тромбцитарные коагрегаты в патогенезе дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19 с различной степенью кислородной поддержки.....	47
О.Л.Кутепова, И.А.Андреевская. Показатели красной крови и особенности морфологии эритроцитов у беременных с различным течением COVID-19 в третьем триместре беременности.....	54
Н.А.Ишутина, И.В.Довжикова, Н.Н.Дорофиенко. Роль интерлейкина 1 $\beta$ и простагландина Е2 в невынашивании беременности ранних сроков при цитомегаловирусной инфекции.....	63

## **CONTENTS**

### **ORIGINAL RESEARCH**

D.E.Naumov, D.A.Gassan, O.O.Kotova, E.G.Sheludko, E.Yu. Afanas'eva, I.Yu.Sugaylo, Y.G.Gorchakova. Association of <i>TAS2R3</i> , <i>TAS2R4</i> and <i>TAS2R5</i> gene polymorphism with predisposition to asthma	
A.B.Pirogov, A.G.Prikhodko, N.A.Pirogova, J.M.Perelman. Molecular cellular reactions of the respiratory tract to cold stimulus in non-allergic bronchial asthma	
A.V.Melekhov, V.I.Svetlakov, S.A.Bedritsky, I.G.Nikitin. Relationship between dyspnea and respiratory function indicators after coronavirus pneumonia	
D.A.Gassan, D.E.Naumov, I.Yu.Sugaylo, O.O.Kotova, Y.G.Gorchakova, E.G.Sheludko. Assessment of the degree of DNA damage in leukocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease	
T.O.Burdenko, E.V.Fefelova, K.G.Shapovalov, P.P.Tereshkov, N.N.Tsibikov. Leukocyte-platelet aggregates in the pathogenesis of respiratory failure in patients with COVID-19 with varying degrees of oxygen support	
O.L.Kutepova, I.A.Andrievskaya. Red blood cell indices and erythrocyte morphology features in pregnant women with varying courses of COVID-19 during the third trimester of pregnancy	
N.A.Ishutina, I.V.Dovzhikova, N.N.Dorofienko. The role of interleukin 1 $\beta$ and prostaglandin E2 in early pregnancy miscarriage associated with cytomegalovirus infection	

<i>З.Р.Махкамова, Т.Н.Голубова, О.А.Подгайная.</i> Сравнительный анализ эпидемиологической ситуации и эф- фективности работы фтизиатрической службы в Республике Крым и Россий- ской Федерации.....	69	<i>Z.R.Makhkamova, T.N.Golubova, O.A.Podgaynaya.</i> Comparative analysis of the epidemiological situation and the efficiency of the phthisiatric service in the Republic of Crimea and the Russian Federation	
<i>О.В.Смирнова, Н.С.Гончарова.</i> Влияние по- казателей системы «перекисное окис- ление липидов-антиоксидантная защита» на качество жизни больных хроническим ринитом разных феноти- пов.....	77	<i>O.V.Smirnova, N.S.Goncharova.</i> The impact of the lipid peroxidation-antioxidant defense system indicators on the quality of life of patients with chronic rhinitis of different phenotypes	
<i>А.А.Пан, И.В.Заикова-Хелимская, С.А.Алексеенко.</i> Клиническое значение и возможности коррекции гипераммо- ниемии у больных с фибрилляцией предсердий.....	85	<i>A.A.Pan, I.V.Zaikova-Khelimskaia, S.A.Alekseenko.</i> Clinical significance and possibilities for correction of hyperammonemia in patients with atrial fibrillation	
<b>НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ</b>			
<i>Ю.А.Ковалева, А.С.Нечайкин, С.В.Абрамова, М.В.Лабзина.</i> Негеста- ционная форма хориокарциномы яич- ника (клинический случай).....	93	<i>Y.A.Kovaleva, A.S.Nechaykin, S.V.Abramova, M.V.Labzina.</i> Non-gestational ovarian choriocarcinoma (a clinical case)	
<b>ОБМЕН ОПЫТОМ</b>			
<i>А.В.Ленинин, А.В.Ильин, Е.А.Игнатьева, Ю.М.Перельман.</i> Идиопатическая мультицентрическая болезнь Кастле- мана. Особенности лучевой визуализа- ции с постпроцессингом. Демонстрация собственного наблюде- ния.....	100	<i>A.V.Lenshin, A.V.Ilyin, E.A.Ignatieva, J.M.Perelman.</i> Idiopathic multicentric Castleman's disease. Features of radiological imaging with postprocessing. Presentation of own observation	
<i>В.В.Войцеховский, Т.В.Есенина, К.М.Мишикурова, Е.А.Филатова, Н.А.Федорова, А.А.Синюк, М.В.Саяпина, Д.М.Касумова, И.Ю.Русаловская, А.Р.Рагбарова.</i> Тера- пия пациентов с хроническим лимфо- лейкозом в период пандемии COVID-19.....	107	<i>V.V.Voitsekhovsky, T.V.Yesenina, K.M.Mishkurova, E.A.Filatova, N.A.Fedorova, A.A.Sinyuk, M.V.Sayapina, D.M.Kasumova, I.Yu.Rusalovskaya, A.R.Ragbarova.</i> Therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia during the COVID-19 pandemic	
<b>SELECTED REPORTS</b>			
<b>EXPERIENCE EXCHANGE</b>			

**ОБЗОРЫ****REVIEWS**

- C.B.Супрун, O.C.Кудряшова, E.H.Супрун,  
E.Б.Наговицына, Г.П.Евсеева,  
O.A.Лебедко.* Анализ распространен-  
ности генов системы детоксикации  
(GSTM1, GSTT1) с учетом этнической  
принадлежности и экологических осо-  
бенностей региона проживания..... 117

- I.A.Андреевская, Е.М.Устинов, Д.А.Гассан.*  
Роль Толл-подобных рецепторов и их  
мутаций в патогенезе цитомегалови-  
русной инфекции..... 134

- M.B.Савич, И.В.Демко, Е.А.Собко,  
P.V.Хомченков.* Потенциальные мар-  
керы для диагностики сердечной недо-  
статочности у пациентов с  
бронхиальной астмой..... 143

**ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ****ANNIVERSARIES**

- Татьяна Павловна Новгородцева. К 75-  
летию со дня рождения..... 153

- S.V.Suprun, O.S.Kudryashova, E.N.Suprun,  
G.P.Evseeva, O.A.Lebed'ko.* Analysis of the  
prevalence of detoxification system genes  
(GSTM1, GSTT1) with regard to ethnicity  
and environmental characteristics of the  
region of residence

- I.A.Andrievskaya, E.M.Ustinov, D.A.Gassan.*  
The role of Toll-like receptor polymorphism  
in pathogenesis of cytomegalovirus  
infection

- M.B.Savich, I.VDemko, E.A.Sobko,  
R.VKhomchenkov.* Potential markers for the  
diagnosis of heart failure in patients with  
asthma

- Tatiana P. Novgorodtseva. To the 75<sup>th</sup> birthday

УДК 616.248:575.174.015.3:577.25

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-8-17

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ *TAS2R3*, *TAS2R4* И *TAS2R5* С ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ К БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

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

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

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Известно, что рецепторы горького вкуса (TAS2R) экспрессированы на многих клетках респираторной системы, а их активация сопровождается широким спектром эффектов, потенциально полезных для терапии бронхиальной астмы (БА). **Цель.** Оценить влияние полиморфизмов генов *TAS2R3*, *TAS2R4* и *TAS2R5* на формирование БА, показатели вентиляционной функции легких и контроль заболевания. **Материалы и методы.** В исследование было включено 240 больных БА различной тяжести (возраст 43,9±1,03 года, 44,5% мужчин) и 90 здоровых добровольцев (контрольная группа, возраст 38,0±1,09 лет, 50% мужчин). Функцию внешнего дыхания оценивали методом стандартной спирометрии, контроль заболевания определяли с помощью вопросника АСТ. В результате предварительного отбора по частоте минорного аллеля, прогнозирования функциональной значимости и оценки неравновесия по сцеплению, полиморфизм *TAS2R4 rs33920115* был определен в качестве репрезентативного варианта для группы полиморфизмов *TAS2R3*, *TAS2R4* и *TAS2R5*. Генотипирование выполняли методом ПЦР с анализом плавления ампликонов в высоком разрешении. **Результаты.** Полиморфизм *rs33920115* был значимо ассоциирован с БА в кодоминантной ( $p=0,01$ ), доминантной ( $p=0,006$ ), рецессивной ( $p=0,03$ ), лог-аддитивной ( $p=0,003$ ) и мультиплективной ( $p=0,003$ ) моделях наследования. Носительство генотипа AA чаще отмечалось среди больных БА (29,2% против 17,8% в контрольной группе), тогда как гомозиготы GG были чаще представлены в группе контроля (33,3% против 19,2%). Эффект оставался значимым после коррекции на пол и возраст (ОШ 1,8; 95%ДИ (1,26-2,61),  $p=0,001$  для лог-аддитивной модели). Мы не обнаружили влияния *rs33920115* на вентиляционную функцию легких и контроль БА. **Заключение.** Полиморфизм *TAS2R4 rs33920115* и связанные с ним вариации генов *TAS2R3* и *TAS2R5* могут влиять на предрасположенность к развитию БА, вероятно, за счет изменения экспрессии соответствующих рецепторов.

*Ключевые слова:* бронхиальная астма, функция внешнего дыхания, *TAS2R3*, *TAS2R4*, *TAS2R5*, генетический полиморфизм.

## ASSOCIATION OF *TAS2R3*, *TAS2R4* AND *TAS2R5* GENE POLYMORPHISMS WITH PREDISPOSITION TO ASTHMA

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

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

**SUMMARY. Introduction.** It is known that bitter taste receptors (TAS2R) are expressed on many cells of the respiratory system and their activation is accompanied by a wide range of potentially beneficial effects for the treatment of asthma. **Aim.** To evaluate the influence of *TAS2R3*, *TAS2R4* and *TAS2R5* polymorphisms on the development of asthma, parameters of lung function and control of the disease. **Materials and methods.** The study enrolled 240 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., Гассан Д.А., Котова О.О., Шелудько Е.Г., Афанасьев Е.Ю., Сугайло И.Ю., Горчакова Я.Г. Взаимосвязь полиморфизмов генов *TAS2R3*, *TAS2R4* и *TAS2R5* с предрасположенностью к бронхиальной астме // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.92. С.8–17. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-8-17

### For citation:

Naumov D.E., Gassan D.A., Kotova O.O., Sheludko E.G., Afanasyeva E.Yu., Sugaylo I.Yu., Gorchakova Y.G. Association of *TAS2R3*, *TAS2R4* and *TAS2R5* gene polymorphism with predisposition to asthma. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhanija* = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration 2024; (92):8–17 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-8-17

asthma of varying severity (mean age  $43.9 \pm 1.03$  years, 44.5% males) and 90 healthy volunteers (control group, mean age  $38.0 \pm 1.09$  years, 50% males). Lung function was assessed using standard spirometry, the disease control was determined by ACT questionnaire. Preliminary screening by minor allele frequency, prediction of functional significance and assessment of linkage disequilibrium allowed us to select *TAS2R4* rs33920115 as a representative variant for the group of *TAS2R3*, *TAS2R4* and *TAS2R5* polymorphisms. Genotyping was performed by PCR with high-resolution melting analysis. **Results.** rs33920115 polymorphism was significantly associated with asthma in codominant ( $p=0.01$ ), dominant ( $p=0.006$ ), recessive ( $p=0.03$ ), log-additive ( $p=0.003$ ) and multiplicative ( $p=0.003$ ) genetic models. Carriage of the AA genotype was more often observed among patients with asthma (29.2% vs. 17.8%) while the GG homozygotes were prevalent in the control group (33.3% vs. 19.2%). The effect remained significant after adjustment for sex and age (OR 1.8; 95%CI (1.26-2.61),  $p=0.001$  for log-additive model). We found no effect of rs33920115 on lung function and asthma control. **Conclusion.** *TAS2R4* rs33920115 polymorphism and associated variations in *TAS2R3* and *TAS2R5* genes may influence the predisposition to asthma development, probably due to changes in the expression of the corresponding receptors.

*Key words:* asthma, lung function, *TAS2R3*, *TAS2R4*, *TAS2R5*, genetic polymorphism.

Бронхиальная астма (БА) – респираторное заболевание, заключающееся в развитии хронического воспаления и гиперактивности дыхательных путей, что в типичном случае приводит к возникновению прходящих эпизодов бронхиальной обструкции. Несмотря на довольно высокую распространенность (более 350 млн больных в мире) [1] и нарастающий тренд заболеваемости (около 15% с 1990 года) [2], широкое использование ингаляционных глюкокортикоидов, а также длительно- и короткодействующих бронхолитиков позволило добиться заметного снижения времени заболевания в аспекте показателей нетрудоспособности и смертности населения [2]. Тем не менее, несмотря на высокий профиль безопасности и эффективность применяемой терапии, не всем больным удается достичь контроля симптомов заболевания. По некоторым данным, контролируемое течение БА отмечается лишь у 70% пациентов, при этом увеличение дозировок лекарственных препаратов и их комбинирование не приводят к увеличению доли лиц с контролируемым течением заболевания. Напротив, среди пациентов, находящихся на более высоких ступенях терапии согласно руководству GINA, частота контролируемой БА меньше [3]. Данное обстоятельство отчасти может быть обусловлено фенотипической и эндотипической гетерогенностью БА, из-за чего в ряде случаев эффективность глюкокортикоидов и  $\beta_2$ -адреномиметиков в сдерживании патологических процессов, протекающих в респираторном тракте, оказывается ограниченной. Клинически подобные случаи заболевания, трудно поддающиеся лечению, часто классифицируют в отдельный фенотип БА, распространность которого может достигать 17% [4]. Проблема трудно-контролируемой и тяжелой БА не остается без внимания – ведется непрерывная разработка новых фармакологических препаратов, способных послужить альтернативой или эффективно дополнить существующие подходы к лекарственной терапии. Например, в последнее время нашли успешное применение моноклональные антитела, блокирующие сигналинг IgE, интерлейкина (IL)-4, IL-5 или IL-13, однако использование данных препаратов ассоциировано с высокими

финансовыми затратами и оправдано лишь у больных с аллергическим типом воспаления, при котором роль перечисленных цитокинов существенна [5].

В качестве относительно новых потенциальных терапевтических мишней при БА могут рассматриваться рецепторы горького вкуса (TAS2R) с экстраоральной локализацией. В респираторном тракте многие представители данного семейства рецепторов широко экспрессированы на эпителиальных и гладкомышечных клетках, а также различных лейкоцитах. Интерес к TAS2R при респираторной патологии исходно был обусловлен открытием их бронходилатирующего эффекта [6], однако позже было обнаружено, что активация данных рецепторов в экспериментальной модели БА также сопровождается купированием воспаления, бронхиальной гиперактивности и уменьшением признаков ремоделирования дыхательных путей [7]. Несмотря на это, исследования эффектов вариабельности в нуклеотидной последовательности генов *TAS2R* на развитие и течение заболевания остаются единичными. Единственное исследование полиморфизмов генов *TAS2R10* и *TAS2R14* позволило установить их влияние на обратимость бронхиальной обструкции и контроль БА [8].

Наше внимание привлек кластер, состоящий из близко расположенных генов *TAS2R3*, *TAS2R4* и *TAS2R5* на 7 хромосоме, поскольку известно, что *TAS2R5* способен опосредовать релаксацию гладкой мускулатуры бронхов, а его экспрессия на лейкоцитах периферической крови обратно коррелирует с бронхиальной проходимостью у больных БА [9, 10]. Целью работы было оценить влияние полиморфизмов генов *TAS2R3*, *TAS2R4* и *TAS2R5* на формирование БА, показатели вентиляционной функции легких и контроль заболевания.

#### 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 Министерства здравоохранения Российской Федерации №200н от 01.04.2016. Все лица подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом, одобренным локальным комитетом по биомедицинской этике.

В исследование было включено 240 больных БА различной тяжести (основная группа) и 90 здоровых добровольцев (контрольная группа), проживающих в южных районах Амурской области Российской Федерации. Больные БА были несколько старше, чем лица группы контроля ( $43,9 \pm 1,03$  против  $38,0 \pm 1,09$ ,  $p=0,001$ ), при этом половой состав групп значимо не отличался (мужчины 44,5% против 50,0% в основной и контрольной группах, соответственно,  $p=0,38$ ). Помимо большинства обследованных никогда не курили (82,5% против 86,7% в основной и контрольной группах, соответственно,  $p=0,36$ ). В основной группе преобладали больные с легкой персистирующей БА (39,6%), а также лица, которым диагноз был выставлен впервые (25,8%).

С целью определения контроля БА использовали вопросник Asthma Control Test, согласно проведенной оценке большинство пациентов (71,8%) имели неконтролируемое течение заболевания. Показатели функции внешнего дыхания измеряли методом спирометрии форсированного выдоха на аппарате Easy on-PC (nddMedizintechnik AG, Швейцария), обратимость бронхиальной обструкции выявляли в ходе теста с бронхолитиком (салбутамол 400 мкг). Измеренный показатель объема форсированного выдоха за 1 сек. (ОФВ<sub>1</sub>) составлял 83,0 (71,0-97,0)%, индекса Тиффно (ИТ) – 78,3 (68,0-88,0)%, в 41,9% случаев была обнаружена положительная реакция на бронхолитик.

Проанализировав информацию в базе данных одноклеточных полиморфизмов NCBI dbSNP, мы идентифицировали полиморфизмы, частота минорного аллеля для которых среди европеоидов согласно данным проекта «1000 геномов» составляла 0,05 и более. В результате было предварительно отобрано 2 полиморфизма гена *TAS2R3*, 16 – *TAS2R4* и 3 – *TAS2R5*. Биоинформатический анализ функциональной значимости, проведенный с использованием онлайн сервисов RegulomeDB [11], Ensembl Variant Effect Predictor [12] и SNPInfo [13] позволил выявить, что все полиморфизмы 5'-нетранслируемых регионов, кроме rs61582517, обладают потенциально высоким влиянием на экспрессию соответствующих генов, миссенс полиморфизмы, влекущие за собой аминокислотные замены, по всей видимости, не влияют на функцию рецепторов, а полиморфизмы 3'-нетранслируемых участков не оказывают эффекта на связывание с микро-РНК, и, таким образом, не изменяют стабильности транскриптов (табл. 1).

Анализ неравновесия по сцеплению, выполненный с помощью онлайн сервиса NCBI LDlink [14], показал, что все полиморфизмы, кроме rs147640196 и rs74491248 находятся в полностью сцепленном состоянии. Необходимо заметить, что по техническим причинам анализ состояния неравновесия по сцеплению для rs61582517, rs3840580, rs35615465 и rs201951062 провести не удалось. Полученные значения  $r^2$  для сцепленных полиморфизмов составляли 0,98-1,0 (рис. 1). Благодаря столь высокому уровню корреляции, зная генотип по одному из полиморфизмов можно практически безошибочно определить генотипы для всех остальных. Учитывая данный факт, для дальнейшей работы был выбран единственный полиморфизм – *TAS2R4* rs33920115.

ДНК выделяли из периферической венозной крови коммерческими наборами «ДНК-Экстрап-1» (ЗАО «Синтол», Россия). Полиморфизм генотипировали методом ПЦР с анализом плавления ампликонов в высоком разрешении (HRM-анализ) на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad, США). Реакционная смесь включала: ДНК – матрица 50 нг, 1x ПЦР-буфер с интеркалирующим красителем EvaGreen, MgCl<sub>2</sub> – 2,5 mM, dNTP – 0,25 mM, праймеры: прямой 5'-CCCTCTTCTGGACCTGATTATTAT-3' и обратный 5'-GGATGCAGCCACAGATGTTAC-3' в концентрации 0,2 мКМ, Hot Start Taq-полимераза, ингибиованная антителами – 1 ЕД, вода – до 10 мкл. Амплификацию проводили в режиме: предварительная денатурация – 96°C/1,5 мин., 40 циклов – денатурация 96°C/5 сек., отжиг/элонгация при 61°C/12 сек., финальная элонгация – 72°C/1 мин. Анализ плавления выполняли по протоколу: предварительная денатурация при 96°C/1 мин., гибридизация – 70°C/1 мин., плавление с градиентным повышением температуры от 70°C до 95°C с шагом 0,2°C. Анализ кривых плавления выполняли в программном обеспечении Precision Melt Analysis Software (Bio-Rad, США).

Статистические расчеты выполняли в программном пакете Statistica 12.0 (StatSoft, Inc., США). Все данные представлены в формате Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>) – медиана и межквартильный интервал. Оценку значимости межгрупповых различий для количественных переменных выполняли с помощью критерия t Стьюдента (для нормально распределенных переменных) либо рангового дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса и критерия U Манна-Уитни (для переменных, распределение которых отличалось от нормального). Оценку ассоциаций генотипов и аллелей с качественными признаками проводили с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона. Для тестирования ассоциаций в лог-аддитивной модели и коррекции на ковариаты использовали биномиальную логистическую регрессию. В качестве критического уровня значимости принимали значение 0,05.

Таблица 1

**Характеристика наиболее распространенных полиморфизмов генов *TAS2R3*, *TAS2R4* и *TAS2R5***

Ген	rsID	Нуклеотидная/аминокислотная замена	Участок	Функциональная значимость
<i>TAS2R3</i>	rs765007	g.141764114T>C	5'-нетранслируемый регион	RegulomeDB rank 1f
<i>TAS2R3</i>	rs2270009	g.141764965C>T (p.Gly269=)	кодирующий регион	синонимичный вариант
<i>TAS2R4</i>	rs33920115	g.141777387G>A	5'-нетранслируемый регион	RegulomeDB rank 1f
<i>TAS2R4</i>	rs61582517	g.141777799_141777806dup	5'-нетранслируемый регион	RegulomeDB rank 7
<i>TAS2R4</i>	rs2233998	g.141778508T>C (p.Phe7Ser)	кодирующий регион	SIFT: tolerated PolyPhen: benign
<i>TAS2R4</i>	rs2234001	g.141778774G>C (p.Val96Leu)	кодирующий регион	SIFT: tolerated PolyPhen: benign
<i>TAS2R4</i>	rs2234002	g.141779000G>A (p.Ser171Asn)	кодирующий регион	SIFT: tolerated PolyPhen: benign
<i>TAS2R4</i>	rs3840580	g.141779554dup	3'-нетранслируемый регион	-
<i>TAS2R4</i>	rs57641758	g.141779930A>G	3'-нетранслируемый регион	-
<i>TAS2R4</i>	rs35127278	g.141780293G>T	3'-нетранслируемый регион	-
<i>TAS2R4</i>	rs2214838	g.141780413A>G	3'-нетранслируемый регион	-
<i>TAS2R4</i>	rs2190243	g.141780676C>G	3'-нетранслируемый регион	-
<i>TAS2R4</i>	rs2190244	g.141780772A>G	3'-нетранслируемый регион	-
<i>TAS2R4</i>	rs17464086	g.141781136G>A	3'-нетранслируемый регион	-
<i>TAS2R4</i>	rs35615465	g.141781583_141781584dup	3'-нетранслируемый регион	-
<i>TAS2R4</i>	rs147640196	g.141781734T>A	3'-фланкирующий регион	-
<i>TAS2R4</i>	rs201951062	g.141781800TCCA[4]	3'-фланкирующий регион	-
<i>TAS2R4</i>	rs74491248	g.141781815A>C	3'-фланкирующий регион	-
<i>TAS2R5</i>	rs2234007	g.141790111G>A	3'-фланкирующий регион	RegulomeDB rank 1f
<i>TAS2R5</i>	rs2234012	g.141790307A>G	5'-нетранслируемый регион	RegulomeDB rank 1f
<i>TAS2R5</i>	rs2227264	g.141790438G>T (p.Ser26Ile)	кодирующий регион	SIFT: tolerated PolyPhen: benign

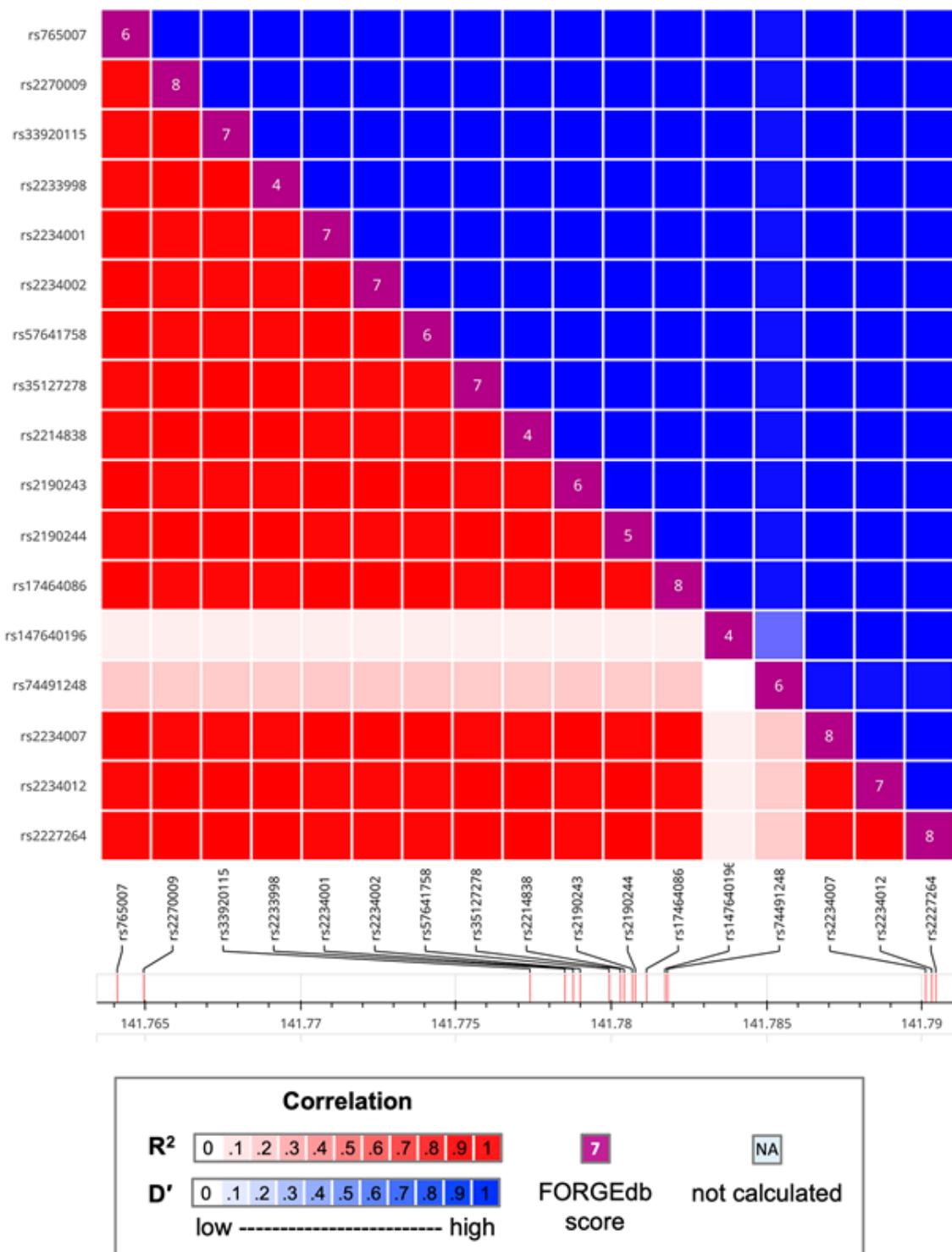


Рис. 1. Термомаппинг, демонстрирующий неравновесие по сцеплению между отобранными полиморфизмами генов TAS2R3, TAS2R4, TAS2R5.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Частоты генотипов для rs33920115 находились в равновесии Харди-Вайнберга, как в общей выборке, так и в исследуемых группах. Носительство генотипа AA чаще встречалось среди больных БА, тогда как генотип GG чаще обнаруживался в контрольной группе. Ассоциация была значимой в кодоминантной ( $p=0,01$ ),

доминантной ( $p=0,006$ ), лог-аддитивной ( $p=0,003$ ), рецессивной ( $p=0,03$ ) и мультиплексной ( $p=0,003$ ) моделях наследования (табл. 2). Коррекция на показатели пола и возраста не приводила к снижению значимости найденных ассоциаций (ОШ 2,3; 95%ДИ (1,30-3,98),  $p=0,004$  для доминантной модели; ОШ 1,8; 95%ДИ (1,26-2,61),  $p=0,001$  для лог-аддитивной модели).

Таблица 2

Частоты генотипов и аллелей по полиморфизму rs33920115 в исследуемых группах

Модель наследования	Генотипы и аллели	Больные БА, n (%)	Контрольная группа, n (%)	Значимость различий (p)
Кодоминантная	AA	70 (29,2)	16 (17,8)	0,01
	AG	124 (51,6)	44 (48,9)	
	GG	46 (19,2)	30 (33,3)	
Доминантная	AA+AG	194 (80,8)	60 (66,7)	0,006
	GG	46 (19,2)	30 (33,3)	
Рецессивная	AA	70 (29,2)	16 (17,8)	0,03
	AG+GG	170 (70,8)	74 (82,2)	
Мультиплективная	A	264 (55,0)	76 (42,2)	0,003
	G	216 (45,0)	104 (57,8)	

Несмотря на взаимосвязь с БА, полиморфизм rs33920115 не оказывал эффекта на показатели вентиляционной функции легких и результат пробы с брон-

холитиком (табл. 3). Аналогичным образом, не было найдено каких-либо ассоциаций rs33920115 с контролем БА.

Таблица 3

Показатели вентиляционной функции легких среди больных БА с разными генотипами по полиморфизму rs33920115

Показатель	Носители генотипа AA	Носители генотипа AG	Носители генотипа GG	Значимость различий (p)
ФЖЕЛ, % должн.	100,0 (90,9-111,0)	94,0 (86,0-109,0)	99,0 (83,0-113,0)	0,23
ОФВ <sub>1</sub> , % должн.	85,0 (72,4-96,0)	82,0 (68,0-98,0)	82,0 (69,0-95,0)	0,84
ИТ, %	79,0 (67,0-88,0)	78,1 (68,0-88,0)	77,0 (68,8-84,0)	0,64
ПОС, % должн.	82,0 (65,0-97,0)	77,0 (61,0-96,0)	76,0 (66,0-93,0)	0,48
МОС <sub>25</sub> , % должн.	70,0 (51,5-84,0)	68,0 (45,0-84,0)	69,0 (49,0-78,0)	0,71
МОС <sub>50</sub> , % должн.	51,0 (39,0-66,0)	53,0 (36,0-72,0)	54,0 (39,0-64,0)	0,86
МОС <sub>75</sub> , % должн.	41,0 (31,0-57,0)	43,0 (34,0-64,0)	45,0 (33,0-60,0)	0,68
ΔОФВ <sub>1</sub> , %	11,5 (4,5-20,6)	9,0 (5,0-14,4)	10,3 (5,0-18,8)	0,33

Дополнительно, с целью детализировать влияние полиморфизмов регуляторных участков на экспрессию соответствующих генов, мы обратились к базе данных GTEx Project (<https://www.gtexportal.org/>). В результате было установлено, что носительство генотипа AA по полиморфизму rs33920115 сопровождается более высокой экспрессией TAS2R4 в тканях легких и цельной крови. При этом нормализованный уровень экспрессии гена у носителей генотипа GG – наименьший, а у гетерозигот – промежуточный (рис. 2).

Интересно, что для сцепленных с rs33920115 полиморфизмов TAS2R5 отмечался обратный эффект на экспрессию соответствующего гена. Так, носительство генотипа AA по TAS2R4 rs33920115 указывает на гомозиготность по аллелям A и G для TAS2R5 rs2234007 и TAS2R5 rs2234012 соответственно. При этом данные

генотипы ассоциированы со сниженной экспрессией TAS2R5 (рис. 3). Для полиморфизма TAS2R3 rs765007 данные о влиянии на экспрессию в клетках легких или крови отсутствовали.

Таким образом, основываясь на полученных данных, можно предполагать, что у больных БА будет отмечаться апрегуляция TAS2R4, но снижение экспрессии TAS2R5. Однако необходимо помнить, что наследственный фон – лишь один из факторов, влияющих на экспрессию. В условиях патологии дополнительную роль могут играть гуморальные медиаторы, например, цитокины IL-4, IL-5 и IL-13, характерные для аллергической БА, для которых экспериментально было показано стимулирующее влияние на экспрессию многих TAS2R, в том числе TAS2R4 и TAS2R5 [15].

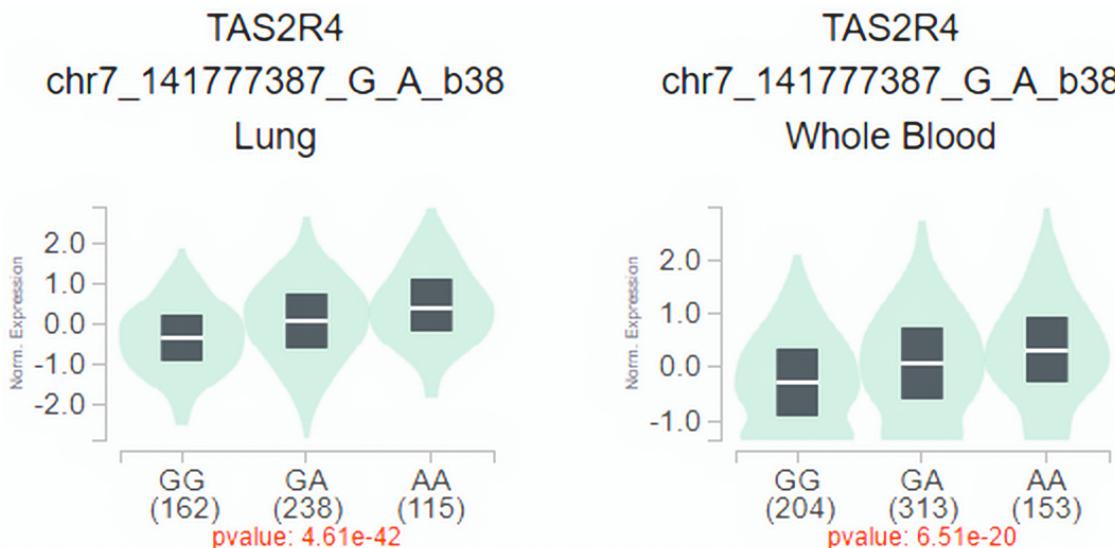


Рис. 2. Уровни экспрессии гена *TAS2R4* в тканях легких и цельной крови в зависимости от генотипа по полиморфизму rs33920115 (согласно данным базы GTEx Portal).

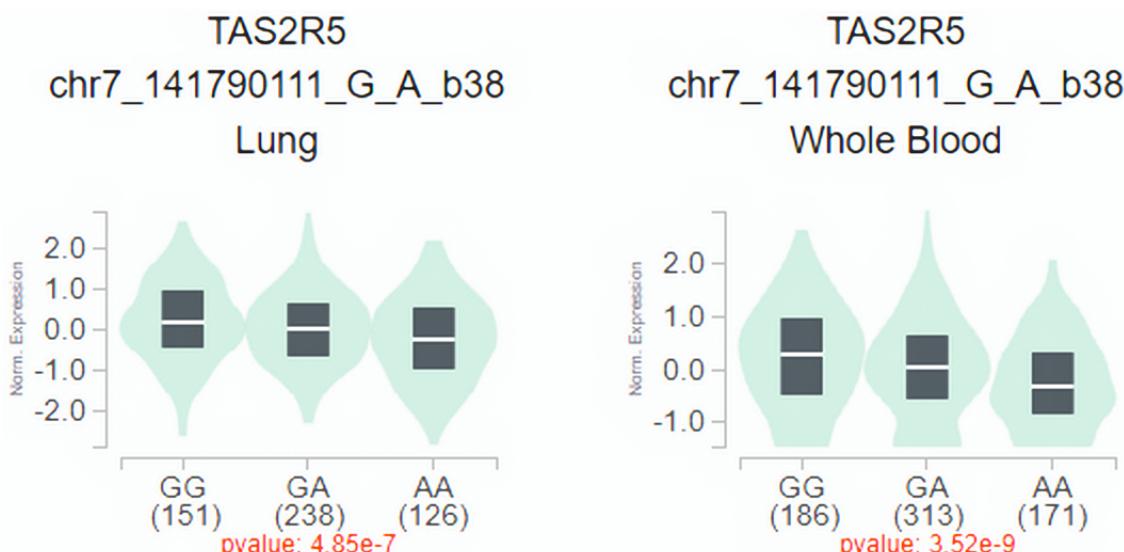


Рис. 3. Уровни экспрессии гена *TAS2R5* в тканях легких и цельной крови в зависимости от генотипа по полиморфизму rs2234007 (согласно данным базы GTEx Portal).

В целом, ситуация с рецепторами горького вкуса в контексте их роли при БА выглядит несколько противоречивой. С одной стороны, проведенные исследования прямо или косвенно указывают на повышенную экспрессию TAS2R, по крайней мере, при аллергической БА. С другой – все эффекты активации TAS2R, выявленные *in vitro* или *in vivo*, представляются исключительно полезными с точки зрения терапии заболевания: агонисты TAS2R снижают продукцию цитокинов лейкоцитами и воспалительную клеточную инфильтрацию, улучшают проходимость дыхательных путей за счет сужения сосудов и уменьшения отека слизистой оболочки, а также путем непосредственной релаксации гладкой мускулатуры бронхов [6, 7, 15]. По большому счету, несмотря на большие перспективы использова-

ния TAS2R как терапевтических мишеней, остается не ясен биологический смысл их апрегуляции у больных БА. Ориентируясь на полезные эффекты активации рецепторов, можно предположить, что увеличение их экспрессии является отражением саногенетических процессов, сдерживающих прогрессирование заболевания, однако эндогенные агонисты TAS2R до настоящего времени не были найдены [16], а значимая апрегуляция рецепторов отмечается при тяжелой БА [10], что может указывать на неэффективность эндогенных TAS2R-опосредованных защитных механизмов. Генетическая предрасположенность к развитию БА, обнаруженная в проведенном нами исследовании, и, вероятно, обусловленная изменением экспрессии генов, также не вносит ясности в обозначенную про-

блему. Вероятная апрегуляция *TAS2R4*, ассоциированная с частым носительством аллеля А по полиморфизму rs33920115 у больных БА, указывает на исходно патологическую роль соответствующего рецептора, а сопутствующая даунрегуляция *TAS2R5*, предположительно имеющая место при развитии заболевания, хотя и согласуется с наличием бронхобструктивного синдрома при БА, не подтверждается результатами опубликованных научных работ.

### Выводы

Проведенное исследование позволило впервые установить эффект полиморфизмов генов *TAS2R3*, *TAS2R4* и *TAS2R5* на формирование БА. За счет сцепленного наследования не представляется возможным однозначно выделить причинную вариацию генетической последовательности, ассоцииированную с заболеванием, однако мы считаем, что наибольший вклад вносят полиморфизмы регуляторных регионов, изменяющие экспрессию генов *TAS2R4* (rs33920115) и *TAS2R5* (rs2234007 и rs2234012). Носительство аллеля А по полиморфизмам rs33920115 и rs2234007, а также аллеля G по rs2234012 увеличивает предрасположенность к развитию БА, вероятно, за счет увеличения экс-

прессии *TAS2R4*, но снижения *TAS2R5*. Не исключено, что экспрессия *TAS2R* может изменяться по мере течения заболевания, в том числе под влиянием нарастающей продукции различных цитокинов или на фоне действия препаратов базисной терапии. Таким образом, в ходе дальнейшей работы необходимо верифицировать предполагаемые особенности экспрессии *TAS2R4* и *TAS2R5* у больных БА с различными генотипами, тяжестью заболевания, а также изменения, обусловленные фармакотерапией глюкокортикоидами и β<sub>2</sub>-адренергическими агонистами.

### 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 выполнено при поддержке Российской научного фонда (проект №23-15-00372).

### Funding Sources

This study was supported by Russian Science Foundation (project №23-15-00372).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Song P., Adeloye D., Salim H., Dos Santos J.P., Campbell H., Sheikh A., Rudan I. Global, regional, and national prevalence of asthma in 2019: a systematic analysis and modelling study // J. Glob. Health. 2022. Vol.29, Iss.12. Article number:04052. <https://doi.org/10.7189/jogh.12.04052>
2. Liu H., Zhang J., Liu L., Lian G., Shi R., Xu M., Yang J., Liu X. Global disease burden and attributable risk factor analysis of asthma in 204 countries and territories from 1990 to 2019 // Allergy Asthma Immunol. Res. 2023. Vol.15, Iss.4. P.473–495. <https://doi.org/10.4168/aaир.2023.15.4.473>
3. Davitte J., DeBarmore B., Hinds D., Zhang S., Chao J., Sansbury L. Asthma control among treated US asthma patients in Practice Fusion's electronic medical record research database // NPJ Prim. Care Respir. Med. 2023. Vol.33, Iss.1. Article number:17. <https://doi.org/10.1038/s41533-023-00338-7>
4. Narasimhan K. Difficult to Treat and Severe Asthma: Management Strategies // Am. Fam. Physician. 2021. Vol.103, Iss.5. P.286–290.
5. Cevherdas L., Ogunur I., Maurer D.J., Burla D., Ding M., Jansen K., Koch J., Liu C., Ma S., Mitamura Y., Peng Y., Radzikowska U., Rinaldi A.O., Satitsuksana P., Globinska A., van de Veen W., Sokolowska M., Baerenfaller K., Gao Y.D., Agache I., Akdis M., Akdis C.A. Advances and recent developments in asthma in 2020 // Allergy. 2020. Vol.75, Iss.12. P.3124–3146. <https://doi.org/10.1111/all.14607>
6. Grassin-Delyle S., Abrial C., Fayad-Kobeissi S., Brollo M., Faisy C., Alvarez J.C., Naline E., Devillier P. The expression and relaxant effect of bitter taste receptors in human bronchi // Respir. Res. 2013. Vol.14, Iss.1. Article number:134. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-14-134>
7. Sharma P., Yi R., Nayak A.P., Wang N., Tang F., Knight M.J., Pan S., Oliver B., Deshpande D.A. Bitter taste receptor agonists mitigate features of allergic asthma in mice // Sci. Rep. 2017. Vol. 7. Article number:46166. <https://doi.org/10.1038/srep46166>
8. Yoon S.Y., Shin E.S., Park S.Y., Kim S., Kwon H.S., Cho Y.S., Moon H.B., Kim T.B. Association between polymorphisms in bitter taste receptor genes and clinical features in Korean asthmatics // Respiration. 2016. Vol.91, Iss.2. P.141–150. <https://doi.org/10.1159/000443796>
9. Kim D., An S.S., Lam H., Leahy J.W., Liggett S.B. Identification and characterization of novel bronchodilator agonists acting at human airway smooth muscle cell TAS2R5 // ACS Pharmacol. Transl. Sci. 2020. Vol.3, Iss.6. P.1069–1075. <https://doi.org/10.1021/acspctsci.0c00127>
10. Orsmark-Pietras C., James A., Konradsen J.R., Nordlund B., Söderhäll C., Pulkkinen V., Pedroletti C., Daham K., Kupczyk M., Dahlén B., Kere J., Dahlén S.E., Hedlin G., Melén E. Transcriptome analysis reveals upregulation of bitter taste receptors in severe asthmatics // Eur. Respir. J. 2013. Vol.42, Iss.1. P.65–78. <https://doi.org/10.1183/09031936.00077712>

11. Boyle A.P., Hong E.L., Hariharan M., Cheng Y., Schaub M.A., Kasowski M., Karczewski K.J., Park J., Hitz B.C., Weng S., Cherry J.M., Snyder M. Annotation of functional variation in personal genomes using RegulomeDB // *Genome Res.* 2012. Vol.22, Iss.9. P.1790–1797. <https://doi.org/10.1101/gr.137323.112>
12. McLaren W., Gil L., Hunt S.E., Riat H.S., Ritchie G.R., Thormann A., Flück P., Cunningham F. The Ensembl variant effect predictor // *Genome Biol.* 2016. Vol.17, Iss.1. Article number:122. <https://doi.org/10.1186/s13059-016-0974-4>
13. Xu Z., Taylor J.A. SNPinfo: integrating GWAS and candidate gene information into functional SNP selection for genetic association studies // *Nucleic Acids Res.* 2009. Vol.37. Article number:W600-5. <https://doi.org/10.1093/nar/gkp290>
14. Machiela M.J., Chanock S.J. LDlink: a web-based application for exploring population-specific haplotype structure and linking correlated alleles of possible functional variants // *Bioinformatics*. 2015. Vol.31, Iss.21. P.3555–3557. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btv402>
15. Kook J.H., Kim H.K., Kim K.W., Kim T.H., Kang K.R., Oh D.J., Lee S.H. Increased expression of bitter taste receptors in human allergic nasal mucosa and their contribution to the shrinkage of human nasal mucosa // *Clin. Exp. Allergy*. 2016. Vol.46, Iss.4. P.584–601. <https://doi.org/10.1111/cea.12727>
16. Tokmakova A., Kim D., Guthrie B., Kim S.K., Goddard W.A. 3rd, Liggett S.B. Predicted structure and cell signaling of TAS2R14 reveal receptor hyper-flexibility for detecting diverse bitter tastes // *iScience*. 2023. Vol.26, Iss.4. Article number: 106422. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.106422>

## REFERENCES

1. Song P., Adeloye D., Salim H., Dos Santos J.P., Campbell H., Sheikh A., Rudan I. Global, regional, and national prevalence of asthma in 2019: a systematic analysis and modelling study. *J. Glob. Health.* 2022; 29(12):04052. <https://doi.org/10.7189/jogh.12.04052>
2. Liu H., Zhang J., Liu L., Lian G., Shi R., Xu M., Yang J., Liu X. Global disease burden and attributable risk factor analysis of asthma in 204 countries and territories from 1990 to 2019. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2023; 15(4):473–495. <https://doi.org/10.4168/aaair.2023.15.4.473>
3. Davit J., DeBarmore B., Hinds D., Zhang S., Chao J., Sansbury L. Asthma control among treated US asthma patients in Practice Fusion's electronic medical record research database. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2023; 33(1):17. <https://doi.org/10.1038/s41533-023-00338-7>
4. Narasimhan K. Difficult to treat and severe asthma: management strategies. *Am. Fam. Physician.* 2021; 103(5):286–290.
5. Cevherertas L., Ogunur I., Maurer D.J., Burla D., Ding M., Jansen K., Koch J., Liu C., Ma S., Mitamura Y., Peng Y., Radzikowska U., Rinaldi A.O., Satitsuksanoa P., Globinska A., van de Veen W., Sokolowska M., Baerenfaller K., Gao Y.D., Agache I., Akdis M., Akdis C.A. Advances and recent developments in asthma in 2020. *Allergy* 2020; 75(12):3124–3146. <https://doi.org/10.1111/all.14607>
6. Grassin-Delyle S., Abrial C., Fayad-Kobeissi S., Brollo M., Faisy C., Alvarez J.C., Naline E., Devillier P. The expression and relaxant effect of bitter taste receptors in human bronchi. *Respir. Res.* 2013; 14(1):134. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-14-134>
7. Sharma P., Yi R., Nayak A.P., Wang N., Tang F., Knight M.J., Pan S., Oliver B., Deshpande D.A. Bitter taste receptor agonists mitigate features of allergic asthma in mice. *Sci. Rep.* 2017; 7:46166. <https://doi.org/10.1038/srep46166>
8. Yoon S.Y., Shin E.S., Park S.Y., Kim S., Kwon H.S., Cho Y.S., Moon H.B., Kim T.B. Association between polymorphisms in bitter taste receptor genes and clinical features in Korean asthmatics. *Respiration* 2016; 91(2):141–150. <https://doi.org/10.1159/000443796>
9. Kim D., An S.S., Lam H., Leahy J.W., Liggett S.B. Identification and characterization of novel bronchodilator agonists acting at human airway smooth muscle cell TAS2R5. *ACS Pharmacol. Transl. Sci.* 2020; 3(6):1069–1075. <https://doi.org/10.1021/acspctsci.0c00127>
10. Orsmark-Pietras C., James A., Konradsen J.R., Nordlund B., Söderhäll C., Pulkkinen V., Pedroletti C., Daham K., Kupczyk M., Dahlén B., Kere J., Dahlén S.E., Hedlin G., Melén E. Transcriptome analysis reveals upregulation of bitter taste receptors in severe asthmatics. *Eur. Respir. J.* 2013; 42(1):65–78. <https://doi.org/10.1183/09031936.00077712>
11. Boyle A.P., Hong E.L., Hariharan M., Cheng Y., Schaub M.A., Kasowski M., Karczewski K.J., Park J., Hitz B.C., Weng S., Cherry J.M., Snyder M. Annotation of functional variation in personal genomes using RegulomeDB. *Genome Res.* 2012; 22(9):1790–1797. <https://doi.org/10.1101/gr.137323.112>
12. McLaren W., Gil L., Hunt S.E., Riat H.S., Ritchie G.R., Thormann A., Flück P., Cunningham F. The Ensembl variant effect predictor. *Genome Biol.* 2016; 17(1):122. <https://doi.org/10.1186/s13059-016-0974-4>
13. Xu Z., Taylor J.A. SNPinfo: integrating GWAS and candidate gene information into functional SNP selection for genetic association studies. *Nucleic Acids Res.* 2009; 37:W600–5. <https://doi.org/10.1093/nar/gkp290>
14. Machiela M.J., Chanock S.J. LDlink: a web-based application for exploring population-specific haplotype structure and linking correlated alleles of possible functional variants. *Bioinformatics*. 2015; 31(21):3555–3557.

<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btv402>

15. Kook J.H., Kim H.K., Kim H.J., Kim K.W., Kim T.H., Kang K.R., Oh D.J., Lee S.H. Increased expression of bitter taste receptors in human allergic nasal mucosa and their contribution to the shrinkage of human nasal mucosa. *Clin. Exp. Allergy* 2016; 46(4):584–601. <https://doi.org/10.1111/cea.12727>

16. Tokmakova A., Kim D., Guthrie B., Kim S.K., Goddard W.A. 3rd, Liggett S.B. Predicted structure and cell signaling of TAS2R14 reveal receptor hyper-flexibility for detecting diverse bitter tastes. *iScience* 2023; 26(4):106422. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.106422>

---

**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

**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

**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

**Елизавета Григорьевна Шелудько**, 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

**Евгения Юрьевна Афанасьева**, 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: evgeniyanaev@yandex.ru

**Ивана Юрьевна Сугайло**, 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: ivanka\_888@mail.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

**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

**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

**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

**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

**Evgeniya Yu. Afanas'eva**, PhD (Med.), Junior Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: evgeniyanaev@yandex.ru

**Ivana Yu. Sugaylo**, PhD (Med.), 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

**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

---

Поступила 14.05.2024  
Принята к печати 30.05.2024

Received May 14, 2024  
Accepted May 30, 2024

---

УДК 616.248(616.21/-233:616-008.61)616-001.19]576.385

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-18-28

## МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ РЕАКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ НА ХОЛОДОВОЙ СТИМУЛ ПРИ НЕАЛЛЕРГИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

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

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

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Макрофаги, матриксная металлопротеиназа-9 (ММР-9) и фактор некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ) вносят значимый вклад в патофизиологические механизмы развития и течения бронхиальной астмы (БА).

**Цель.** Оценить роль макрофагов и ММР-9, регулируемых сигналами TNF- $\alpha$ , в формировании реакции дыхательных путей больных неаллергической бронхиальной астмой на гипервентиляцию холодным воздухом. **Материалы и методы.** У 66 больных БА проводили измерение спирометрических показателей форсированного выдоха, оценивали клеточный состав мокроты, содержание ММР-9, тканевого ингибитора металлопротеиназ-1, TNF- $\alpha$  в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) до и после проведения бронхопровокационной пробы с изокапнической гипервентиляцией холодным (-20°C) воздухом (ИГХВ). **Результаты.** Сформированы 2 группы пациентов с наличием (1 группа) или отсутствием (2 группа) холодовой гиперреактивности дыхательных путей. После пробы ИГХВ регистрировалось высокое содержание макрофагов, нейтрофилов и значимое снижение числа эпителиоцитов в мокроте. Концентрации TNF- $\alpha$  и ММР-9 в КВВ после ИГХВ снижались в большей степени у больных 2 группы. Содержание эпителиоцитов в мокроте коррелировало с MOC<sub>50</sub> ( $r=-0,49$ ,  $p=0,03$ ), MOC<sub>75</sub> ( $r=-0,45$ ,  $p=0,047$ ) и COC<sub>25-75</sub> ( $r=-0,47$ ,  $p=0,038$ ), а их содержание после пробы ИГХВ – с ΔCOC<sub>25-75</sub> ( $Rs=0,31$ ;  $p=0,018$ ). Найдена связь между исходным содержанием ММР-9 в КВВ и COC<sub>25-75</sub> ( $Rs=-0,59$ ;  $p=0,042$ ), а также между уровнем ММР-9 после ИГХВ и выраженной бронхоспазмом (ΔCOC<sub>25-75</sub>) в ответ на пробы ИГХВ ( $Rs=-0,67$ ;  $p=0,023$ ). **Заключение.** У больных с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей неконтролируемое течение БА и более значимые нарушения проходимости бронхов ассоциированы с продуктивно-пролиферативным воспалением, связанным с участием макрофагов, ММР-9 и TNF- $\alpha$ , что способствует ремоделированию бронхов.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма неаллергического фенотипа, холодовая гиперреактивность дыхательных путей, макрофаги, матриксная металлопротеиназа-9, фактор некроза опухоли-альфа, холод-индукционный бронхоспазм, ремоделирование бронхов.

## MOLECULAR CELLULAR REACTIONS OF THE RESPIRATORY TRACT TO COLD STIMULUS IN NON-ALLERGIC BRONCHIAL ASTHMA

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

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

**SUMMARY. Introduction.** Macrophages, matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) make a significant contribution to the pathophysiological mechanisms of development and course of bronchial asthma. **Aim.** To evaluate the role of macrophages and MMP-9 regulated by TNF- $\alpha$  signaling in the formation of airway response of non-allergic bronchial asthma patients to cold air hyperventilation. **Materials and methods.** Spirometric indices of forced expiratory flow, cellular composition of sputum, MMP-9 and TNF- $\alpha$  content in exhaled breath condensate

### Контактная информация

Алексей Борисович Пирогов, канд. мед. наук, доцент, старший 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: dncfpd@dncfpd.ru

### Correspondence should be addressed to

Aleksey B. Pirogov, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Senior 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: dncfpd@dncfpd.ru

### Для цитирования:

Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Пирогова Н.А., Перельман Ю.М. Молекулярно-клеточные реакции дыхательных путей на холодовой стимул при неаллергической бронхиальной астме // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.92. С.18–28. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-18-28

### For citation:

Pirogov A.B., Prikhodko A.G., Pirogova N.A., Perelman J.M. Molecular cellular reactions of the respiratory tract to cold stimulus in non-allergic bronchial asthma. *Bulleten'fiziologii i patologii dyhanija = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (92):18–28 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-18-28

(EBC) were measured in 66 patients with asthma before and after bronchoprovocation test with isocapnic hyperventilation with cold (-20°C) air (IHCA) were evaluated. **Results.** Two groups of patients with presence (group 1) or absence (group 2) of cold airway hyperresponsiveness were formed. High macrophage and neutrophil counts and a significant decrease in the number of epithelial cells in sputum were recorded after the IHCA. Concentrations of TNF- $\alpha$  and MMP-9 in EBC after IHCA decreased to a greater extent in patients of group 2. The content of epitheliocytes in sputum was correlated with FEF<sub>50</sub> ( $r=-0.49$ ,  $p=0.03$ ), FEF<sub>75</sub> ( $r=-0.45$ ,  $p=0.047$ ) and MEF<sub>25-75</sub> ( $r=-0.47$ ,  $p=0.038$ ), and their content after IHCA test - with  $\Delta$ MEF<sub>25-75</sub> ( $Rs=0.31$ ;  $p=0.018$ ). We found a correlation between baseline MMP-9 content in EBC and  $\Delta$ MEF<sub>25-75</sub> ( $Rs=-0.59$ ;  $p=0.042$ ), as well as between MMP-9 level after IHCA and severity of bronchospasm ( $\Delta$ MEF<sub>25-75</sub>) in response to IHCA test ( $Rs=-0.67$ ;  $p=0.023$ ). **Conclusion.** In patients with cold airway hyperresponsiveness, uncontrolled course of asthma and more significant bronchial patency disorders are associated with productive-proliferative inflammation involving macrophages, MMP-9 and TNF- $\alpha$ , which contributes to bronchial remodeling.

*Key words:* non-allergic bronchial asthma, cold airway hyperresponsiveness, macrophages, matrix metalloproteinase-9, tumor necrosis factor-alpha, cold-induced bronchospasm, bronchial remodeling.

Высокая чувствительность бронхов к воздействию низких температур атмосферного воздуха с манифестиацией синдрома холодовой гиперреактивности дыхательных путей (ХГДП) у больных бронхиальной астмой (БА) ассоциируется со смешанным паттерном бронхиального воспаления, утяжелением клинических симптомов, отсутствием контроля болезни и неаллергическим фенотипом астмы, что обуславливает резистентность к терапии ингаляционными глюкокортикоидами [1]. На клеточно-молекулярном уровне это проявляется увеличением провоспалительных цитокинов и поляризацией участвующих в воспалении макрофагов (M) по классическому M1 фенотипу [2, 3].

Одним из индукторов дифференцировки макрофагов в M1 служит фактор некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ), активирующий при воздействии на рецепторы TNFR1 и TNFR2 фактор транскрипции NF- $\kappa$ B, что вызывает экспрессию генов провоспалительных цитокинов и хемокинов, в том числе самого TNF- $\alpha$ . Кроме того, он активирует сигнальные пути, индуцируемые MAPK (mitogen-activated protein kinase – митоген-активируемая протеинкиназа) и AP-1 (активирующий белок – activating protein-1), благодаря чему регулируются пролиферация, воспалительная активность и апоптоз макрофагов [2, 4, 5]. Реактивные формы кислорода и токсические метаболиты, секретируемые макрофагами при респираторном взрыве в начале воспаления, окисляют тиоловые группы ферментов, разрывают связи в белках, липидах и нуклеиновых кислотах поврежденного интерстиция [6]. Лизосомные гидролазы разрушают коллаген и базальные мембранны, коллагеназы из семейства матриксных металлопротеиназ (MMP) расщепляют гликопротеиды и коллагеновые волокна соединительной ткани, продуцируемые гладкомышечными клетками, эндотелием и фибробластами [6]. MMP-9, найденная в макрофагах, нейтрофилах, Т-клетках после стимуляции их цитокинами и способная гидролизовать получаемые из коллагенов желатины, коллагены IV, V, VII, X, XI и XIV типов, энтактин, витронектин, протеогликаны, эластин, фибронектин, ламинин [7, 8], играет ведущую роль в воспалительной альтерации и ремоделировании брон-

хов при обструктивных заболеваниях легких и астме [9]. Экспрессия протеазы увеличивается в монокультуре альвеолярных макрофагов астматиков. Повышение экспрессии MMP-9 и снижение экспрессии ее тканевого ингибитора (TIMP)-1 сопровождает тяжелое течение БА [2, 7, 8]. Синтез провоспалительного цитокина TNF- $\alpha$ , индуцируемый MMP-9, обеспечивается наличием энхансеров с сайтами связывания транскрипционных факторов NF- $\kappa$ B и AP-1 в промоторной области фермента [7].

Выступающие в деструктивной фазе воспаления как сигнальные и защитные клетки, макрофаги, которые могут приводить к необратимой дегенерации соединительной ткани, меняют на последующих этапах свой «воспалительный» фенотип на «репаративный» [6, 10]. При их активном участии происходит резорбция поврежденной ткани, модулируется фиброгенез [6]. Ключевую роль данных клеток в регуляции фиброгенеза связывают со стадией фибротического процесса и функциональным фенотипом макрофагов [6, 10].

Считается, что продукция факторов фибро- и коллагеногенеза, приводящая к ремоделированию бронхов у больных БА, в значительной степени обусловлена Th2 иммунным ответом, индукцией экспрессии активатора секреции Th2 цитокинов транскрипционного фактора GATA-3 [11], «противовоспалительным», альтернативным классическому M2 путем активации и M2 поляризацией макрофагов, контролируемыми интерлейкинами (IL)-4, IL-5, IL-9 и IL-13 [3, 5, 12]. Между тем, репаративными свойствами обладают и макрофаги M1 фенотипа, способные секретировать VEGF (vascular endothelium growth factor), стимулирующий ангиогенез и образование грануляционной ткани, плейотропные цитокины (IL-6, IL-2, TNF- $\alpha$ ), про- и антифиброгенные факторы, включающие MMPs и TIMPs [2, 10]. MMP-9 расценивается как наиболее значимая профиброгенная металлопротеиназа, способствующая высвобождению связанных с внеклеточным матриксом ангиогенных факторов, таких как VEGF [7, 10].

Исходя из данных о разнонаправленных эффектах макрофагов и MMPs в процессах воспаления и ремоделирования дыхательных путей, цель настоящей ра-

боты состояла в изучении участия макрофагов и ММР-9, регулируемых сигналами TNF- $\alpha$ , в формировании реакции дыхательных путей больных неаллергической бронхиальной астмой на гипервентиляцию холодным воздухом.

### Материалы и методы исследования

Выполненное исследование носило наблюдательный характер и включало 66 пациентов обоего пола с диагнозом персистирующей БА неаллергического фенотипа, легкой и среднетяжелой формы (критерии GINA, 2023) [13]. Набор клинического материала осуществлялся с соблюдением Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», международных этических принципов проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013), после согласования с комитетом по биомедицинской этике учреждения. Функциональное тестирование проводились по единым стандартам в соответствии с существующими федеральными и международными протоколами.

Отбор в группу осуществлялся на условиях стро-

гого соблюдения требований к проведению бронхопровокационных тестов у больных. В исследование включались лица обоего пола в возрасте 18–60 лет с верифицированным диагнозом БА, объемом форсированного выдоха за первую секунду ( $\text{ОФВ}_1$ )  $>75\%$  должной величины по данным спирометрии, получавшие базисную терапию в соответствии со степенью тяжести заболевания, отсутствием в анамнезе аллергической реакции на холода (метод Дугласа), наличием подписанного добровольного информированного согласия и мотивации больного на проведение планируемых инструментальных исследований. Критерий исключения: тяжелое течение БА,  $\text{ОФВ}_1 < 75\%$  должностной величины, наличие холодовой аллергии при накожной пробе с кубиком льда (методика Дугласа), прием системных глюкокортикоидов, сопутствующие заболевания органов дыхания (пневмония, фиброзные заболевания легких, обострение хронического бронхита, хроническая обструктивная болезнь легких, острые заболевания верхних дыхательных путей и т.д.), клинически значимые сопутствующие заболевания других органов и систем, беременность. Дизайн исследования, представленный на рисунке 1, предусматривал двухдневный режим обследования пациента.

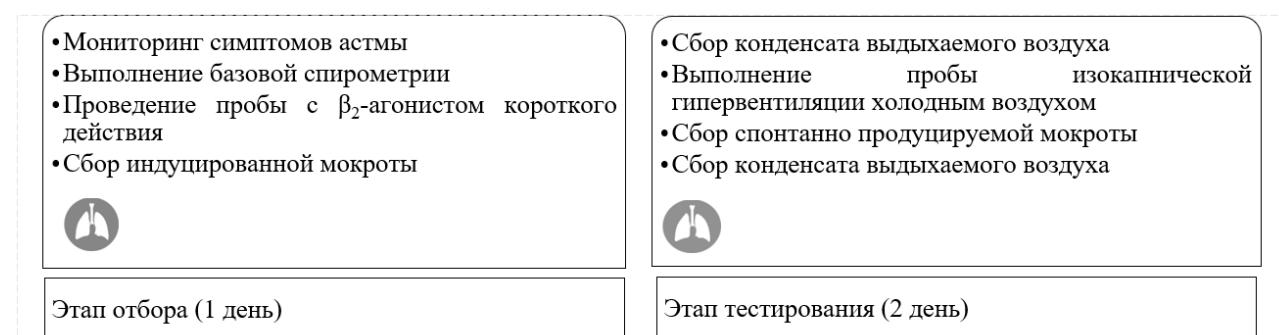


Рис. 1. Протокол обследования пациентов.

Объективизация клинических симптомов БА проводилась посредством заполнения валидизированного вопросника Asthma Control Test (ACT, Quality Metric Inc., 2002) с подсчетом в баллах уровня контроля над заболеванием.

Спирометрию с оценкой вентиляционной функции легких выполняли на аппарате Easy on-PC (ndd Medi-zintechnik AG, Швейцария). Анализировали жизненную емкость легких (ЖЕЛ) и скоростные параметры поток-объем форсированного выдоха: объем форсированного выдоха за 1 сек. ( $\text{ОФВ}_1$ ),  $\text{ОФВ}_1/\text{ЖЕЛ}$ , максимальную объемную скорость выдоха на уровне 50% ( $\text{МОС}_{50}$ ) и 75% форсированной ЖЕЛ ( $\text{МОС}_{75}$ ), среднюю объемную скорость выдоха на уровне 25–75% форсированной ЖЕЛ ( $\text{СОС}_{25-75}$ ) в процентах от должностной величины (% долж.), используя должные значения ECSC для лиц европеоидной расы старше 18 лет. При выполнении бронходилатационной пробы с  $\beta_2$ -агони-

стом короткого действия применяли сальбутамол в дозе 400 мкг. Для проведения бронхопровокационной пробы изокапнической гипервентиляции холодным воздухом (ИГХВ) использовали устройство для охлаждения вентилируемого воздуха (-20°C). Бронхопровокация выполнялась 3 минуты в режиме гипервентиляции на уровне 60% должностной максимальной вентиляции легких воздушной смесью, содержащей 5%  $\text{CO}_2$ . Регистрировали изменение  $\text{ОФВ}_1$  после пробы ИГХВ на 1 и 5 минутах восстановительного периода ( $\Delta\text{ОФВ}_{1\text{ИГХВ}}$ , %). Холодовую гиперреактивность дыхательных путей диагностировали при снижении  $\text{ОФВ}_1$  на 10% и более от исходного фактического значения показателя [14].

Процедура забора биологического материала была стандартизована по времени и последовательности выполнения. Сбор индуцированной мокроты осуществляли под спирометрическим контролем, анализируя

ОФВ<sub>1</sub> по завершении каждой ингаляции 3, 4 и 5% растворами хлорида натрия [15]. Спонтанно продуцируемую мокроту получали путем откашливания в стерильный контейнер (25 мл). Перед забором мокроты во всех случаях рот ополаскивали дистиллированной водой. Изучение образцов полученной мокроты проводили не позднее 1,5–2 часов после ее сбора. Мазки мокроты подготавливали стандартным образом: высушивали (5–10 мин., 37°C) в термостате ТМ-2 (Россия), фиксировали в парах 40% раствора формалина (10 мин), окрашивали в водном красителе Романовского-Гимзы (4–5%, pH 6,8) по стандартной методике. Используя светооптический иммерсионный микроскоп, оценивали клеточный состав с подсчетом не менее 400 клеток в полях зрения (центр и периферические области), число клеточных элементов выражали в процентах от общего их содержания.

Конденсат выдыхаемого воздуха (КВВ) собирали с помощью аппарата ECoScreen II (VIASUS Healthcare GmbH, Германия) до и после пробы ИГХВ (по 20 мин.) при спокойном дыхании ртом [16], предварительно ополоснув ротовую полость дистиллированной водой. Полученный биологический материал аликвотировали в полипропиленовые пробирки (объем 1,5 мл), замораживали (-80°C). Перед анализом образцы КВВ размораживали, концентрировали (в 15 раз), применяя вакуумный концентратор (Savant SpeedVac SPD120P2, Thermo Fisher Scientific, США). Определяли содержание TNF- $\alpha$ , MMP-9 и TIMP-1 (в фг/мл) путем мультиплексного анализа на проточном цитофлуориметре (BD FACSCanto II, BD, США) с наборами LEGENDplex HU Essential Immune Response Panel (BioLegend, США) по протоколу производителя.

Полученный количественный материал обрабатывали, используя программу «Автоматизированная система диспансеризации» [17]. Выполняли проверку на нормальность распределения количественных параметров по критериям Колмогорова–Смирнова, Пирсона–Мизеса. Сравнение рядов при нормальном (гауссовом) распределении осуществляли при помощи непарного и парного критерия t (Стьюдента) (при условии гомогенности дисперсий групп сравнения по критерию Фишера). При распределении параметров, отличном от нормального (негауссовом), использовали критерии Манна–Уитни и Вилкоксона. Количественные параметры представлены как  $M \pm m$  ( $M$  – среднее арифметическое,  $m$  – стандартная ошибка) или как  $Me [Q_1; Q_3]$  (медиана и межквартильный размах). Анализ распространности признака в сравниваемых группах (частот альтернативного распределения) проводили по критерию  $\chi^2$  (К.Пирсона) для четырехпольной таблицы. С целью определения степени связи между двумя случайными величинами проводили классический корреляционный анализ, рассчитывали коэффициент корреляции по Пирсону ( $r$ ), при непараметрическом корреляционном анализе – по Спирмену ( $Rs$ ). Критический уровень значимости ( $p$ )

менее 0,05.

## Результаты исследования и их обсуждение

Анализируемая выборка, включавшая 66 пациентов БА (57% женщин, 43% мужчин), по основным количественным клинико-физиологическим параметрам и показателям базовой спирометрии имела нормальный тип распределения. Средний возраст обследуемых составил  $39,1 \pm 1,8$  лет, рост –  $170,8 \pm 1,4$  см, вес –  $79,3 \pm 2,2$  кг, ОФВ<sub>1</sub> –  $98,2 \pm 2,2\%$  долж., ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ –  $74,2 \pm 1,1\%$ . Изменение ОФВ<sub>1</sub> после пробы ИГХВ ( $\Delta\text{O}\text{F}\text{B}_{\text{ИГХВ}}$ , %) варьировало от -34% до 12%, с медианным значением -8[-12; -4,4]%. По результатам теста ИГХВ в зависимости от наличия или отсутствия синдрома ХГДП больные были распределены, соответственно, в 1 (32 человека) и 2 (34 человека) группы.

По данным спирометрии, выявлены значимые межгрупповые различия в проходимости мелких бронхов (табл. 1). Так, пациенты 1 группы с ХГДП имели более низкие значения МОС<sub>50</sub> и СОС<sub>25-75</sub>, чем лица 2 группы, не реагировавшие на холод, что свидетельствовало о более выраженных патологических изменениях в дистальных бронхах, связанных с персистенцией хронического воспаления, формированием «воздушных ловушек» и зональной неравномерности вентиляционных нарушений, способствующих дисфункции дыхательных путей малого калибра на ранней стадии заболевания. Это приводило к неполному достижению контроля над астмой при применении базовых средств ингаляционной фармакотерапии, о чем свидетельствовали результаты АСТ-теста (табл. 1).

Нарушения проходимости дистальных дыхательных путей у больных 1 группы сопровождались более выраженным по отношению к больным 2 группы бронходилатационным ответом на ингаляцию сальбутамола ( $\Delta\text{SOC}_{50}$   $40,0 \pm 4,65$  и  $21,4 \pm 4,36\%$   $p=0,008$ ;  $\Delta\text{MOS}_{75}$   $45,7 \pm 6,67$  и  $22,4 \pm 3,67\%$   $p=0,004$ ) и бронхоконстрикторным ответом на пробу ИГХВ ( $\Delta\text{MOS}_{50}$   $-23,4 \pm 2,7$  и  $-7,3 \pm 2,8\%$ , соответственно,  $p=0,0003$ ). По существующим данным, воспаление мелких дыхательных путей отличается более высокой плотностью и глубиной распространения клеточного инфильтрата по сравнению с бронхами крупного калибра [18]. В обеих группах нами был зарегистрирован смешанный паттерн клеточного воспаления как исходно, так и после пробы ИГХВ (рис. 2), характеризующийся наличием более 2% эозинофилов и 40% нейтрофилов [19]. Данный воспалительный паттерн часто встречается у лиц с неаллергической БА, он характеризуется увеличением выживаемости нейтрофилов в бронхах, увеличением их активности при безусловном снижении атопического компонента, что определяет развитие резистентности к терапии глюкокортикоидами у ряда больных [20]. Как следует из цитограмм мокроты, в обеих группах после пробы ИГХВ количество нейтрофилов оставалось достаточно высоким, не отличаясь от исходно найденного в бронхах. При этом

процентное содержание макрофагов во 2 группе увеличивалось (рис. 2). Обращает на себя внимание уменьшение количества эпителиоцитов в мокроте больных (рис. 2), что, на наш взгляд, являлось резуль-

татом деструкции паренхиматозных клеток бронхов – одного из основных звеньев патогенеза мукосилиарной дисфункции, облигатного признака всех хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей [21].

Таблица 1

**Клинико-функциональные параметры больных БА с разными типами реакции на ИГХВ**

Параметр	1 группа	2 группа	Значимость
Возраст, лет	38,6±2,7	38,9±2,6	p>0,05
Рост, см	172,8±1,7	170,2±2,3	p>0,05
Вес, кг	85,2±3,9	75,7±3,4	p>0,05
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,8±0,9	26,3±1,1	p>0,05
Пол (ж/м), %	45/55	60/40	$\chi^2=0,40$ ; p>0,05
Курящих лиц, %	47	26	$\chi^2=2,15$ ; p>0,05
АСТ, баллы	16,8±0,6	15,7±0,8	p>0,05
ОФВ <sub>1</sub> , %	94,1±2,6	101,7±2,7	p=0,044
ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ, %	73,7±1,7	74,8±1,5	p>0,05
МОС <sub>50</sub> , %	60,6±4,4	76,7±3,8	p=0,011
СОС <sub>25-75</sub> , % долж.	60,3±3,6	71,4±3,4	p=0,027
ΔОФВ <sub>1</sub> ИГХВ, %	-13[-19; -11]	-6[-7,8; -3,0]	p<0,0001
ΔОФВ <sub>1</sub> β <sub>2</sub> , %	11,8[3,2; 19,0]	8[4; 14]	p>0,05

Примечание: p – значимость различий показателей между 1 и 2 группами у больных БА; ΔОФВ<sub>1</sub> β<sub>2</sub> – изменение показателя в ответ на ингаляцию сальбутамола.

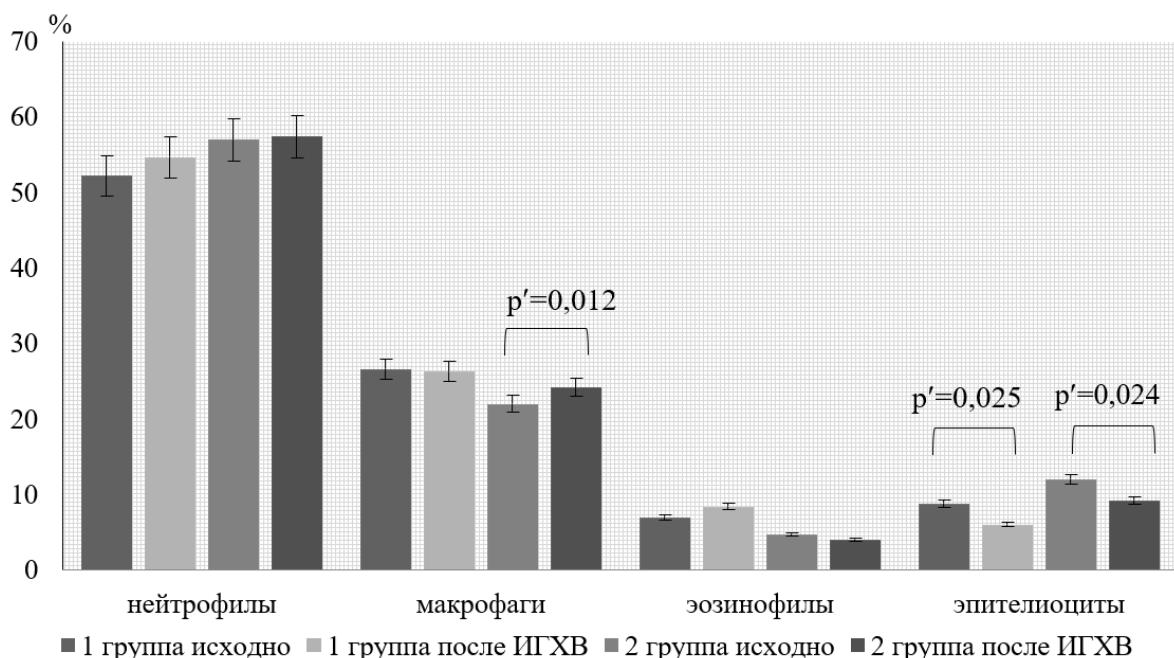


Рис. 2. Среднее содержание клеток (в %) в мокроте больных БА с различной реакцией на ИГХВ.

Примечание: p' – значимость различий показателей до и после пробы ИГХВ (парный метод).

Концентрация TNF- $\alpha$ , MMP-9 в конденсате выдыхаемого воздуха у больных БА после пробы ИГХВ более активно снижалась у лиц 2 группы (табл. 2). Содержание TIMP-1 значимо не менялось. Зарегистрирована связь между исходным содержанием MMP-9 в КВВ и проходимостью периферических бронхов ( $\text{SOC}_{25-75}$ ) ( $\text{Rs}=-0,59$ ;  $p=0,042$ ), а также концентрацией MMP-9 после ингаляции холодного воздуха и выраженностю бронхоспазма ( $\Delta\text{SOC}_{25-75}$ ) в ответ на пробу

ИГХВ ( $\text{Rs}=-0,67$ ;  $p=0,023$ ). Попутно отметим, что у лиц с ХГДП найденное в мокроте содержание эпителиоцитов тесно коррелировало с исходными значениями  $\text{MOC}_{50}$  ( $r=-0,49$ ;  $p=0,03$ ),  $\text{MOC}_{75}$  ( $r=-0,45$ ;  $p=0,047$ ) и  $\text{SOC}_{25-75}$  ( $r=-0,47$ ;  $p=0,038$ ). Более высокому содержанию эпителия после пробы соответствовала менее выраженная бронхоконстрикторная реакция периферических дыхательных путей ( $\Delta\text{SOC}_{25-75}$ ) в ответ на ИГХВ ( $\text{Rs}=0,31$ ;  $p=0,018$ ).

**Таблица 2**  
**Содержание TNF- $\alpha$ , MMP-9 и TIMP-1 в конденсате выдыхаемого воздуха у больных БА после пробы ИГХВ (Ме [ $Q_1$ ;  $Q_3$ ])**

Показатель	TNF- $\alpha$ , фг/мл	$p'$	MMP-9, фг/мл	$p'$	TIMP-1, фг/мл	$p'$
Исходный 1 группа	51[30; 59]	>0,05	2084[1938; 2229]	>0,05	970[463; 1132]	0,07
После ИГХВ 1 группа	32[25; 42]		1115[606; 2431]		3961[991; 8544]	
Исходный 2 группа	52[25; 73] $p>0,05$	0,012	2308[1017; 4432] $p>0,05$	0,033	1734[808; 4254] $p>0,05$	>0,05
После ИГХВ 2 группа	12[11; 27] $p>0,05$		495[92; 73] $p=0,041$		1840[709; 4762] $p>0,05$	

*Примечание:*  $p$  – значимость различий показателей в сравнении с 1 группой;  $p'$  – значимость различий показателей в группах до и после ИГХВ (парный метод).

В ранее выполненных исследованиях, касающихся морфофункционального статуса, барьерной функции и мукоцилиарного клиренса бронхиального эпителия у больных БА с ХГДП, нам удалось показать связь между дезорганизацией десмоэпителиальной выстилки, деструкцией ее ресниччатого и бокаловидноклеточного компонентов и активацией пероксидазной функции, а также деструкцией инфильтрирующих эпителий гранулоцитов [1, 22, 23]. Из полученных результатов следовало, что более выраженная эпителиальная деструкция у лиц с ХГДП и смешанным паттерном воспаления коррелировала с более интенсивными деструктивными изменениями нейтрофилов, инфильтрирующих бронхи. Совокупность вышеуказанных явлений, по нашему мнению, лежит в основе возникновения и поддержания гиперреактивности бронхов и потери контроля над астмой.

Реакция дыхательных путей на острую холодовую бронхопровокацию сопровождается эскалацией секреторной активности эпителиоцитов, повышением генерации муцинов и накоплением гликопротеинов в бокаловидных клетках, увеличением концентрации гликопротеинов в мокроте [1, 22]. В процессе обусловленного холодовым воздействием повреждения многоядного мерцательного эпителия и его метаплазии с переходом в многослойный плоский наблюдается гиалиноз базальной мембранны слизистой оболочки бронхов. В эпителии, в рыхлой соединительной ткани, в

стенке кровеносных сосудов, в утолщенной базальной мемbrane накапливаются гликозаминогликаны (ГАГ), вызывающие метахромазию, набухание, фрагментацию и гомогенизацию коллагеновых волокон. Происходит нарушение взаимоотношений между коллагеном и белково-углеводными комплексами, цементирующими вещество волокнистого матрикса [24]. Хроническое воспаление, фибрillогенез, фиброз и склероз стромы бронхов, индуцированные гиперпродукцией ГАГ и мукоцилиарных протеидов эпителиальной паренхимой, пронизанной гранулоцитами с активированным нейтрофильным пулом, рассматриваются в качестве структурно-функционального базиса для развития ремоделирования дыхательных путей. Последнее ассоциируется с мукоцилиарной недостаточностью и обусловлено реакцией на многократное и продолжительное холодовое воздействие [22–24].

Ранее были опубликованы работы, касающиеся стимулирующего влияния TNF- $\alpha$  на функцию макрофагов, их участие в процессах воспаления, резорбции и reparative регенерации соединительной ткани, поврежденной в зоне воспаления [4–6]. Также имеются сведения об индукции TNF- $\alpha$  провоспалительной и профиброгенной активности секрецируемой фагоцитами MMP-9. Последняя, в свою очередь, индуцирует TNF- $\alpha$ , способствуя процессингу и активации воспалительных цитокинов/хемокинов [7–9]. Кроме того, благодаря гидролизу входящего в состав базальной

мембранны коллагена IV типа, MMP-9 способствует инвазии в базальную мембрану воспалительных клеток, мобилизации матрикс-связанных факторов роста, избыточному фиброзу и ремоделированию дыхательных путей при астме. Попутно следует отметить, что увеличение продукции MMP-9 влечет активацию TGF- $\beta$ , усиление синтеза коллагена фибробластами и ангиогенеза [7–9]. Это находит свое подтверждение в очевидном участии данного цитокина, макрофагов и MMP-9 в развитии и поддержании ХГДП.

Полученные нами значения провоспалительных TNF- $\alpha$  и MMP-9 у лиц с ХГДП после холодовой бронхопровокации в КВВ были выше, чем у больных, не реагировавших на пробу (табл. 2). Содержание TNF- $\alpha$  и MMP-9 в дыхательных путях пациентов 1 группы ассоциировались со стабильно высоким (до и после холодового воздействия) содержанием макрофагов. Увеличение, по сравнению с исходным содержанием, количества макрофагов, наблюдаемое после пробы ИГХВ в мокроте пациентов 2 группы, не сопровождалось продукцией таких концентраций TNF- $\alpha$  и MMP-9, которые были бы равнозначны концентрациям таковых у пациентов 1 группы либо превышали их уровень. При этом, межгрупповые значения TIMP1 в КВВ больных после ИГХВ значимо не различались (табл. 2).

От взаимодействия макрофагов, TNF- $\alpha$  и MMP-9 при холодовом бронхоспазме в значительной мере зависела активация деструкции эпителия бронхов у лиц с ХГДП, что подтверждалось найденными нами корреляционными связями. Зависимость между уровнем MMP-9, количеством нейтрофилов, макрофагов и эпителиоцитов в бронхоальвеолярной лаважной жидкости была найдена ранее при острой астме [9], при этом авторы подчеркивали, что десквамация эпителиальных клеток, индуцированная MMP-9, способствовала формированию бронхиальной обструкции [9].

Обусловленная холодовым воздействием стимуляция TNF- $\alpha$  клеток M1 макрофагов при остром оксидативном стрессе направлена, прежде всего, на интенсификацию респираторного взрыва. Последний сопровождается лабилизацией мембранных лизосом, вы свобождением в бронхиальный интерстиций лизосомных ферментов, медиаторов воспаления, высоко-реакционноспособных форм кислорода, галогенов (HOCl), оксида азота, активным гидролизом и деградацией внеклеточного матрикса. Одной из причин, способствующих усилению респираторного взрыва, могла быть продукция макрофагами, стимулированными TNF- $\alpha$ , низких доз интерферона (IFN). Он взаимодействует со специфическим рецептором на поверхности клеток и активирует сигнальный путь – Janus Kinases/Signal Transducer and Activator of Transcription (JAK/STAT) [4, 5]. Латентный STAT1 при фосфорилировании активированными JAK1 и JAK2, димеризуясь, становится активным; активные STAT1 гомодимеры транслоцируются в ядро, где связываются

с промоторными элементами сайта активации IFN- $\gamma$  и инициируют транскрипцию генов провоспалительных цитокинов через IFN- $\gamma$  [25, 26]. IFN- $\gamma$  представляет собой центральный регуляторный цитокин, поляризующий иммунный воспалительный ответ дыхательных путей, реагирующих на холодовой стимул, по Th1 типу. Активирующее воздействие IFN- $\gamma$  на макрофаги обусловлено стимуляцией эффекторных функций клеток, что связано с индукцией цитозольных компонентов фагоцитарной NADPH-оксидазы (NOX) [25–27]. Индуцируя NOX, IFN- $\gamma$  участвует в прайминге респираторного взрыва и активации ферментов фагоцитарных лизосом [25].

По мнению ряда авторов, активация различных изоформ NOX в дыхательных путях больных БА происходит на нескольких клеточных уровнях и принимает непосредственное участие в развитии обструкции бронхов и бронхоконстрикции [27]. В цилиарном эпителии пациентов с нейтрофильным эндотипом воспаления усиленно экспрессируются стимулирующие эпителиальную дисфункцию NOX4 и NOX1. Повышенная активность NOX4 в гладкомышечных клетках, индуцирующая экспрессию сигнального белка RhoA, контролирующего динамику актинового цитоскелета, гипертрофическую и пролиферативную активность лейомиоцитов, рассматривается в качестве ключевого звена бронхоспазма. При обструктивном типе нарушений вентиляционной функции легких увеличивается показатель оптической плотности цитоплазмы гладких миоцитов бронхов, повышается доля миоцитов с высоким уровнем цитоплазматического белка, что обусловлено их трансформацией от контрактильного к синтетическому фенотипу и связано с запускаемыми регенераторно-гиперпластическими процессами, приводящими к резкой структурной перестройке ткани [27].

Следовательно, взаимосвязь между индуцируемым NOX респираторным взрывом, протекающим в паренхиме и строме бронхов в ходе острой ответной реакции на холодовой стимул, так же, как и структурную реорганизацию дыхательных путей при многократном холодовом воздействии, можно связать с морффункциональным переходом альтеративно-эксудативной стадии воспаления на старте ХГДП, в стадию продуктивную, с исходом в фиброз, соответствующую завершению развития процесса.

Координация макрофагами поздней стадии воспаления базируется на продукции ростовых факторов (VEGF, TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor), IGF-1 (Insulin-like Growth Factor), PDGF (Platelet-derived Growth Factor)), стимуляции ангиогенеза, пролиферации фибробластов, резидентных прогениторных клеток фибробластического ряда и миофибробластов, дифференцировке клеток-предшественников в миофибробlastы, синтезе компонентов внеклеточного матрикса, преимущественно коллагена [8, 10]. TNF- $\alpha$  выступает потенциальным индуктором или маркером

как макрофагов «антифиброзных», так и макрофагов, инициирующих фибротический процесс, так же, как и экспрессия MMPs в одном типе клеток может быть со-пряжена с профиброгенной, в другом – с антифиброгенной активностью [8, 10]. В фиброзно-рубцовой ткани присутствуют макрофаги, продуцирующие MMPs [8, 10]. Синтез MMPs и TIMPs, семейство которых не только супрессирует активность MMPs, но и стимулирует пролиферацию фибробластов, контролируется различными сигналами микроокружения, в том числе ростовыми факторами и плейотропными цитокинами [8, 10]. TNF- $\alpha$ , способствующий развитию фиброза путем усиления TGF- $\beta$ -1-индукции обра-зования соединительной ткани через активацию ре-цептора TGF- $\beta$  типа I, может оказывать ингибирующее влияние на этот процесс, подавляя экспрессию  $\alpha$ 1-цепи коллагена I, тем самым модулируя разрешение фи-броза, и, кроме того, препятствуя фиброзу гладкой мус-кулатуры вследствие индукции апоптоза предшественников миофибробластов [8, 10].

Решающая роль регулируемых TNF- $\alpha$  и продуци-рующих MMPs макрофагов в «многоходовых» межклеточных взаимодействиях с фибробластами, миофибробластами, адвентициальными, малодиффе-ренцированными фибробластическими и другими клетками интерстиция, осуществляемая в зоне вос-палительной деструкции, расщепления соединитель-но-тканного матрикса, резорбции и reparации поврежденной ткани, свидетельствует о функциональ-ной пластичности клеток [6, 8, 10]. Все вышеперечис-ленное реализуется у больных неаллергической БА с бронхоконстрикцией на холодовой стимул как в резуль-тате однократного бронхопровокационного воздей-ствия, при котором доминируют активация респираторного взрыва и гидролитическая, «антифи-бротическая» функция макрофагов, так и при хрониче-

ском холод-индукционном оксидативном стрессе, вызывающем активацию фиброза и формирование стойкой ХГДП.

Ухудшение показателей функции внешнего дыха-ния и неконтролируемое течение болезни у пациентов со смешанным фенотипом воспаления и ХГДП свя-заны с ремоделированием, в первую очередь, дисталь-ных бронхов, обусловленным хроническим воспалением, склерозом слизистой оболочки, разрас-танием грануляционно-соединительной ткани, гипер-трофией гладкомышечных клеток, склерозом и гиалинозом базальной мембранны, а также деформи-рующим интерстициальным фиброзом. В свою оче-редь, последний потенцирован повышенной активностью эффекторных воспалительных и фибро-пластических функций макрофагов, MMP-9 и TNF- $\alpha$ , участвующих в холод-индукционном бронхоспазме, Th1 иммунном ответе, развитии и поддержании ХГДП.

## Вывод

У больных с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей неконтролируемое течение БА и более значимые нарушения проходимости бронхов ассоции-рованы с продуктивно-пролиферативным воспале-нием, связанным с участием макрофагов, MMP-9 и TNF- $\alpha$ , что способствует ремоделированию бронхов.

## Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потен-циальных конфликтов интересов, связанных с публи-кацией 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. Приходько А.Г., Пирогов А.Б., Перельман Ю.М. Роль нейтрофилов и эпителия бронхов в потере контроля над бронхиальной астмой и формировании холодовой гиперреактивности дыхательных путей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып. 78. С.47–55. doi: 10.36604.1998-5029-2020-78-47-55
2. 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>
3. Arora S., Deva K., Agarwal B., Dasc P., Ali Syed M. Macrophages: their role, activation and polarization in pul-monary diseases // Immunobiology. 2018. Vol. 223, №4-5. P.383–396. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2017.11.001>
4. Ярилин Д.А. Роль фактора некроза опухолей в регуляции воспалительного ответа моноцитов и макрофагов // Иммунология. 2014. Т.35, №4. С.195–201. EDN: SJZPLV.
5. Li M., Wang M., Wen Y., Zhang H., Zhao G.-N., Gao Q. Signaling pathways in macrophages: molecular mechanisms and therapeutic targets // MedComm. (2020). 2023. Vol.4, №5. Article number:e349. <https://doi.org/10.1002/mco.2.349>
6. Фрейдлин И.С. Система мононуклеарных фагоцитов. Москва: Медицина, 1984. 272 с.
7. Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Денисова В.М. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: класси-фикация, механизм действия // Журнал акушерства и женских болезней. 2012. Т.61, Вып. 1. С.113–125. EDN: PAIYTX.
8. Adhyatmika A., Putri K.S., Beljaars L., Melgert B.N. The elusive antifibrotic macrophage // Front. Med. (Lausanne). 2015. Vol. 2. Article number:81. <https://doi.org/10.3389/fmed.2015.00081>
9. Atkinson J.J., Senior R.M. Matrix metalloproteinase-9 in lung remodeling // Amer. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2003.

Vol.28, №1. Р.12–24. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2002-0166TR>

10. Максимова А.А., Шевела Е.Я., Сахно Л.В., Останин А.А., Черных Е.Р. Продукция факторов, участвующих в регуляции фиброза, различными типами макрофагов человека // Медицинская иммунология. 2020. Т.22, № 4. С.625–632. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-POF-1>
11. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Нема 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.
12. 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, №1. Article number:58. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02251-w>
13. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2023 update). Accessed August 07, 2023. URL: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23\\_07\\_06-WMS.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf)
14. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011. 204 с.
15. Dragonieri S., Bikov A., Capuano A., Scarlata S., Carpagnano G.E. Methodological aspects of induced sputum // Adv. Respir. Med. 2023. Vol.91, №5. P.397–406. <https://doi.org/10.3390/arm91050031>
16. Konstantinidi E.M, Lappas A.S., Tzortzi A.S., Behrakis P.K. Exhaled breath condensate: technical and diagnostic aspects // ScientificWorldJournal. 2015. Vol. 2015. Article number:435160. <https://doi.org/10.1155/2015/435160>
17. Ульянович Н.В. Системность научных исследований в медицине. Саарбрюккен: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2014. 140 с.
18. Usmani O.S., Singh D., Spinola M., Bizzi A., Barnes P.J. The prevalence of small airways disease in adult asthma: A systematic literature review // Respir. Med. 2016. Vol.116. P.19–27. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.05.006>
19. Hastie A.T., Moore W.C., Meyers D.A., Vestal P.L., Li H., Peters S.P., Bleeker E.R. Analyses of asthma severity phenotypes and inflammatory proteins in subjects stratified by sputum granulocytes // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. Vol.125, №5. P.1028–1036. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.02.008>
20. Терехов Д.В. Тяжелая неаллергическая бронхиальная астма: характеристика фенотипа и особенности лечения // Астма и аллергия. 2019. №3. С.3–7. EDN:DJDDHE.
21. Mall M.A. Role of cilia, mucus, and airway surface liquid in mucociliary dysfunction: lessons from mouse models // J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv. 2008. Vol.21, №1. P.13–24. <https://doi.org/10.1089/jamp.2007.0659>
22. Пирогов А.Б., Зиновьев С.В., Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Чжоу С.Д., Ли Ц. Особенности структурной организации бокаловидного эпителия бронхов у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2018. Вып.67. С.17–24. [https://doi.org/10.12737.article\\_5a9f25a71c7b18.21464221](https://doi.org/10.12737.article_5a9f25a71c7b18.21464221)
23. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М. Гранулоциты бронхов в развитии деструкции эпителия и окислительной модификации липидов у больных бронхиальной астмой с холодовой и осмотической гиперреактивностью дыхательных путей // Сибирский научный медицинский журнал. 2021. Т.41, №2. С.40–48. <https://doi.org/10.18699.SSMJ20210206>
24. Целуйко С.С., Красавина Н.П., Семенов Д.А., Чжоу С.Д., Ли С. Гистохимическая характеристика углеводных соединений в воздухоносном отделе легких крыс под действием холодного воздуха // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2012. Вып.46. С.69–76. EDN:NVHETE.
25. 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, №2. P.163–189. <https://doi.org/10.1016/j.jleukbio.2007.09.002>
26. Луцкий А.А., Жирков А.А., Лобзин Д.Ю., Rao M., Алексеева Л.А., Мейрер М., Лобзин Ю.В. Интерферон-γ: биологическая функция и значение для диагностики клеточного иммунного ответа // Журнал инфектологии. 2015. Т.7, №4. С.10–22. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2015-7-4-10-22>
27. McCarty M.F., DiNicolantonio J.J., Lerner A. Review – nutraceuticals can target asthmatic bronchoconstriction: NADPH oxidase- dependent oxidative stress, RhoA and calcium dynamics // J. Asthma Allergy. 2021. Vol.14. P.685–701. <https://doi.org/10.2147/JAA.S307549>

#### REFERENCES

1. Prikhodko A.G., Pirogov A.B., Perelman J.M. [Role of neutrophils and bronchial epithelium in loss of control of bronchial asthma and formation of respiratory tract response to cold stimulus]. *Bulleten' fiziolii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (78):47–55 (in Russian). <https://doi.org/10.36604.1998-5029-2020-78-47-55>
2. 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>
3. Arora S., Deva K., Agarwal B., Dasc P., Ali Syed M. Macrophages: Their role, activation and polarization in pul-

- monary diseases. *Immunobiology* 2018; 223(4-5):383–396. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2017.11.001>
4. Yarilin D.A. [The role of tumor necrosis factor in the regulation of the inflammatory response of monocytes and macrophages]. *Immunologija = Immunology* 2014; 35(4):195-201 (in Russian).
5. Li M., Wang M., Wen Y., Zhang H., Zhao G.-N., Gao Q. Signaling pathways in macrophages: molecular mechanisms and therapeutic targets. *MedComm.*(2020) 2023; 4(5):e349. <https://doi.org/10.1002/mco2.349>
6. Freidlin I.S. [Mononuclear phagocyte system]. Moscow: Medicine; 1984 (in Russian).
7. Yarmolinskaya M.I., Molotkov A.S., Denisova V.M. [Matrix metalloproteinases and inhibitors: classification, mechanism of action]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej = Journal of Obstetrics and Women's Diseases* 2012; 61(1):113–125 (in Russian).
8. Adhyatmika A., Putri K.S.S., Beljaars L., Melgert B.N. The elusive antifibrotic macrophage. *Front. Med. (Lausanne)* 2015; 2(81):11. <https://doi.org/10.3389/fmed.2015.00081>
9. Atkinson J.J., Senior R.M. Matrix metalloproteinase-9 in lung remodeling. *Amer. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2003; 28(1):12–24. <https://doi.org/10.1165/rccb.2002-0166TR>
10. Maksimova A.A., Shevela E.Ya., Sakhno L.V., Ostanin A.A., Chernykh E.R. [Production of factors involved into fibrosis regulation by various types of human macrophages]. *Medicinskaja immunologija = Medical Immunology* 2020; 22(4):625-632 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-POF-1954>
11. Mineev V.N., Sorokina L.N., Nyoma M.A., Trofimov V.I. [Expression of the transcription factor GATA-3 in peripheral blood lymphocytes of patients with bronchial asthma]. *Medicinskaja immunologija = Medical Immunology* 2010; 12(1-2):21–28 (in Russian).
12. 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>
13. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2023 update). Accessed August 07, 2023. Available at: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23\\_07\\_06-WMS.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf)
14. Prikhodko A.G., Perelman J.M., Kolosov V.P. [Airway hyperresponsiveness]. Vladivostok: Dal'nauka; 2011 (in Russian).
15. Dragonieri S., Bikov A., Capuano A., Scarlata S., Carpagnano G.E. Methodological aspects of induced sputum. *Adv. Respir. Med.* 2023; 91(5):397–406. <https://doi.org/10.3390/arm91050031>
16. Konstantinidi E.M, Lappas A.S., Tzortzi A.S., Behrakis P.K. Exhaled breath condensate: technical and diagnostic aspects. *ScientificWorldJournal* 2015; 2015:435160. <https://doi.org/10.1155/2015/435160>
17. Ul'yanychev N.V. [Systematic research in medicine]. Saarbrücken: LAP LAMBERT Academic Publishing; 2014 (in Russian).
18. Usmani O.S., Singh D., Spinola M., Bizzi A., Barnes P.J. The prevalence of small airways disease in adult asthma: A systematic literature review. *Respir. Med.* 2016; 116:19–27. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.05.006>
19. Hastie A.T., Moore W.C., Meyers D.A., Vestal P.L., Li H., Peters S.P., Bleeker E.R. Analyses of asthma severity phenotypes and inflammatory proteins in subjects stratified by sputum granulocytes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125(5):1028–1036. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.02.008>
20. Terekhov D.V. [Severe non-allergic bronchial asthma: characteristics of the phenotype and treatment features]. *Astma i allergija = Asthma and Allergy*. 2019; (3):3–7 (in Russian).
21. Mall M.A. Role of cilia, mucus, and airway surface liquid in mucociliary dysfunction: les-sons from mouse models. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2008; 21(1):13–24. <https://doi.org/10.1089/jamp.2007.0659>
22. Pirogov A.B., Zinoviev S.V., Prikhodko A.G., Perelman J.M., Zhou X., Li Q. [Features of structural organization of goblet epithelium of bronchi in asthma patients with cold airway hyperresponsiveness]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniya = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2018; (67):17–24 (in Russian). [https://doi.org/10.12737/article\\_5a9f25a71c7b18.21464221](https://doi.org/10.12737/article_5a9f25a71c7b18.21464221)
23. Pirogov A.B., Prikhodko A.G., Perelman J.M. [Bronchial granulocytes in the development of epithelial destruction and oxidative lipid modification in patients with bronchial asthma with cold and osmotic airway hyperresponsiveness]. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2021; 41(2):40–48 (in Russian). <https://doi.org/10.18699.SSMJ20210206>
24. Tselyukko S.S., Krasavina N.P., Semenov D.A., Zhou S.D., Li S. [Histochemical characteristics of carbohydrate compounds in the pneumatic part of the lungs of rats under the influence of cold air]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniya = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration.* 2012; (46):69–76 (in Russian).
25. 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/10.1016/j.jlbi.2007.09.002>
26. Lutckii A.A., Zhirkov A.A., Lobzin D.Yu., Rao M., Alekseeva L.A., Maeurer M., Lobzin Yu.V. [Interferon- $\gamma$ : biological function and application for study of cellular immune response]. *Zhurnal infektologii = Journal of Infectology.*

2015; 7(4):10-22 (in Russian). <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2015-7-4-10-22>

27. McCarty M.F., DiNicolantonio J.J., Lerner A. Review – nutraceuticals can target asth-matic bronchoconstriction: NADPH oxidase- dependent oxidative stress, RhoA and calcium dynamics. *J. Asthma Allergy*. 2021; 14:685–701. <https://doi.org/10.2147/JAA.S307549>

---

*Информация об авторах:*

**Алексей Борисович Пирогов,** канд. мед. наук, доцент, старший научный сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

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

**Наталья Алексеевна Пирогова,** канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

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

*Author information:*

**Aleksey B. Pirogov,** MD, PhD (Med.), Associate Professor, Senior Staff Scientist, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; email: dncfpd@dncfpd.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-any@ya.ru

**Natal'ya A. Pirogova,** PhD (Med.), Staff Scientist, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; email: dncfpd@dncfpd.ru

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

---

Поступила 23.04.2024  
Принята к печати 20.05.2024

Received April 23, 2024  
Accepted May 20, 2024

---

УДК 616.24-002:578.834.1]616.22-008.45:612.216.2

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-29-39

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ОДЫШКИ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ФУНКЦИИ ДЫХАНИЯ ПОСЛЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИИ

А.В.Мелехов<sup>1</sup>, В.И.Светлаков<sup>1</sup>, С.А.Бедрицкий<sup>2</sup>, И.Г.Никитин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное 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

<sup>2</sup>Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125367, г. Москва, Иваньковское ш., 3

**РЕЗЮМЕ. Цель исследования.** Изучить взаимосвязь вероятности и выраженности одышки после перенесенной коронавирусной пневмонии с особенностями нарушений вентиляционной функции (ВФЛ), диффузионной способности легких (ДСЛ) и силы дыхательной мускулатуры (ДМ). **Материалы и методы.** Обследовано 108 пациентов (из них 58% женщин, средний возраст – 62 (52-66) года), перенесших пневмонию, вызванную COVID-19. В среднем через 75 (46-155) дней после дебюта заболевания проведены спирометрия, бодиплетизмография, исследование ДСЛ и силы ДМ. Выраженность одышки оценивалась по шкале MRC (Medical Research Council Scale) и 10-балльной шкале Борга. Инструментальные и лабораторные данные острого периода COVID-19 получены ретроспективно из медицинской документации. **Результаты.** Риск существования одышки любой выраженности в момент обследования был статистически значимо выше у пациентов со снижением ( $z\text{-score} < -1,645$ ) ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, DLCO, VA и DLCO/VA. Выявить связь риска одышки с показателями острого периода COVID-19 (максимальная концентрация С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, градация объема поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии, наличие положительного ПЦР-теста), полом, индексом массы тела не удалось. Ни у одного из обследованных не было выявлено снижение индекса Генслера <70%, однако снижение ОФВ<sub>1</sub> обнаружено у 10,3% пациентов. У 8,3% пациентов выявлен рестриктивный тип нарушений ВФЛ, у 11,2% – смешанный. Выраженность одышки была статистически значимо более высокой у пациентов с нарушением ВФЛ, особенно при смешанном типе, чем у пациентов с нормальной биомеханикой дыхания. Взаимосвязь риска одышки с функциональными параметрами сохранялась даже при ограничении выборки только пациентами с нормальной ВФЛ (n=75) и без сопутствующих заболеваний (n=49). У пациентов с нормальной ВФЛ без коморбидности, не имевших жалоб на одышку, значения ОФВ<sub>1</sub>, ВГО, DLCO и DLCO/VA (в % от должного) были выше, а Raw и Rocc – ниже, чем при наличии одышки какой-либо выраженности. **Заключение.** Прослежена взаимосвязь риска и выраженности одышки с рестриктивными, обструктивными нарушениями ВФЛ и снижением ДСЛ в постковидном периоде. Кроме того, выявлены закономерности, позволяющие рассматривать субклиническую бронхобструкцию и снижение силы ДМ как возможные механизмы одышки при нормальном паттерне биомеханики дыхания.

**Ключевые слова:** COVID-19, коронавирусная пневмония, одышка, бодиплетизмография, вентиляционная функция легких, диффузионная способность легких.

## RELATIONSHIP BETWEEN DYSPNEA AND RESPIRATORY FUNCTION INDICATORS AFTER CORONAVIRUS PNEUMONIA

### Контактная информация

Александр Всеволодович Мелехов, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии им. Г.И.Сторожакова, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, 1. E-mail: melekhov.aleksandr@yandex.ru

### Correspondence should be addressed to

Alexander V. Melekhov, MD, PhD, DSc (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy n.a. G.I. Storozhakov, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 1 Ostrovityanova Str., Moscow, 117997, Russian Federation. E-mail: melekhov.aleksandr@yandex.ru

### Для цитирования:

Мелехов А.В., Светлаков В.И., Бедрицкий С.А., Никитин И.Г. Взаимосвязь одышки с показателями функции дыхания после коронавирусной пневмонии // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.92. С.29–39. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-29-39

### For citation:

Melekhov A.V., Svetlakov V.I., Bedritsky S.A., Nikitin I.G. Relationship between dyspnea and respiratory function indicators after coronavirus pneumonia. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration 2024; (92):29–39 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-29-39

A.V.Melekhov<sup>1</sup>, V.I.Svetlakov<sup>1</sup>, S.A.Bedritsky<sup>2</sup>, I.G.Nikitin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 1 Ostrovityanova Str., Moscow, 117997, Russian Federation

<sup>2</sup>Federal State Autonomous Institution “National Medical Research Centre “Treatment and Rehabilitation Centre” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 3 Ivankovskoye highway, Moscow, 125367, Russian Federation

**SUMMARY.** Aim. To study the relationship between the probability and severity of dyspnea following COVID-19 pneumonia with the characteristics of lung ventilatory function (LVF), lung diffusion capacity (DCL), and respiratory muscle strength (RMS) impairments. Materials and methods. A total of 108 patients (58% women, age 62 [52-66] years) who had recovered from COVID-19 pneumonia were examined. Spirometry, bodyplethysmography, DCL, and RMS assessments were conducted 75 (46-155) days after the onset of the disease. The severity of dyspnea was evaluated using the MRC (Medical Research Council Scale) and the 10-point Borg scale. Instrumental and laboratory data from the acute phase of COVID-19 were retrospectively obtained from medical records. Results. The risk of dyspnea of any severity at the time of examination was statistically significantly higher in patients with reduced ( $z$ -score  $< -1.645$ ) VC, FVC, FEV<sub>1</sub>, DLCO, VA, and DLCO/VA. No correlation was found between the risk of dyspnea and acute COVID-19 indicators (maximum C-reactive protein, lactate dehydrogenase levels, lung tissue damage assessed by computed tomography, positive PCR test), sex, or body mass index. None of the patients had a Gensler index  $<70\%$ ; however, reduced FEV<sub>1</sub> was found in 10.3% of patients. Restrictive LVF impairments were observed in 8.3% of patients, and mixed impairments in 11.2%. Dyspnea severity was statistically significantly higher in patients with LVF impairments, especially with mixed type, compared to patients with normal respiratory biomechanics. The correlation between the risk of dyspnea and functional parameters persisted even when the sample was limited to patients with normal LVF (n=75) and without comorbidities (n=49). In patients with normal LVF and no comorbidities who did not report dyspnea, FEV<sub>1</sub>, ITGV, DLCO, and DLCO/VA values (in % of predicted) were higher, and Raw and Rocc were lower than in those with any severity of dyspnea. Conclusion. There is a correlation between the risk and severity of dyspnea and restrictive, obstructive VFL impairments, and reduced DCL in the post-COVID-19 period. Additionally, identified patterns suggest that subclinical bronchial obstruction and reduced RMS may be possible mechanisms of dyspnea in patients with a normal respiratory biomechanics pattern.

**Key words:** COVID-19, coronavirus pneumonia, dyspnea, body plethysmography, ventilatory function of the lungs, lung diffusion capacity.

Окончание пандемии COVID-19 обуславливает необходимость осмыслиения накопленных сведений о течении заболевания и его последствиях. В медицинской периодике активно обсуждается распространенность и выраженность симптомов, которые могут сохраняться в течение длительного времени после перенесенной коронавирусной инфекции (одышка, слабость, утомляемость и др.), а также их взаимосвязь с нарушениями вентиляционной функции легких (ВФЛ), диффузационной способности легких (ДСЛ), работой дыхательной мускулатуры (ДМ). Проведено большое количество исследований, посвященных различным аспектам постковидного периода, существенно отличающихся по дизайну, статистической мощности, тяжести включенных пациентов и сроку наблюдения. Методическая неоднородность существенно затрудняет интерпретацию их результатов и определение роли функциональных респираторных нарушений в формировании клинической картины постковидного синдрома.

Наблюдение в течение года за 45 пациентами без интерстициальных заболеваний легких и тяжелых форм хронической обструктивной болезни легких, перенесшими COVID-19 с объемом поражения легких более 50%, показало, что через 3, 6 и 12 месяцев после выписки рестриктивные нарушения (снижение общей емкости легких (ОЕЛ)  $<80\%$  от должных значений

(ДЗ)) выявлялись в 36, 27 и 20% случаев, а снижение трансфер-фактораmonoоксида углерода (DLCO) – в 73, 67 и 69% случаев, соответственно. Обструктивные нарушения (отношение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ))  $<70\%$ ) выявлены у 6% пациентов. Одышка беспокоила 95% пациентов через 3 месяца после выписки из стационара и 47% – через 12 месяцев [1].

В наиболее крупном из отечественных исследований показано, что среди 434 пациентов без сопутствующих хронических заболеваний легких на 15-183 день после перенесенной коронавирусной пневмонии, потребовавшей стационарного лечения, рестриктивные нарушения вентиляции (снижение ОЕЛ  $<$  нижней границы нормы (НГН)) выявлены у 29%, обструктивные (снижение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ)  $<$  НГН) – у 2%, снижение основного показателя ДСЛ (DLCO) – у 53% [2]. В более поздние сроки (на 320-420 день после дебюта COVID-19) у 74 подобных пациентов рестриктивные нарушения выявлены в 29,2% случаев, обструктивные – лишь у 1 пациента, снижение DLCO зафиксировано у 40,5% обследованных [3]. В обеих работах отмечена ассоциация тяжести функциональных нарушений с объемом поражения легочной ткани в остром периоде коронавирусной пневмонии по данным компьютерной томографии (КТ), а также регресс этих нарушений со

временем.

Использование z-критерия для оценки показателей ВФЛ и ДСЛ позволяет точнее оценить наличие и выраженность нарушений. Так, на схожей выборке пациентов (55 реабилитантов после коронавирусной пневмонии, 24–305 дней после получения отрицательного теста на SARS-CoV-2) выявлено снижение ( $z$ -score  $< -1,645$ ) ОЕЛ у 23,6% обследованных, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ – у 1,8%, DLCO – у 50,9%, константы Крока (отношение DLCO к альвеолярному объему (VA)) – у 29,1% [4].

Такое распределение пациентов по паттернам постковидных респираторных нарушений в целом соответствует зарубежным данным. Мета-анализ 30 исследований, объединивший данные 6770 пациентов, перенесших COVID-19, показал, что к 6 и 12 месяцам наблюдения частота снижения ОЕЛ составила 11 и 17% ( $p=0,046$ ), а DLCO – 39 и 31% ( $p=0,115$ ) [5]. В другом мета-анализе обобщение данных 12 исследований, в которых изучали ВФЛ и ДСЛ через год после COVID-19, частота снижения ОЕЛ <80% ДЗ оценивается как 8,6%, ОФВ<sub>1</sub><80% ДЗ – 9,1%, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ < 0,7 – 5,1%, DLCO <80% ДЗ – 30,5% [6]. Несколько меньшую распространенность рестриктивных нарушений и снижения ДСЛ по сравнению с процитированными отечественными работами можно, например, объяснить включением в мета-анализ данных пациентов с более легким течением COVID-19 и большей долей пациентов на большем сроке реабилитации.

При этом есть работы, выявившие существенно большую распространенность бронхиальной обструкции после COVID-19, что, вероятно, можно объяснить особенностями набора пациентов в исследование. Так, при обследовании 10456 пациентов без хронических респираторных заболеваний в анамнезе 2–4 недели спустя после реабилитации от COVID-19 любой тяжесть бронхобструктивный синдром был выявлен в 71,8% случаев [7, 8].

В постковидном периоде даже при отсутствии вентиляционных и газообменных нарушений при традиционных легочных функциональных тестах (спирометрия, бодиплетизмография), с помощью специальных методов может быть выявлена дисфункция мелких (периферических) дыхательных путей, приводящая к сужению их просвета, вплоть до полного закрытия, задержке воздуха в альвеолах («воздушная ловушка») и неравномерному распределению вентиляции [9].

Неоднозначна роль поражения ДМ в патогенезе постковидного синдрома. При обследовании 74 пациентов, госпитализированных с «продолжающимся симптоматическим COVID-19» и сохраняющимися изменениями при КТ органов грудной клетки, через 120 (34–177) дней после дебюта COVID-19 снижение показателей силы инспираторных и экспираторных мышц (максимальное статическое ротовое давление при закрытых дыхательных путях во время максимального

вдоха (MIP) и выдоха (MEP) <75% от должных значений) были выявлены в 11 и 30% случаев, соответственно, но значимой связи с параметрами ВФЛ и ДСЛ эти показатели не имели. У 45% пациентов выявлено увеличение показателя Р0,1 (окклюзионное ротовое давление в первые 0,1 сек вдоха, отражающее активность дыхательного центра). Авторы связывают это с нарушением механических свойств аппарата вентиляции при сохранении параметров биомеханики дыхания [10].

Мы провели исследование взаимосвязи вероятности и выраженности одышки после перенесенной коронавирусной пневмонии с особенностями нарушений ВФЛ, ДСЛ и силы ДМ.

### Материалы и методы исследования

Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, все пациенты заполняли информированное согласие на участие в исследовании.

Пациентам, перенесшим коронавирусную пневмонию в условиях различных стационаров, при выписке предлагалось пройти бесплатное амбулаторное обследование. Никто из пациентов к моменту обследования не проходил специализированной реабилитации, помимо общепринятых мероприятий первого этапа. Данные о показателях острого периода COVID-19 и сопутствующих заболеваниях были собраны из медицинской документации, предоставленной пациентами. Объем поражения легочной ткани по данным КТ оценивался по широко применяемой визуальной шкале (КТ-0 – отсутствие характерных проявлений; КТ-1 – минимальный объем поражения (<25% объема легких); КТ-2 – средний объем (25–50%); КТ-3 – значительный объем (50–75%); КТ-4 – субтотальный объем (>75%), а также конкретные значения объема поражения в процентах при их доступности. Для анализа были использованы максимальные из зарегистрированных в остром периоде значений С-реактивного белка (СРБ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ).

Функциональные исследования проводили на аппарате для комплексного исследования функции внешнего дыхания MasterScreen Body (Jaeger, Германия) с учетом российских рекомендаций по их выполнению [11]. Пациентам проводили спирометрию, бодиплетизмографию, исследование силы ДМ и ДСЛ с определением следующих параметров: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, отношения ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ (индекс Генслера, ИГ), ОЕЛ, остаточный объем легких (ОО) и его доля в ОЕЛ (ОО/ОЕЛ), внутргрудной объем газа (ВГО), общее бронхиальное сопротивление (Raw), бронхиальное сопротивление при перекрытии воздушного потока (Rocc), MIP, MEP, DLCO и

DLCO/VA. Результаты выражали в процентах от должного значения. Кроме того, для ряда показателей (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ОЕЛ, ОО, VA, DLCO и DLCO/VA) была рассчитана выраженность отклонения от должных значений (z-score) по формулам Global Lung Function Initiative (Глобальная инициатива по функции легких, <http://gli-calculator.ersnet.org/>). Нормальным диапазоном значений z-score являлся интервал от -1,645 до 1,645. Для более детального анализа выделены следующие категории тяжести функциональных нарушений: значения z-score от -1,65 до -2,0 – легкая степень, от -2,01 до -2,5 – умеренная, от -2,51 до -3,0 – среднетяжелая, от -3,01 до -4,0 – тяжелая, <-4,0 – крайне тяжелая. Такая классификация использовалась в методическом руководстве по спирометрии Российского респираторного общества в 2021 г, в современной его версии для практических целей рекомендовано использовать более упрощенное разделение [11].

Выраженность одышки оценивали по 10-балльной шкале Борга и шкале MRC (Medical Research Council Scale). В подгруппу пациентов с одышкой отнесены участники, оценившие ее выраженность более 0 баллов по 10-балльному опроснику.

Полученные результаты обрабатывались в программах Microsoft Excel и Jamovi для статистического анализа данных. Для описания непрерывных переменных использовалась медиана и интерквартильный размах, порядковые переменные с малым диапазоном значений (выраженность одышки по шкале MRC, градация объема поражения легочной ткани по данным КТ) дополнительно представлена в виде среднего значения и

стандартного отклонения. В случае неполных данных указано точное количество пациентов с известным значением параметра (n). Для сравнения двух независимых количественных переменных использовался метод Манна-Уитни, трех и более – метод Краскелла-Уоллиса, качественных – метод  $\chi^2$ . Кумулятивный риск наличия одышки в постковидном периоде оценивали методом Каплана-Майера с оценкой статистической значимости по логранговому критерию (PLR) и критерию Гехана (PG). Отличия считали статистически значимыми при значениях p<0,05.

### Результаты исследования и их обсуждение

Обследовано 108 пациентов, возраст – 62 (52-66) лет, индекс массы тела (ИМТ) – 29,3 (25,5-33,2) кг/м<sup>2</sup>, в том числе 63 (58%) женщин и 45 (42%) мужчин. В остром периоде COVID-19 градация объема поражения легочной ткани по данным визуально-аналоговой шкалы КТ составляла в среднем 2,45±0,97 или 45 (30-63)%, максимальные зафиксированные значения СРБ и ЛДГ составили соответственно 52 (22-109) мг/л и 401 (296-544) Ед/л. 85 (81%) пациентов имели хотя бы один положительный ПЦР-тест на SARS-CoV-2, у остальных диагноз был установлен на основании эпидемиологических, клинических, лабораторных и инструментальных данных.

Обследование проведено на 75 (46-155) день после дебюта COVID-19. В момент обследования выраженность одышки составила 4,5 (1,0-7,0) баллов по 10-балльной шкале и 1,5±0,96 баллов по шкале MRC (рис. 1).

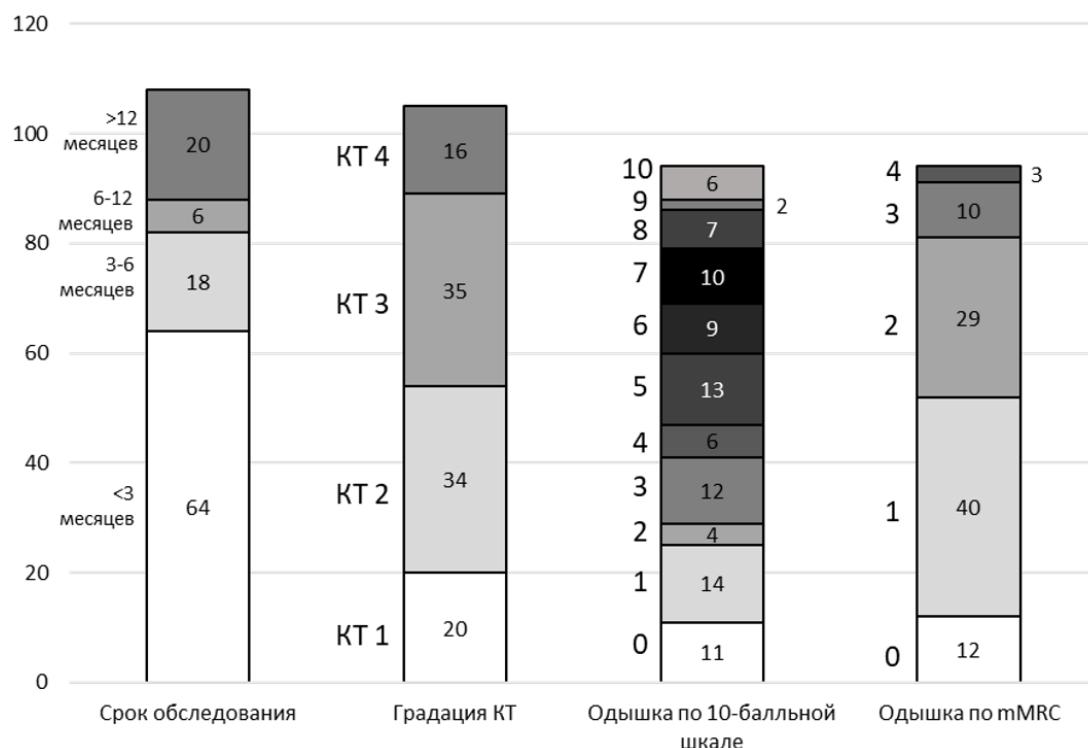


Рис. 1. Основные характеристики обследованной выборки пациентов. Цифрами внутри столбиков указано количество пациентов.

34 пациента (31,5%) имели одно или несколько сопутствующих заболеваний/состояний, которые могли самостоятельно повлиять на выраженность одышки или функциональные показатели (диагностированное ранее бронхобструктивное заболевание, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, порок сердца, хроническая сердечная недостаточность, анемия или последний известный уровень гемоглобина <120 г/л). В дальнейшем анализе эта часть пациентов рассмотрена отдельно. Среди остальных 74 пациентов 50% страдали артериальной гипертензией, 12% – атеросклерозом, 3% – сахарным диабетом 1 типа, 11% –

сахарным диабетом 2 типа, 3% – нарушением толерантности к глюкозе, 9% – медикаментозно компенсированным гипотиреозом, 7% имели онкологическое заболевание в прошлом.

На рисунке 2 представлено распределение пациентов с одышкой и без одышки по выраженности отклонения функциональных показателей (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ОО, ОЕЛ, DLCO, VA, DLCO/VA) в соответствии с z-score. Заметно большие доли пациентов с одышкой (чем без нее) имели нарушения показателей ВФЛ и ДСЛ различной тяжести, однако статистической значимости отличия распределения пациентов не имели.

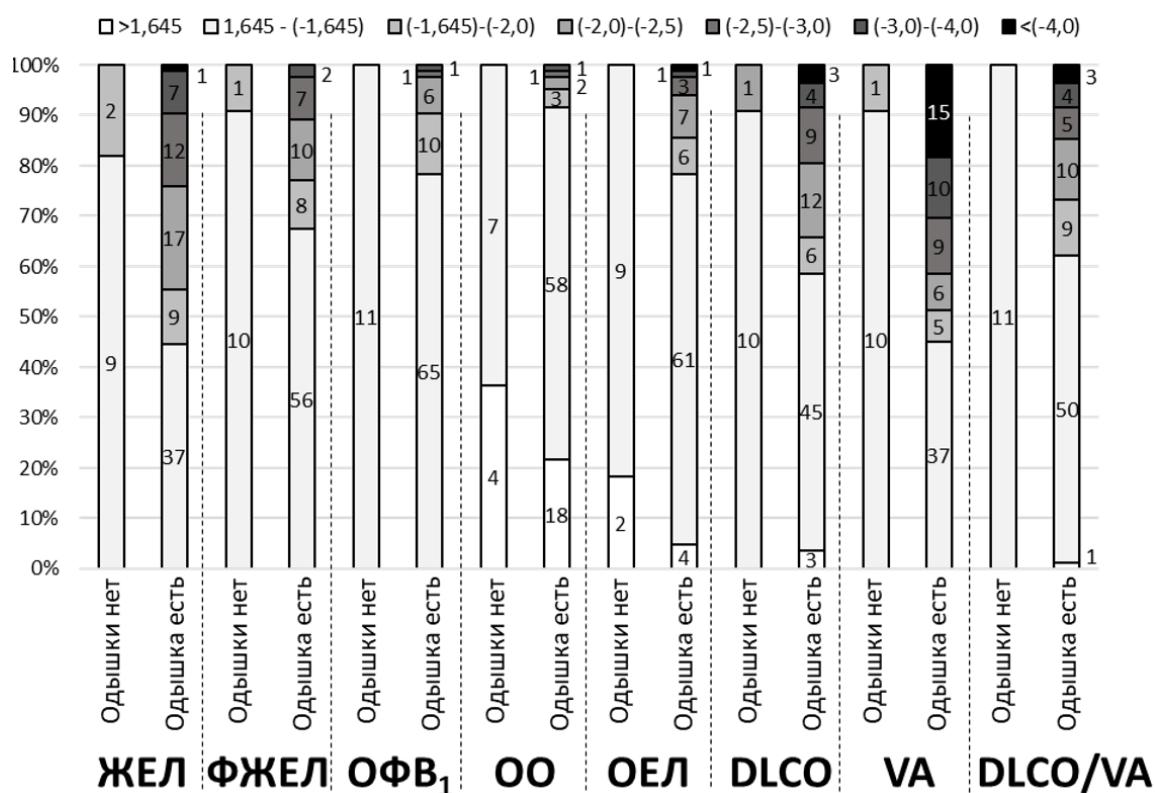


Рис. 2. Тяжесть функциональных нарушений по значениям z-score у пациентов с одышкой и без одышки. Цифрами в столбцах указано количество пациентов в подгруппах.

При этом анализ Каплана-Майера показал, что кумулятивный риск одышки был не только статистически значимо выше у пациентов со снижением ряда функциональных показателей (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, DLCO, VA и DLCO/VA), но и соответствовал выраженности этого снижения при оценке по z-score (рис. 3). Аналогичное разделение пациентов по выраженности отклонений ОО, ОЕЛ, а также по медианам значений Raw, Rocc, MIP и МЕР статистически значимых отличий кумулятивного риска одышки не выявило.

Интересно, что кумулятивный риск одышки статистически значимо не отличался при разделении пациентов по полу, медианам ИМТ, максимальных зафиксированных значений СРБ и ЛДГ, а также по градации объема поражения легочной ткани в остром пе-

риоде COVID-19 (при сравнении четырех подгрупп (КТ 1, 2, 3 и 4) и двух (КТ 1-2 и КТ 3-4), наличию или отсутствию положительного ПЦР-теста, наличию или отсутствию как минимум одного из изученных сопутствующих заболеваний). Риск одышки был выше у пациентов старше медианы возраста ( $pLR=0,038$ ,  $pG=0,089$ ).

При исключении из общей выборки пациентов с сопутствующими заболеваниями ( $n=74$ ) статистическая значимость связи риска одышки с выраженностью снижения функциональных показателей также сохранилась (значения  $pLR$  для сравнения всех выделенных подгрупп для ЖЕЛ составили 0,005, для ФЖЕЛ – 0,019, для ОФВ<sub>1</sub> <0,001, для DLCO – 0,01, для VA – 0,008, для DLCO/VA – 0,011).

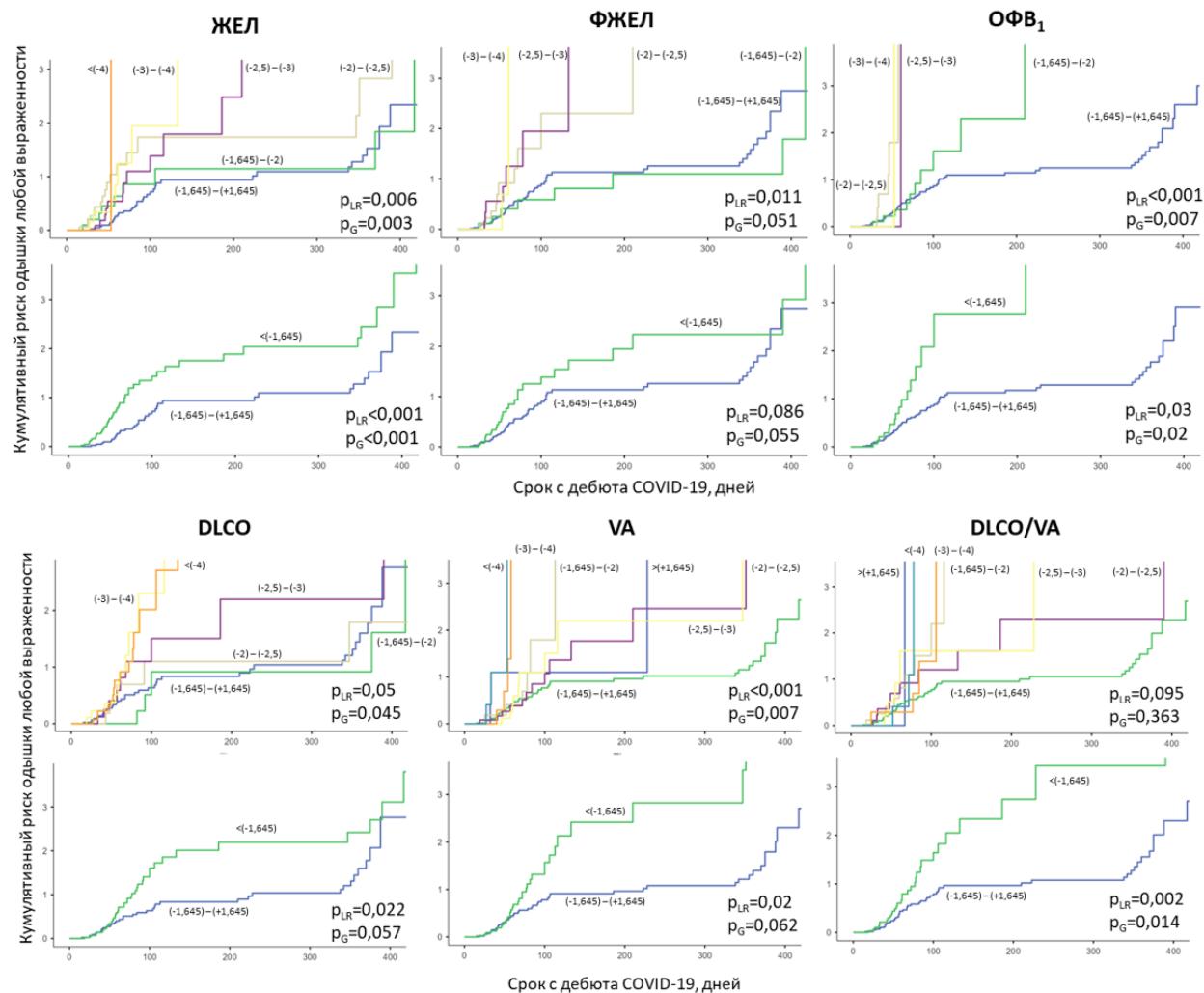


Рис. 3. Кривые кумулятивного риска одышки любой выраженности у пациентов с различной степенью отклонений функциональных показателей от расчетной нормы. Возле кривых указаны диапазоны значений z-score для каждой подгруппы. В верхнем ряду графиков представлены сравнения всех выделенных подгрупп, в нижнем – двух подгрупп, с показателем в нормальном диапазоне и с отклонениями любой выраженности.

Несмотря на присутствие в общей выборке 9 пациентов с ранее диагностированным бронхобструктивным заболеванием (7 с бронхиальной астмой и 2 с хронической обструктивной болезнью легких), клинических признаков бронхиальной обструкции в момент обследования не было ни у одного пациента, возможно, благодаря проводимому лечению. Значения ИГ колебались в диапазоне 72-99%, медиана и интерквартильный размах этого показателя составили 84 (80-87)%, а z-score – 0,822 (0,172-1,28), от -0,948 до 3,88. Таким образом, по формальным критериям (ИГ<70%) ни у одного из обследованных пациентов не мог быть диагностирован обструктивный тип нарушений ВФЛ.

У пациентов без рестрикции (ОЕЛ z-score > -1,645) в подгруппах с ИГ более и менее 80% (n=55 и n=20, соответственно) выраженность одышки статистически значимо не отличалась (4 (1-6) и 4 (1-6) по 10-балльной шкале и 1,5±1,0 и 1,3±0,8 по MRC, p=0,65 и 0,48, соответственно). Однако, у 11 из пациентов без рестрикции, со сниженным ОФВ<sub>1</sub> (z-score < -1,645, условно

отнесены к «обструктивному» типу нарушений ВФЛ), выраженность одышки была большей, чем у пациентов с нормальными его значениями (рис. 4). Это сопровождалось и более низкими значениями других функциональных показателей в этой подгруппе в сравнении с пациентами с нормальным паттерном ВФЛ (ФЖЕЛ – 73 (68-76) и 99 (89-108)%, p<0,001; ОЕЛ – 88 (87-94) и 103 (95-114)%, p<0,001; VA – 68 (65-80) и 88 (78-95)%, p=0,001; DLCO – 60 (42-69) и 73 (60-81)%, p=0,021), соответственно.

У 21 (19%) пациентов была значимо снижена ОЕЛ (z-score < -1,645), они отнесены к рестриктивному типу нарушений ВФЛ. В этой подгруппе пациентов выраженная одышка была статистически значимо более высокой, чем у пациентов с нормальными значениями ОЕЛ (рис. 4). У 12 из них (11% от общей выборки) также был значимо снижен ОФВ<sub>1</sub> (z-score < -1,645), в дальнейшем они условно отнесены к «смешенному» типу нарушений ВФЛ.

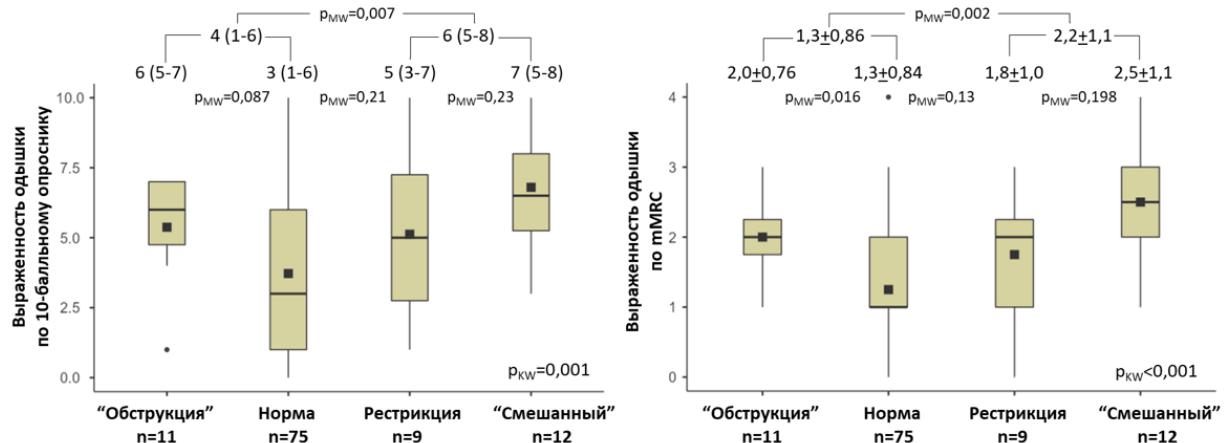


Рис. 4. Выраженность одышки у пациентов с различными паттернами биомеханики дыхания.

При проведении анализа Каплана-Майера в выборке пациентов с нормальным паттерном биомеханики дыхания ( $n=75$ ) установлено, что вероятность наличия одышки также была связана с выраженной отклонениями ряда функциональных показателей (значение  $pLR$  для сравнения всех выделенных подгрупп составили для ЖЕЛ 0,037, для ФЖЕЛ – 0,41, для ОО – 0,21, для DLCO – 0,018, для VA – 0,055, для DLCO/VA – 0,001).

У пациентов с нормальным паттерном ВФЛ без значимой коморбидности, не имевших жалоб на одышку, ряд объемных параметров и показателей ДСЛ был выше, а сопротивление в дыхательных путях – ниже, чем при наличии одышки какой-либо выраженности (табл.). Эти подгруппы были сопоставимы по другим изученным функциональным показателям (включая ЖЕЛ, ОО и VA), возрасту, ИМТ, уровню СРБ, ЛДГ, градации объема поражения легочной ткани в остром периоде COVID-19 и сроку наблюдения.

#### Таблица

**Показатели ВФЛ и ДСЛ у пациентов с нормальным паттерном биомеханики дыхания без коморбидности, разделенных на подгруппы с одышкой и без одышки**

Показатель, % от должных значений	Одышки нет, n=10	Одышка >1 балла, n=38	p
ОФВ1	110 (101-116)	96 (91,6-105)	0,004
ВГО	121 (115-129)	107 (94,7-119)	0,015
Raw	61,8 (57,2-70,8)	86 (69-113)	0,008
Rocc	90,5 (79,8-100)	126 (114-145)	<0,001
DLCO	79,7 (75-87,7)	69,2 (55-76,5)	0,010
DLCO/VA	89,6 (84,1-97,2)	81 (68,1-87,9)	0,045

Выявленные закономерности взаимосвязи риска одышки с функциональными параметрами сохранялись даже при ограничении выборки только пациентами без коморбидности и с нормальным паттерном биомеханики дыхания ( $n=48$ ). На рисунке 5 представлены сравнения этой категории пациентов, разделенных на подгруппы с нормальными или сниженными значениями ЖЕЛ, VA и DLCO/VA ( $pLR$  для DLCO 0,057).

В общей выборке ( $n=108$ ) показатели, характеризующие силу ДМ (МЕР, МИР), не отличались статистически значимо у пациентов с одышкой и без одышки, а в подгруппах со значениями этих показателей выше и ниже медиан их значений статистически значимых отличий кумулятивного риска одышки и ее выраже-

ности по данным опросников не было. При этом параметры (рис. 6), продемонстрировавшие в вышеприведенном анализе четкую связь с риском одышки (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, VA и DLCO), были статистически значимо выше у пациентов со значениями МЕР выше медианы (97% от расчетных). У пациентов с большей силой экспираторной мускулатуры были также выше ООЛ (93 (83-103) и 103 (89-114)%,  $p=0,006$ ) и Raw (71 (60-94) и 92 (71-107)%,  $p=0,018$ ). Показатели ОФВ1, ИГ, ВГО, ОО, ОО/ООЛ, Rocc, DLCO/VA статистически значимо не отличались. При разделении общей выборки на подгруппы с нормальными и существенно сниженными значениями МЕР (более и менее 80%) от расчетных значений выявленные отличия становились еще более заметными.

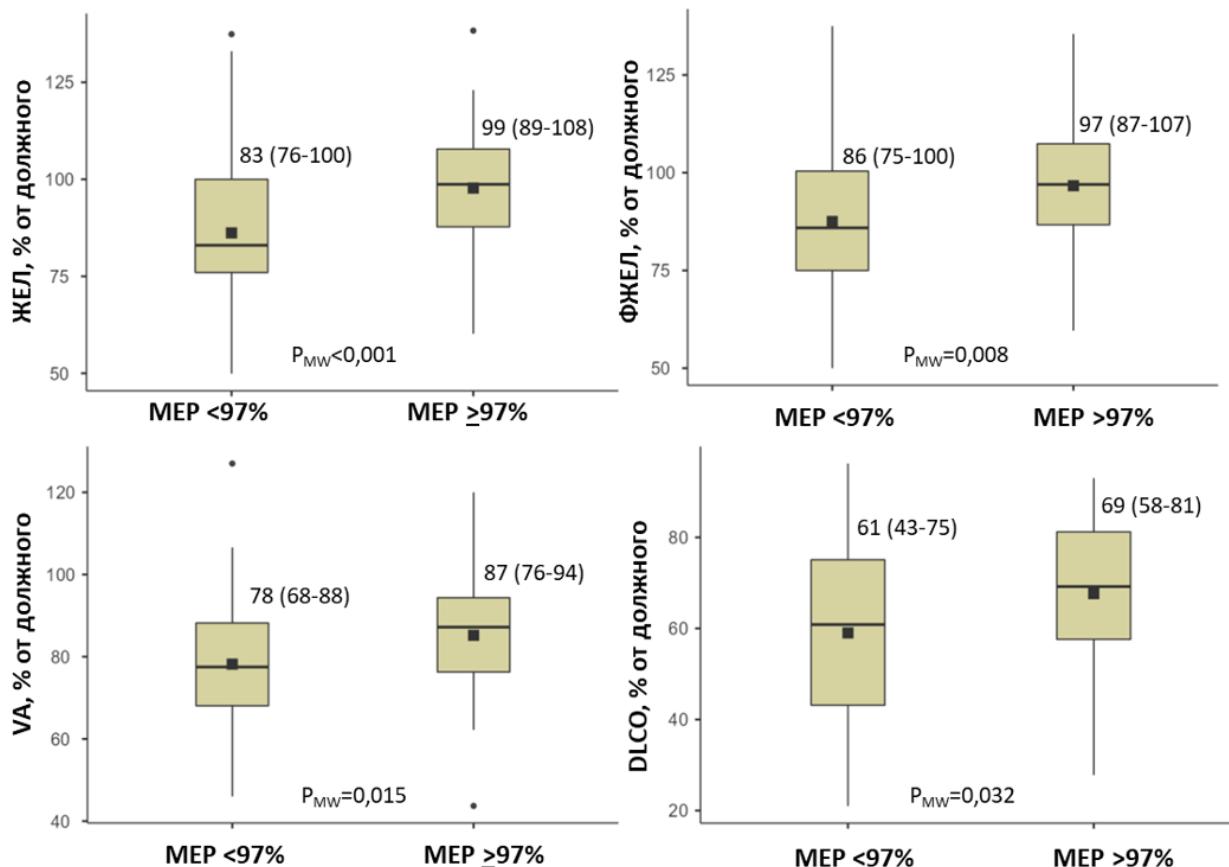


Рис. 6. Функциональные показатели у пациентов с силой экспираторной мускулатуры выше и ниже медианы значений.

При ограничении выборки только пациентами с нормальным паттерном биомеханики дыхания ( $n=75$ ), а также после удаления пациентов с коморбидностью ( $n=48$ ) в подгруппе с  $MEP >97\%$  значения ЖЕЛ, ОЕЛ и Raw также были статистически значимо более высокими (93 (82-104) и 104 (94-109)%,  $p=0,016$ ; 98 (90-105) и 109 (97-116)%,  $p=0,049$ ; 70 (61-83) и 103 (72-111),  $p=0,042$ , соответственно).

### Заключение

Таким образом, при обследовании в различные сроки 108 пациентов, перенесших коронавирусную пневмонию различной тяжести, у 8,3% выявлен рестриктивный паттерн биомеханики дыхания, а 70,1% пациентов были отнесены к нормальному паттерну. В отсутствие низких значений ИГ в обследованной выборке на основании снижения ОФВ<sub>1</sub> 10,3% пациентов были условно отнесены к обструктивному паттерну нарушений ВФЛ, а 11,2% – к смешанному. Выраженность одышки была выше у пациентов с рестриктивным, обструктивным и смешанным паттернами биомеханики дыхания в сравнении с пациентами с нормальной ВФЛ. У пациентов с нормальным паттерном биомеханики дыхания наличие одышки было ассоциировано с более низкими значениями ОФВ<sub>1</sub>, а также более высокими – Raw и Rocc, что, по нашему мнению, может свидетель-

ствовать о наличии у них субклинической бронхобструкции, не приводящей к существенному отклонению ИГ. Поскольку ее существование могло бы стать самостоятельной терапевтической мишенью, необходимы дальнейшие исследования в этом направлении, в т.ч. с проведением пробы с бронхолитиком.

Большая выраженность нарушений ЖЕЛ, DLCO, DLCO/VA по z-score определяла более высокий кумулятивный риск одышки даже при ограничении выборки только пациентами без коморбидности и/или с нормальным паттерном биомеханики дыхания. При этом связь кумулятивного риска одышки с градацией объема поражения легочной ткани по КТ, максимальными уровнями СРБ и ЛДГ в остром периоде COVID-19 не прослеживалась. Это свидетельствует о самостоятельной роли нарушений ВФЛ и ДСЛ в формировании ощущения одышки в постковидном периоде, в т.ч. у пациентов без сопутствующих заболеваний и без формальных признаков бронхобструкции или рестрикции. Изменения ВФЛ и ДСЛ, связанные с одышкой, могут сохраняться в течение длительного времени после выздоровления и выписки из стационара.

Несмотря на отсутствие прямых доказательств связи силы ДМ с риском и выраженностю одышки, ассоциация МЕР с рядом функциональных параметров

позволяет рассматривать ее снижение как компонент астенизации и детренированности после перенесенного заболевания. При этом у пациентов, перенесших COVID-19, реабилитирующее влияние на силу ДМ и, опосредованно, на объемные и скоростные характеристики биомеханики дыхания, возможно с помощью специфических тренировок [12, 13], в то время как средств, доказанно улучшающих свойства альвео-лярно-капиллярной мембранны и ДСЛ, на сегодняшний день не существует.

### 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. Абдуллаева Г.Б., Авдеев С.Н., Фоминых Е.В., Гордина Г.С., Мустафина М.Х. Оценка отдаленных клинико-функциональных изменений у пациентов, перенесших тяжелое COVID-19-ассоциированное поражение легких // Пульмонология. 2023. Т.33, №4. С.461–471. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-4-461-471>
2. Карчевская Н.А., Скоробогач И.М., Черняк А.В., Мигунова Е.В., Лещинская 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>
3. Черняк А.В., Мустафина М.Х., Калманова Е.Н., Зыков К.А. Исследование функции внешнего дыхания у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2, в отдаленный период выздоровления // Практическая пульмонология. 2023. №2. С.33–40. <https://doi.org/10.24412/2409-6636-2023-12876>
4. Черняк А.В., Карчевская Н.А., Скоробогач И.М., Лещинская О.В., Калманова Е.Н., Зыков К.А., Петриков С.С. Функциональные и количественные компьютерно-томографические изменения бронхолегочной системы у пациентов, перенесших COVID-19 // Медицинский совет. 2022. Т.16, №18. С.113–121. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-113-121>
5. Lee J.H., Yim J.J., Park J. Pulmonary function and chest computed tomography abnormalities 6-12 months after recovery from COVID-19: a systematic review and meta-analysis // Respir. Res. 2022. Vol.23, Iss.1. Article number:233. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-02163-x>
6. Watanabe A., So M., Iwagami M., Fukunaga K., Takagi H., Kabata H., Kuno T. One-year follow-up CT findings in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis // Respirology. 2022. Vol.27, Iss.8. P.605–616. <https://doi.org/10.1111/resp.14311>
7. Лещенко И.В., Эсаулова Н.А., Глушкова Т.В., Скорняков С.Н. Респираторные нарушения при постковидном синдроме // Терапевтический архив. 2023. Т.95, №3. С.203–209. <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.03.202072>
8. Лещенко И.В., Эсаулова Н.А. Постковидный бронхобструктивный синдром в практике врача-терапевта и пульмонолога: широкомасштабное исследование // Пульмонология. 2022. Т.32, №4. С.539–547. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-4-539-547>
9. Савушкина О.И., Черняк А.В. Методы диагностики дисфункции мелких дыхательных путей и равномерности вентиляции лёгких: их применение после перенесенной новой коронавирусной инфекции // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.84. С.137–143. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-84-137-143>
10. Савушкина О.И., Зайцев А.А., Крюков Е.В., Астанин П.А., Асеева Н.А., Малашенко М.М., Фесенко О.В. Центральная инспираторная активность и сила дыхательных мышц после перенесенного COVID-19 // Пульмонология. 2023. Т.33, №1. С.27–35. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-1-27-35>
11. Каменева М.Ю., Черняк А.В., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Бабак С.Л., Белевский А.С., Берестень Н.Ф., Калманова Е.Н., Малышев А.Г., Перельман Ю.М., Приходько А.Г., Стручков П.В., Чикина С.Ю., Чушкин М.И. Спирометрия: методическое руководство по проведению исследования и интерпретации результатов Межрегиональная общественная организация «Российское респираторное общество» Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики» Общероссийская общественная организация «Российское научно-медицинское общество терапевтов» // Пульмонология. 2023. Т.33, №3. С.307–340. <https://doi.org/10.18093/08690189-2023-33-3-307-340>
12. Liu K., Zhang W., Yang Y., Zhang J., Li Y., Chen Y. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: a randomized controlled study // Complement Ther. Clin. Pract. 2020. Vol.39. Article number:101166. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2020.101166>
13. Беляев А.Ф., Гельцер Б.И., Харьковская Т.С., Фотина О.Н., Дей А.А. Эффективность комплексной реабилитации пациентов с нарушением силы дыхательных мышц после перенесенной коронавирусной пневмонии // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.91. С.41–49. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-91-41-49>

## REFERENCES

1. Abdullaeva G.B., Avdeev S.N., Fominykh E.V., Gordina G.S., Mustafina M.Kh. [Assessment of long-term clinical and functional changes in patients recovering from severe COVID-19-associated lung damage]. *Pul'monologiya = Russian Pulmonology* 2023; 33(4):461–471 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-4-461-471>
2. Karchevskaya N.A., Skorobogach I.M., Chernyak A.V., Migunova Y.V., Leshchinskaya O.V., Kalmanova Y.N., Bulanov A.Y., Ostrovskaya Y.A., Kostin A.I., Nikulina V.P., Kravchenko N.Y., Belevskiy A.S., Petrikov S.S. [Long-term follow-up study of post-COVID-19 patients]. *Terapevticheskiy arkhiv* 2022; 94(3):378–388 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.03.201399>
3. Chernyak A.V., Mustafina M.Kh., Kalmanova Y.N., Zykov K.A. [Investigation of respiratory function in patients with a new coronavirus infection SARS-CoV-2 in the long recovery period]. *Prakticheskaya pul'monologiya = The Journal of Practical Pulmonology* 2023; 2:33–40 (in Russian). <https://doi.org/10.24412/2409-6636-2023-12876>
4. Chernyak A.V., Karchevskaya N.A., Skorobogach I.M., Leshchinskaya O.V., Kalmanova Ye.N., Zykov K.A., Petrikov S.S. [Functional and quantitative computed tomographic changes in the bronchopulmonary system in patients who have undergone COVID-19]. *Meditinskiy sovet = Medical Council* 2022; 16(18):113–121 (in Russian). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-113-121>
5. Lee J.H., Yim J.J., Park J. Pulmonary function and chest computed tomography abnormalities 6–12 months after recovery from COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Respir. Res.* 2022; 23(1):233. <https://doi.org/1186/s12931-022-02163-x>
6. Watanabe A., So M., Iwagami M., Fukunaga K., Takagi H., Kabata H., Kuno T. One-year follow-up CT findings in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Respirology* 2022; 27(8):605–616. <https://doi.org/10.1111/resp.14311>
7. Leshchenko I.V., Esaulova N.A., Glushkova T.V., Skornyakov S.N. [Respiratory disorders of post-COVID-19 syndrome]. *Terapevticheskiy arkhiv* 2023; 95(3):203–209 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.03.202072>
8. Leshchenko I.V., Esaulova N.A. [Postcovid bronchoobstructive syndrome in practice of general practitioner and pulmonologist: large-scale study]. *Pul'monologiya = Russian Pulmonology*. 2022; 32(4):539–547 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-4-539-547>
9. Savushkina O.I., Cherniak A.V. [Methods for diagnosing dysfunction of small airways and uniformity of lung ventilation: their use after a novel coronavirus infection]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; 84:137–143 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-84-137-143>
10. Savushkina O.I., Zaicev A.A., Kryukov E.V., Astanin P.A., Aseeva N.A., Malashenko M.M., Fesenko O.V. [The inspiratory activity of respiratory center and respiratory muscles strength after COVID-19]. *Pul'monologiya = Russian Pulmonology* 2023; 33(1):27–35 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-1-27-35>
11. Kameneva M.Yu., Cherniak A.V., Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Babak S.L., Belevskiy A.S., Beresten N.F., Kalmanova E.N., Malyavin A.G., Perelman J.M., Prikhodko A.G., Struchkov P.V., Chikina S.Yu., Chushkin M.I. [Spirometry: national guidelines for the testing and interpretation of results Interregional Public Organization «Russian Respiratory Society» All-Russian Public Organization «Russian Association of Specialists in Functional Diagnostics» All-Russian Public Organization «Russian Scientific Medical Society of Therapists»]. *Pul'monologiya = Russian Pulmonology* 2023; 33(3):307–340 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/08690189-2023-33-3-307-340>
12. Liu K., Zhang W., Yang Y., Zhang J., Li Y., Chen Y. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: a randomized controlled study. *Complement Ther. Clin. Pract.* 2020; 39:101166. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2020.101166>
13. Belyaev A.F., Geltsber B.I., Kharkovskaya T.S., Fotina O.N., Dei A.A. [Effectiveness of comprehensive rehabilitation of patients with impaired respiratory muscle strength after coronavirus pneumonia]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2024; 91:41–49 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-91-41-49>

---

**Информация об авторах:**

**Александр Всеволодович Мелехов**, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии им. Г.И.Сторожакова, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1637-2402>; e-mail: melekhov.aleksandr@yandex.ru

**Author information:**

**Alexander V. Melekhov**, MD, PhD, DSc (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy n.a. G.I. Storozhakov, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1637-2402>; e-mail: melekhov.aleksandr@yandex.ru

**Вячеслав Игоревич Светлаков**, ассистент кафедры госпитальной терапии им. Г.И.Сторожакова, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8654-4030>; e-mail: megadoc@mail.ru

**Станислав Александрович Бедрицкий**, зав. отделением функциональной диагностики, Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9733-6445>; e-mail: SBedritskij@med-rf.ru

**Игорь Геннадиевич Никитин**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии им. Г.И.Сторожакова, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>; e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

**Vyacheslav I.Svetlakov**, Assistant of the Department of Hospital Therapy n.a. G.I. Storozhakov, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8654-4030>; e-mail: megadoc@mail.ru

**Stanislav A.Bedritskiy**, Head Department of Functional Diagnostics, Federal State Autonomous Institution “National Medical Research Centre “Treatment and Rehabilitation Centre” of the Ministry of Health of the Russian Federation; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9733-6445>; e-mail: SBedritskij@med-rf.ru

**Igor G.Nikitin**, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy n.a. G.I. Storozhakov, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>; e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

Поступила 24.04.2024  
Принята к печати 30.05.2024

Received April 24, 2024  
Accepted May 30, 2024

УДК 616.24-008.811.6:613.84]616.155.3-007.1:577.213.7:616-008

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-40-46

## ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ПОВРЕЖДЕНИЯ ДНК В ЛЕЙКОЦИТАХ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Д.А.Гассан, Д.Е.Наумов, И.Ю.Сугайло, О.О.Котова, 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.** Окислительный стресс играет ключевую роль в патогенезе ХОБЛ. Сигаретный дым индуцирует окислительный стресс, в результате которого происходит повреждение ДНК в клетках. Каналы с транзиторным рецепторным потенциалом (TRP) способны опосредовать эффекты сигаретного дыма и активных форм кислорода. **Цель.** Изучение уровня фосфорилирования гистонов H2AX, указывающего на повреждение ДНК, в лейкоцитах больных ХОБЛ и установление взаимосвязи экспрессии каналов TRPV1 и TRPV4 с выявленными особенностями. **Материалы и методы.** В исследование было включено 47 больных ХОБЛ разной степени тяжести и 25 лиц контрольной группы. Всем исследуемым была проведена спирометрия для оценки вентиляционной функции легких. Фосфорилирование гистонов H2AX и экспрессию TRPV1/TRPV4 на лейкоцитах определяли методом проточной цитометрии. Для поиска взаимосвязи между количественными переменными использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $\rho$ ). **Результаты.** Лимфоциты больных ХОБЛ характеризовались более высоким уровнем  $\gamma$ H2AX (%), чем лимфоциты лиц контрольной группы ( $p=0,04$ ). Лимфоциты здоровых курильщиков также демонстрировали большую степень повреждения ДНК по сравнению с не курившими лицами ( $p=0,02$ ). Значимые отличия отмечались при сравнении экспрессии  $\gamma$ H2AX (%) между больными ХОБЛ и здоровыми не курившими лицами в лимфоцитах ( $p=0,001$ ) и моноцитах ( $p=0,04$ ). Курение более 20 пачек-лет сопровождалось более высокой экспрессией  $\gamma$ H2AX (%) в лимфоцитах ( $p=0,04$ ) больных ХОБЛ. Экспрессия TRPV1 и  $\gamma$ H2AX (%) демонстрировала достоверные корреляции на гранулоцитах ( $\rho=0,76, p<0,001$ ), лимфоцитах ( $\rho=0,34, p=0,03$ ) и моноцитах ( $\rho=0,55, p<0,001$ ). **Заключение.** Больные ХОБЛ отличаются от лиц контрольной группы более выраженным повреждением ДНК, преимущественно проявляющимся в лимфоцитах. Курение является фактором, негативно влияющим на формирование разрывов ДНК. Экспрессия TRPV1, вероятно, играет роль в окислительном повреждении ДНК в лейкоцитах больных ХОБЛ за счет увеличения продукции активных форм кислорода.

*Ключевые слова:* повреждение ДНК, H2AX, TRP каналы, ХОБЛ, курение, лейкоциты.

## ASSESSMENT OF THE DEGREE OF DNA DAMAGE IN LEUKOCYTES OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

D.A.Gassan, D.E.Naumov, I.Yu.Sugaylo, O.O.Kotova, 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.** Oxidative stress plays a key role in the pathogenesis of COPD. Cigarette smoke induces oxidative stress, which causes DNA damage in cells. Transient receptor potential (TRP) channels are capable of mediating the effects of tobacco smoke and reactive oxygen species. **Aim.** Studying the level of H2AX histones phosphorylation ( $\gamma$ H2AX) indicating DNA damage in leukocytes of COPD patients and establishing its relationship with TRPV1 and

### Контактная информация

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», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: dani-shi@mail.ru

### Correspondence should be addressed to

Dina A. Gassan, PhD (Med.), 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: dani-shi@mail.ru

### Для цитирования:

Гассан Д.А., Наумов Д.Е., Сугайло И.Ю., Котова О.О., Горчакова Я.Г., Шелудько Е.Г. Оценка степени повреждения ДНК в лейкоцитах больных хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.92. С.40–46. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-40-46

### For citation:

Gassan D.A., Naumov D.E., Sugaylo I.Yu., Kotova O.O., Gorchakova Y.G., Sheludko E.G. Assessment of the degree of DNA damage in leukocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Bulleten' fiziolii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (92):40–46 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-40-46

TRPV4 expression. **Materials and methods.** The study included 47 patients with COPD of varying severity and 25 controls. All subjects underwent spirometry to assess lung function. Histone H2AX phosphorylation and TRPV1/TRPV4 expression on leukocytes were determined by flow cytometry. Spearman's rank correlation coefficient ( $\rho$ ) was used to search for relationships between quantitative variables. **Results.** Lymphocytes of COPD patients were characterized by higher level of  $\gamma$ H2AX (%) than lymphocytes from the controls ( $p=0.04$ ). Lymphocytes of smokers also showed a greater degree of DNA damage as compared to healthy non-smokers ( $p=0.02$ ). Significant differences were observed when comparing  $\gamma$ H2AX expression (%) between COPD patients and healthy non-smokers in lymphocytes ( $p=0.001$ ) and monocytes ( $p=0.04$ ). Smoking more than 20 pack-years was associated with higher  $\gamma$ H2AX (%) in lymphocytes ( $p=0.04$ ) of COPD patients. Expression of TRPV1 and  $\gamma$ H2AX (%) showed significant correlations on granulocytes ( $\rho=0.76$ ,  $p<0.001$ ), lymphocytes ( $\rho=0.34$ ,  $p=0.03$ ) and monocytes ( $\rho=0.55$ ,  $p<0.001$ ). **Conclusion.** COPD patients differ from the control group by more pronounced DNA damage, which is most evident in lymphocytes. Smoking is a factor that negatively affects the formation of DNA breaks. TRPV1 expression may play a role in oxidative DNA damage in leukocytes by increasing the production of reactive oxygen species.

*Key words:* DNA damage, H2AX, TRP channels, COPD, smoking, leukocytes.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – распространенное и трудно поддающееся лечению заболевание, которое характеризуется прогрессирующим ограничением воздушного потока, что связано со структурными изменениями в легких из-за хронического воспаления в результате длительного воздействия вредных частиц или газов, чаще всего сигаретного дыма. В патогенезе ХОБЛ ключевую роль играют окислительный стресс, воспаление, апоптоз и старение клеток [1]. Эти процессы связаны с формированием интерактивных путей обратной связи, которые способствуют развитию ремоделирования дыхательных путей, разрушению альвеол и неэффективной регенерации поврежденных тканей. Курение табака является непосредственной причиной всех перечисленных процессов, но клинически значимое течение ХОБЛ возникает не у всех курильщиков, а снижение функции легких и воспаление продолжается даже у бросивших курить [2]. Таким образом, можно предположить, что существуют механизмы, которые отвечают за предрасположенность к повреждению тканей, воспалению и прогрессирующему течению заболевания. Именно таким механизмом является повреждение ДНК.

Каждая клетка в организме человека подвергается повреждениям ДНК. Они возникают под действием активных форм кислорода, продуктов метаболизма, различных токсических веществ, факторов окружающей среды [3]. Одним из повреждающих факторов выступает сигаретный дым, который, как известно, является индуктором активных форм кислорода [4]. Ранее мы обнаружили, что продукция активных форм кислорода существенно выше в лейкоцитах периферической крови больных ХОБЛ. При этом у курящих лиц без бронхиальной обструкции также отмечалось некоторое увеличение степени оксидативного стресса в клетках по сравнению со здоровыми некурящими лицами [5]. Данные факты могут указывать на более выраженное повреждение ДНК у больных ХОБЛ и курильщиков.

Одними из самых тяжелых типов повреждения ДНК являются двухцепочечные разрывы. Если их не устраниить, то они могут привести к апоптозу, старению

клеток, провоспалительным реакциям и онкологической патологии [6, 7]. Гистон H2AX, один из вариантов гистона H2A, является белком ответственным за поддержание целостности генома. Его фосфорилирование по аминокислоте серин в 139 позиции (Ser139) является самым ранним ответом на такие разрывы. Под действием киназ, таких как ATM (ataxia telangiectasia mutated), ATR (ATM-Rad3-related) или DNA-PK (ДНК-зависимая протеинкиназа), формируется модифицированная форма белка, называемая  $\gamma$ H2AX, которая может служить надежным и чувствительным индикатором повреждения ДНК [8, 9]. Образовавшись в месте повреждения,  $\gamma$ H2AX служит сигналом для белков reparacji ДНК, включая p53-связывающий белок, которые привлекаются к участкам разрывов. При этом в случае, если восстановление невозможно, происходит апоптоз или клеточное старение, часто ассоциированное с воспалением [10, 11]. Таким образом, сохранение фокусов  $\gamma$ H2AX рассматривается как свидетельство того, что часть повреждений ДНК остается невосстановленной.

Существуют несколько методов, позволяющих зарегистрировать нарушения целостности ДНК. В то время как метод ДНК-комет позволяет непосредственно наблюдать разрывы ДНК за счет проведения электрофореза единичных клеток [12], определение фосфорилированной формы гистона H2AX является более удобным альтернативным способом косвенно оценить степень повреждения ДНК.

Каналы с транзиторным рецепторным потенциалом (TRP) – семейство рецепторных белков, способных активироваться широким спектром экзо- и эндогенных стимулов. Интересно, что некоторые представители TRP являются рецепторами активных форм кислорода, и, в то же время, способны опосредовать их образование клеткой. Наше внимание привлекли каналы ваниллоидного подсемейства – TRPV1 и TRPV4, вовлеченные в рецепцию и продукцию активных форм кислорода [13, 14].

Целью настоящей работы было изучить уровень фосфорилирования гистонов H2AX, указывающий на повреждение ДНК, в лейкоцитах больных ХОБЛ и

установить взаимосвязь экспрессии каналов TRPV1 и TRPV4 с выявленными особенностями.

### **Материалы и методы исследования**

Исследование проводили в соответствии с принципами Хельсинской 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 Министерства здравоохранения Российской Федерации. 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 47 больных ХОБЛ и 25 лиц контрольной группы (из них 48% – курильщики), не имевших бронхиальной обструкции. Возраст лиц в обследованных группах составил  $63,0 \pm 1,42$  лет и  $51,0 \pm 2,00$  лет, соответственно ( $p < 0,001$ ), индекс курения –  $35,1 \pm 2,51$  и  $18,7 \pm 4,39$  пачка-лет, соответственно ( $p = 0,002$ ). Тогда как все лица контрольной группы были мужского пола, среди больных ХОБЛ было 15% женщин ( $p = 0,04$ ). Большинство больных ХОБЛ имели среднюю (52,2%) и тяжелую (32,6%) степень заболевания.

С целью оценки степени бронхиальной обструкции всем больным было выполнено спирометрическое исследование на аппарате Easy on-PC (nddMedizintechnik AG, Швейцария). При этом оценивали величины объема форсированного выдоха за 1 сек. (ОФВ<sub>1</sub>), соотношение ОФВ<sub>1</sub> к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), пиковую объемную скорость (ПОС), мгновенную объемную скорость на уровнях 25% ФЖЕЛ (МОС<sub>25</sub>), 50% ФЖЕЛ (МОС<sub>50</sub>), 75% ФЖЕЛ (МОС<sub>75</sub>), а также среднюю объемную скорость (СОС<sub>25-75</sub>).

Периферическую венозную кровь отбирали в пробирку, содержащую ЭДТА, эритроциты лизировали 15 минут с буфером BD Pharm Lyse (BD Biosciences, США), затем однократно отмывали фосфатно-солевым буфером для получения суспензии лейкоцитов. Анализ γH2AX и каналов TRPV1 и TRPV4 проводили методом проточной цитометрии на проточном цитофлуориметре FACS Canto II (Becton Dickinson, США), используя программное обеспечение FACS Diva 6.0 (Becton Dickinson, США).

С целью определения субпопуляций лейкоцитов клетки окрашивали с помощью антител, коньюгированных с флюорохромами к CD45 APC-Cy7, CD14 PE-Cy7 и CD16 PerCP-Cy5.5 (Elabscience, КНР). Лейкоциты гейтировали как CD45<sup>+</sup> клетки, гранулоциты определяли, как CD16<sup>+</sup> клетки с высоким боко-

вым светорассеянием, моноциты – как CD14<sup>+</sup> клетки, лимфоциты – как CD14-CD16<sup>-</sup> клетки с низкими значениями прямого и бокового светорассеяния.

Для регистрации повреждения ДНК к пермеабилизованным клеткам добавляли антитела к белку H2AX, фосфорилированному по Ser139 (γH2AX) (Affinity Biosciences, КНР), либо изотипические антитела, а после инкубации клетки отмывали и дополнительно окрашивали вторичными антителами, коньюгированными с красителем Alexa Fluor 647 (Abcam, Великобритания). Величину экспрессии γH2AX определяли по сравнению с изотипическим контролем и выражали в виде процента положительно окрашенных клеток или как нормализованную медианную интенсивность флуоресценции (nMFI).

Для определения экспрессии TRPV1/TRPV4 к фиксированным и пермеабилизованным лейкоцитам добавляли первичные поликлональные антитела к TRPV1 или TRPV4 (Alomone Labs, Израиль) либо изотипические антитела, а после окончания инкубации отмывали и дополнительно окрашивали вторичными антителами, коньюгированными с красителем Alexa Fluor 647 (Abcam, Великобритания). Величину экспрессии каналов TRP определяли по сравнению с изотипическим контролем и выражали в виде процента положительно окрашенных клеток.

Статистические расчеты выполняли в программном пакете Statistica 12.0 (StatSoft, Inc., США). Данные представлены в формате Me (Q1-Q3) – медиана и межквартильный интервал. Оценку значимости межгрупповых различий для количественных переменных выполняли с помощью критерия Стьюдента (для нормально распределенных переменных) или критерия U Манна-Уитни (для переменных, распределение которых отличалось от нормального). Поиск взаимосвязи между количественными переменными проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена ρ. Значимость коэффициента проверяли по критерию Стьюдента. Ассоциации для качественных переменных оценивали с помощью критерия χ<sup>2</sup> Пирсона. В качестве критического уровня значимости ( $p$ ) принимали значение 0,05.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Уровни γH2AX в гранулоцитах, лимфоцитах и моноцитах достоверно коррелировали между собой. При сравнении экспрессии γH2AX в лейкоцитах больных ХОБЛ с клетками крови лиц группы контроля было установлено, что для больных характерны более высокие значения экспрессии модифицированной формы белка в лимфоцитах (табл. 1).

При сравнении экспрессии γH2AX между курильщиками без бронхиальной обструкции и здоровыми не курившими лицами было обнаружено, что лимфоциты курильщиков демонстрировали большую степень повреждения ДНК (табл. 2).

Таблица 1

**Показатели  $\gamma$ H2AX в лейкоцитах периферической крови у больных ХОБЛ и лиц группы контроля**

	Больные ХОБЛ	Группа контроля	Значимость (р)
$\gamma$ H2AX (гран.), %	98,8 (94,7-99,6)	98,7 (95,2-99,4)	0,73
$\gamma$ H2AX (лимф.), %	99,0 (97,6-99,5)	97,2 (92,9-99,2)	0,04
$\gamma$ H2AX (мон.), %	98,3 (97,0-99,1)	96,7 (93,8-99,2)	0,12
$\gamma$ H2AX (гран.), nMFI	6,51 (5,12-12,03)	6,65 (5,36-13,23)	0,94
$\gamma$ H2AX (лимф.), nMFI	7,24 (6,32-8,03)	6,23 (5,15-8,51)	0,17
$\gamma$ H2AX (мон.), nMFI	3,09 (2,62-3,55)	2,87 (2,69-3,55)	0,70

Таблица 2

**Показатели  $\gamma$ H2AX в лейкоцитах периферической крови у курильщиков без бронхиальной обструкции и здоровых не куривших лиц**

	Курильщики	Не курившие	Значимость (р)
$\gamma$ H2AX (гран.), %	97,2 (76,5-99,8)	99,0 (98,6-99,3)	0,36
$\gamma$ H2AX (лимф.), %	98,8 (97,3-99,8)	96,1 (90,7-97,0)	0,02
$\gamma$ H2AX (мон.), %	97,3 (95,1-99,8)	96,6 (91,2-98,5)	0,28
$\gamma$ H2AX (гран.), nMFI	7,21 (3,45-15,67)	6,53 (5,81-10,09)	0,77
$\gamma$ H2AX (лимф.), nMFI	8,35 (5,70-9,71)	5,38 (4,63-6,55)	0,03
$\gamma$ H2AX (мон.), nMFI	2,92 (2,77-4,50)	2,84 (2,59-3,46)	0,39

Наиболее сильные отличия отмечались при сравнении экспрессии  $\gamma$ H2AX между больными ХОБЛ и здоровыми не курившими лицами. В этом случае значимость различий для показателя  $\gamma$ H2AX в лимфоцитах, выраженного в % и nMFI, составила  $p=0,001$  и  $p=0,009$ , соответственно. Кроме этого, появлялись достоверные отличия в уровне  $\gamma$ H2AX (%) в моноцитах ( $p=0,04$ ) среди курильщиков и не курящих лиц. Среди больных ХОБЛ экспрессия  $\gamma$ H2AX на лимфоцитах коррелировала с индексом курения ( $\rho=0,27$ ,  $p=0,08$  и  $\rho=0,34$ ,  $p=0,02$  для показателя, выраженного в % и nMFI, соответственно). Курение более 20 пачка-лет сопровождалось более высокой экспрессией  $\gamma$ H2AX (%) в лимфоцитах (99,2 (97,7-99,6)% против 98,1 (92,8-98,9)%,  $p=0,04$ ).

Уровень  $\gamma$ H2AX не зависел от степени тяжести ХОБЛ и не был взаимосвязан с показателями вентиляционной функции легких. При этом экспрессия TRPV1 и уровень  $\gamma$ H2AX демонстрировали достоверные корреляции: на гранулоцитах ( $\rho=0,76$ ,  $p<0,001$  и  $\rho=0,70$ ,  $p<0,001$  для  $\gamma$ H2AX в % и nMFI, соответственно), на лимфоцитах ( $\rho=0,34$ ,  $p=0,03$  и  $\rho=0,33$ ,  $p=0,04$  для  $\gamma$ H2AX в % и nMFI, соответственно) и на моноцитах ( $\rho=0,55$ ,  $p<0,001$  – только для  $\gamma$ H2AX в %). TRPV4 коррелировал с  $\gamma$ H2AX только в гранулоцитах ( $\rho=0,64$ ,  $p<0,001$  и  $\rho=0,59$ ,  $p<0,001$  для показателя в % и nMFI, соответственно).

Мы обнаружили, что уровень  $\gamma$ H2AX в лимфоцитах больных ХОБЛ был выше, чем у лиц контрольной группы, что ожидаемо было взаимосвязано с курением, как фактором, провоцирующим развитие оксидативного стресса и воспаления. Действительно, экспериментальная активация лейкоцитов крови форбол-12-миристат-13-ацетатом за счет развития оксидативного стресса и окислительного повреждения ДНК уже через час приводила к появлению фокусов  $\gamma$ H2AX [15]. На линии клеток A549 был показан непосредственный эффект курения на повреждение ДНК, ассоциированное с фосфорилированием H2AX [16]. Обнаружить работы, посвященные изучению  $\gamma$ H2AX в лейкоцитах периферической крови больных ХОБЛ, нам не удалось. Тем не менее, повреждение ДНК в мононуклеарах периферической крови больных ХОБЛ ранее было установлено методом ДНК-комет [17]. Имеющиеся исследования указывают на повреждение ДНК, прежде всего, в альвеолярных клетках больных ХОБЛ [18]. При данном заболевании найдено увеличение числа фокусов  $\gamma$ H2AX в альвеолоцитах I и II типа, а также в эндотелии, по сравнению со здоровыми лицами. Авторами был сделан вывод, что двухцепочечные разрывы ДНК, по крайней мере, отчасти формируются под влиянием оксидативного стресса и служат патогенетическим компонентом заболевания, способствуя развитию апоптоза, клеточного старения

и воспалительного ответа [2].

Важным наблюдением стала прямая взаимосвязь между экспрессией TRPV1 на лейкоцитах и уровнем сигнала γH2AX, что может указывать на роль канала в окислительном повреждении ДНК. Известно, что TRPV1 способен опосредовать эффекты сигаретного дыма и активных форм кислорода на клетку [19]. Так, было установлено, что нокдаун TRPV1 в клетках эпителия A549 снижал формирование фокусов γH2AX. Аналогичный эффект отмечался при фармакологической блокаде TRPV1, а агонист TRPV1 – капсицин, напротив, сенсибилизировал клетки к действию γ-излучения, увеличивая число разрывов ДНК [20]. F. Magi et al. также показали, что активация TRPV1 способствует развитию оксидативного стресса, стресса эндоплазматического ретикулума, повреждению ДНК и апоптозу в клеточных линиях хронической миелоидной лейкемии [21].

## Выводы

Таким образом, больные ХОБЛ отличаются от лиц контрольной группы более выраженным повреждением ДНК, которое наиболее заметно проявляется в лимфоцитах. Курение является фактором, негативно

влияющим на формирование разрывов ДНК, что сопровождается повышенным уровнем γH2AX, как маркера процессов reparации. Канал TRPV1, апрегуляция которого отмечается при ХОБЛ, вероятно, играет роль в окислительном повреждении ДНК в лейкоцитах за счет увеличения продукции активных форм кислорода либо других механизмов, поскольку его экспрессия значимо коррелирует с количеством γH2AX.

## 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 выполнено в рамках программы фундаментальных исследований Министерства науки и высшего образования РФ (FGWF-2022-0005).

## Funding Sources

This study was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation under the Program for Basic Research (FGWF-2022-0005).

## ЛИТЕРАТУРА

1. MacNee W., Tuder R.M. New paradigms in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease I // Proc. Am. Thorac. Soc. 2009. Vol.6, Iss.6. P.527–531. <https://doi.org/10.1513/pats.200905-027DS>
2. Aoshiba K., Zhou F., Tsuji T., Nagai A. DNA damage as a molecular link in the pathogenesis of COPD in smokers // Eur. Respir. J. 2012. Vol.39, Iss.6. P.1368–1376. <https://doi.org/10.1183/09031936.00050211>
3. Торгашина А.В., Лила А.М. Потенциал использования определения двунитевых разрывов ДНК в различных областях медицины // Современная ревматология. 2023. Т.17, №3. С.96–103. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2023-3-96-103>
4. Yamaguchi N.H. Smoking, immunity, and DNA damage // Transl. Lung Cancer. Res. 2019. Vol.8, Suppl.1. P.S3–S6. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2019.03.02>
5. 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. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-87-62-70>
6. Ciccia A., Elledge S.J. The DNA damage response: making it safe to play with knives // Mol. Cell. 2010. Vol.40, Iss.2. P.179–204. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.09.019>
7. Bekker-Jensen S., Mailand N. Assembly and function of DNA double-strand break repair foci in mammalian cells // DNA Repair (Amst.). 2010. Vol.9, Iss.12. P.1219–1228. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2010.09.010>
8. Mah L.J., El-Osta A., Karagiannis T.C. GammaH2AX: a sensitive molecular marker of DNA damage and repair // Leukemia. 2010. Vol. 24, Iss. 4. P.679–686. <https://doi.org/10.1038/leu.2010.6>
9. Siddiqui M.S., François M., Fenech M.F., Leifert W.R. Persistent γH2AX: A promising molecular marker of DNA damage and aging // Mutat. Res. Rev. Mutat. Res. 2015. Vol.766. P.1–19. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2015.07.001>
10. Rodier F., Coppé J.P., Patil C.K., Hoeijmakers W.A., Muñoz D.P., Raza S.R., Freund A., Campeau E., Davalos A.R., Campisi J. Persistent DNA damage signaling triggers senescence-associated inflammatory cytokine secretion // Nat. Cell Biol. 2009. Vol.11, Iss.8. P.973–979. <https://doi.org/10.1038/ncb1909>
11. Freund A., Orjalo A.V., Desprez P.Y., Campisi J. Inflammatory networks during cellular senescence: causes and consequences // Trends Mol. Med. 2010. Vol.16, Iss.5. P.238–246. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2010.03.003>
12. Olive P., Banáth J.P. The comet assay: a method to measure DNA damage in individual cells // Nat. Protoc. 2006. Vol.1, Iss.1. P.23–29. <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.5>
13. Taylor-Clark T. Role of reactive oxygen species and TRP channels in the cough reflex // Cell Calcium. 2016. Vol.60, Iss.3. P.155–162. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2016.03.007>
14. Hong Z., Tian Y., Yuan Y., Qi M., Li Y., Du Y., Chen L., Chen L. Enhanced Oxidative Stress Is Responsible for TRPV4-Induced Neurotoxicity // Front. Cell. Neurosci. 2016. Vol.10. Article number:232.

<https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00232>

15. Tanaka T., Halicka H.D., Traganos F., Darzynkiewicz Z. Phosphorylation of histone H2AX on Ser 139 and activation of ATM during oxidative burst in phorbol ester-treated human leukocytes // Cell Cycle. 2006. Vol.5, Iss.22. P.2671–2675. <https://doi.org/10.4161/cc.5.22.3472>

16. Albino A.P., Jorgensen E.D., Rainey P., Gillman G., Clark T.J., Gietl D., Zhao H., Traganos F., Darzynkiewicz Z. gammaH2AX: A potential DNA damage response biomarker for assessing toxicological risk of tobacco products // Mutat. Res. 2009. Vol.678, Iss.1. P.43–52. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2009.06.009>

17. Ceylan E., Kocyigit A., Gencer M., Aksoy N., Selek S. Increased DNA damage in patients with chronic obstructive pulmonary disease who had once smoked or been exposed to biomass // Respir. Med. 2006. Vol.100, Iss.7. P.1270–1276. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2005.10.011>

18. Pastukh V.M., Zhang L., Ruchko M., Gorodnya O., Bardwell G.C., Tuder R.M., Gillespie M.N. Oxidative DNA damage in lung tissue from patients with COPD is clustered in functionally significant sequences // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2011. Vol.6. P.209–217. <https://doi.org/10.2147/COPD.S15922>

19. Wang M., Zhang Y., Xu M., Zhang H., Chen Y., Chung K.F., Adcock I.M., Li F. Roles of TRPA1 and TRPV1 in cigarette smoke-induced airway epithelial cell injury model // Free Radic. Biol. Med. 2019. Vol.134. P.229–238. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.004>

20. Masumoto K., Tsukimoto M., Kojima S. Role of TRPM2 and TRPV1 cation channels in cellular responses to radiation-induced DNA damage // Biochim. Biophys. Acta. 2013. Vol.1830, Iss.6. P.3382–3390. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.02.020>

21. Maggi F., Morelli M.B., Aguzzi C., Zeppa L., Nabissi M., Polidori C., Santoni G., Amantini C. Calcium influx, oxidative stress, and apoptosis induced by TRPV1 in chronic myeloid leukemia cells: Synergistic effects with imatinib // Front. Mol. Biosci. 2023. Vol.10. Article number:1129202. <https://doi.org/10.3389/fmabol.2023.1129202>

## REFERENCES

1. MacNee W., Tuder R.M. New paradigms in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease I. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2009; 6(6):527–531. <https://doi.org/10.1513/pats.200905-027DS>
2. Aoshiba K., Zhou F., Tsuji T., Nagai A. DNA damage as a molecular link in the pathogenesis of COPD in smokers. *Eur. Respir. J.* 2012; 39(6):1368–1376. <https://doi.org/10.1183/09031936.00050211>
3. Torgashina A.V., Lila A.M. The potential use of DNA double-strand breaks detection in various fields of medicine. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal* 2023; 17(3):96–103 (in Russian). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2023-3-96-103>
4. Yamaguchi N.H. Smoking, immunity, and DNA damage. *Transl. Lung Cancer. Res.* 2019; 8(Suppl.1):S3–S6. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2019.03.02>
5. Kotova O.O., D.A.Gassan, 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 dyhanija = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; 87:62–70 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-87-62-70>
6. Ciccia A., Elledge S.J. The DNA damage response: making it safe to play with knives. *Mol. Cell* 2010; 40(2):179–204. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.09.019>
7. Bekker-Jensen S., Mailand N. Assembly and function of DNA double-strand break repair foci in mammalian cells. *DNA Repair (Amst.)*. 2010; 9(12):1219–1228. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2010.09.010>
8. Mah L.J., El-Osta A., Karagiannis T.C. GammaH2AX: a sensitive molecular marker of DNA damage and repair. *Leukemia* 2010; 24(4):679–686. <https://doi.org/10.1038/leu.2010.6>
9. Siddiqui M.S., François M., Fenech M.F., Leifert W.R. Persistent γH2AX: A promising molecular marker of DNA damage and aging. *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.* 2015; 766:1–19. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2015.07.001>
10. Rodier F., Coppé J.P., Patil C.K., Hoeijmakers W.A., Muñoz D.P., Raza S.R., Freund A., Campeau E., Davalos A.R., Campisi J. Persistent DNA damage signaling triggers senescence-associated inflammatory cytokine secretion. *Nat. Cell Biol.* 2009; 11(8):973–979. <https://doi.org/10.1038/ncb1909>
11. Freund A., Orjalo A.V., Desprez P.Y., Campisi J. Inflammatory networks during cellular senescence: causes and consequences. *Trends Mol. Med.* 2010; 16(5):238–246. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2010.03.003>
12. Olive P., Banáth J.P. The comet assay: a method to measure DNA damage in individual cells. *Nat. Protoc.* 2006; 1(1):23–29. <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.5>
13. Taylor-Clark T. Role of reactive oxygen species and TRP channels in the cough reflex. *Cell Calcium* 2016; 60(3):55–162. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2016.03.007>
14. Hong Z., Tian Y., Yuan Y., Qi M., Li Y., Du Y., Chen L., Chen L. Enhanced oxidative stress is responsible for TRPV4-induced neurotoxicity. *Front. Cell. Neurosci.* 2016; 10:232. <https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00232>
15. Tanaka T., Halicka H.D., Traganos F., Darzynkiewicz Z. Phosphorylation of histone H2AX on Ser 139 and activa-

- tion of ATM during oxidative burst in phorbol ester-treated human leukocytes. *Cell Cycle* 2006; 5(22):2671–2675. <https://doi.org/10.4161/cc.5.22.3472>
16. Albino A.P., Jorgensen E.D., Rainey P., Gillman G., Clark T.J., Gietl D., Zhao H., Traganos F., Darzynkiewicz Z. gammaH2AX: A potential DNA damage response biomarker for assessing toxicological risk of tobacco products. *Mutat. Res.* 2009; 678(1):43–52. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2009.06.009>
17. Ceylan E., Kocyigit A., Gencer M., Aksoy N., Selek S. Increased DNA damage in patients with chronic obstructive pulmonary disease who had once smoked or been exposed to biomass. *Respir. Med.* 2006; 100(7):1270–1276. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2005.10.011>
18. Pastukh V.M., Zhang L., Ruchko M., Gorodnya O., Bardwell G.C., Tuder R.M., Gillespie M.N. Oxidative DNA damage in lung tissue from patients with COPD is clustered in functionally significant sequences. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2011; 6:209–217. <https://doi.org/10.2147/COPD.S15922>
19. Wang M., Zhang Y., Xu M., Zhang H., Chen Y., Chung K.F., Adcock I.M., Li F. Roles of TRPA1 and TRPV1 in cigarette smoke -induced airway epithelial cell injury model. *Free Radic. Biol. Med.* 2019; 134:229–238. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.004>
20. Masumoto K., Tsukimoto M., Kojima S. Role of TRPM2 and TRPV1 cation channels in cellular responses to radiation-induced DNA damage. *Biochim. Biophys. Acta.* 2013; 1830(6):3382–3390. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.02.020>
21. Maggi F., Morelli M.B., Aguzzi C., Zeppa L., Nabissi M., Polidori C., Santoni G., Amantini C. Calcium influx, oxidative stress, and apoptosis induced by TRPV1 in chronic myeloid leukemia cells: Synergistic effects with imatinib. *Front. Mol. Biosci.* 2023; 10:1129202. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2023.1129202>

---

**Информация об авторах:**

**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

**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

**Ивана Юрьевна Сугайло**, 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: ivanka\_888@mail.ru

**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

**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

**Елизавета Григорьевна Шелудько**, 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

**Author information:**

**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

**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

**Ivana Yu. Sugaylo**, PhD (Med.), 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

**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

**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

**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

УДК «COVID-19»[616.25/.32-34:616-003/825]: (612.235:616-008.64)616-073.173

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-47-53

## ЛЕЙКОЦИТАРНО-ТРОМБОЦИТАРНЫЕ КОАГРЕГАТЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 С РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ КИСЛОРОДНОЙ ПОДДЕРЖКИ

Т.О.Бурденко, Е.В.Фефелова, К.Г.Шаповалов, П.П.Терешков, Н.Н.Цыбиков

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Тромбовоспалительные изменения альвеоло-капиллярной мембранны являются существенными звенями патогенеза дыхательной недостаточности при COVID-19. Могут ли лейкоцитарно-тромбоцитарные коагрегаты способствовать ее развитию, если да, то каковы механизмы данного процесса. **Цель.** Изучить количественные изменения лейкоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов у пациентов с COVID-19 с различной степенью кислородной поддержки. **Материалы и методы.** В исследование были включены 134 пациента с COVID-19 различной степени тяжести и 20 добровольцев, проходивших обследование в допандемический период. Критерием деления исследуемых пациентов на группы был показатель отношения насыщения крови кислородом к его вдыхаемой фракции, исследованный методом пульсоксиметрии. Сформированы три группы пациентов в зависимости от величины показателя: в первой (n=48) индекс SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> был выше 450%, во второй (n=55) – находился в диапазоне от 370 до 449%, а лица с индексом до 369% составили третью группу (n=51). Определение количества клеток крови, основных популяций лейкоцитов, субпопуляций лимфоцитов и тромбоцитарно-лейкоцитарных комплексов проводили на проточном цитофлюориметре Cyto FLEX LX (BeckmanCoulter, США). **Результаты.** В третьей группе больных снижалось количество моноцитарных коагрегатов ( $p<0,001$ ) и их подфракций, а также число лимфоцитарных розеток ( $p=0,015$ ), параллельно нарастало количество лимфоцитов ( $p<0,001$ ) и нейтрофильных взаимодействий ( $p=0,05$ ). Во второй группе статистически значимо снижалось общее число моноцитарных коагрегатов ( $p=0,038$ ), а в третьей – число коагрегатов с классическими моноцитами ( $p=0,012$ ). **Заключение.** Количество лимфоцитарно-тромбоцитарных и моноцитарно-тромбоцитарных коагрегатов у пациентов с различными видами кислородной поддержки уменьшалось с нарастанием тяжести заболевания, а нейтрофильно-тромбоцитарных – повышалось и коррелировало с SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>.

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, COVID-19, лейкоцитарно-тромбоцитарные коагрегаты, дыхательная недостаточность.

## LEUKOCYTE-PLATELET AGGREGATES IN THE PATHOGENESIS OF RESPIRATORY FAILURE IN PATIENTS WITH COVID-19 WITH VARYING DEGREES OF OXYGEN SUPPORT

T.O.Burdenko, E.V.Fefelova, K.G.Shapovalov, P.P.Tereshkov, N.N.Tsibikov

Chita State Medical Academy, 39a Gorkiy Str., Chita, 672000, Russian Federation

**SUMMARY. Introduction.** Thrombo-inflammatory changes in the alveolar-capillary membrane are significant links in the pathogenesis of respiratory failure in COVID-19. This study investigates whether leukocyte-platelet aggregates con-

### Контактная информация

Татьяна Олеговна Бурденко, аспирант, кафедра патологической физиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, 39а.  
E-mail: tatyana.mishkileeva@mail.ru

### Correspondence should be addressed to

Tatyana O. Burdenko, Postgraduate student of the Department of Pathological Physiology, Chita State Medical Academy, 39a Gorkiy Str., Chita, 672000, Russian Federation. E-mail: tatyana.mishkileeva@mail.ru

### Для цитирования:

Бурденко Т.О., Фефелова Е.В., Шаповалов К.Г., Терешков П.П., Цыбиков Н.Н. Лейкоцитарно-тромбоцитарные коагрегаты в патогенезе дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19 с различной степенью кислородной поддержки // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып. 92. С.47–53. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-47-53

### For citation:

Burdenko T.O., Fefelova E.V., Shapovalov K.G., Tereshkov P.P., Tsibikov N.N. Leukocyte-platelet aggregates in the pathogenesis of respiratory failure in patients with COVID-19 with varying degrees of oxygen support. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration 2024; (92):47–53 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-47-53

tribute to its development and, if so, the mechanisms involved. **Aim.** To examine the quantitative changes in leukocyte-platelet aggregates in patients with COVID-19 receiving different levels of oxygen support. **Materials and methods.** The study included 134 COVID-19 patients of varying severity and 20 volunteers examined in the pre-pandemic period. The criterion for dividing the studied patients into groups was the ratio of blood oxygen saturation to its inhaled fraction, investigated by pulse oximetry. Three groups were formed depending on the value of the index: in the first ( $n=48$ ), the  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$  index was above 450%, in the second ( $n=55$ ) it ranged from 370 to 449%, and in the third ( $n=51$ ) the index was up to 369%. The enumeration of blood cells, major leukocyte populations, lymphocyte subpopulations, and platelet-leukocyte complexes was performed using the CytoFLEX LX flow cytometer (Beckman Coulter, USA). **Results.** In the third group, there was a decrease in the number of monocytic aggregates ( $p<0.001$ ) and their subfractions, as well as the number of lymphocyte rosettes ( $p=0.015$ ), while the number of lymphocytes ( $p<0.001$ ) and neutrophil interactions ( $p=0.05$ ) increased in parallel. In the second group, there was a statistically significant decrease in the total number of monocytic aggregates ( $p=0.038$ ), and in the third, the number of aggregates with classical monocytes ( $p=0.012$ ). **Conclusion.** The number of lymphocyte-platelet and monocyte-platelet aggregates decreased in patients with different types of oxygen support, while neutrophil-platelet aggregates increased and correlated with the  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$  ratio.

*Key words:* SARS-CoV-2, COVID-19, leukocyte-platelet aggregates, respiratory failure.

Характерным осложнением тяжелого течения COVID-19 является развитие острого респираторного дистресс-синдрома, который ведет к развитию дыхательной недостаточности, являющейся причиной смерти пациентов [1]. Одновременно развивается гиперактивность иммунной системы с цитокиновым штормом, развитием сепсиса и гиперкоагуляции [2]. Острая дыхательная недостаточность – это патологическое состояние, для которого характерно отсутствие нормального обеспечения газового состава крови, что компенсируется за счет интенсивной нагрузки на систему внешнего дыхания. Одной из причин развития острой дыхательной недостаточности у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, является повреждение альвеол [3]. В результате развития воспаления легочной ткани, расширения просвета сосудов и увеличения проницаемости сосудистой стенки белки плазмы, в частности, фибриноген, выходят в просвет альвеол и формируют гиалиновые тромбы. Кроме этого, происходит утолщение альвеоло-капиллярной мембраны. Названные сдвиги приводят к развитию гипоксемии и гиперкапнии.

Цель исследования – изучить количественные изменения лейкоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов у пациентов с COVID-19 с различной степенью кислородной поддержки.

#### Материалы и методы исследования

В исследование включены 134 пациента, получавших лечение в monoстационаре ГУЗ «Городская клиническая больница №1» города Читы с COVID-19 и 20 добровольцев, проходивших обследование в допандемический период. Данные лица отвечали критериям сопоставимости по полу, возрасту, преморбидному фону с обследуемыми пациентами. Критериями исключения явилось наличие ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, обострения сердечно-сосудистых заболеваний, терминальная стадия онкопатологии и декомпенсированная почечная и печеночная недостаточность. Возраст обследуемых находился в диапазоне от 26 до 78 лет. Из них 78 были мужчины, остальные женщины.

Среди сопутствующей патологии у 55 пациентов выявлена гипертоническая болезнь, у 37 – атеросклероз различной локализации; 24 человека страдали ишемической болезнью сердца, сахарный диабет выявлен в 14 случаях; хроническая обструктивная болезнь легких, ожирение, бронхиальная астма, заболевания щитовидной железы, желудочно-кишечного тракта и психические болезни отмечены у 10 человек. Группы были сопоставимы по половозрастным характеристикам и сопутствующей патологи ( $p>0.05$ ). Диагностика и лечение COVID-19 осуществлялись в соответствии с актуальной версией Временных методических рекомендаций Минздрава РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

Забор крови осуществлялся на 6-10 день заболевания. Все лабораторные исследования проводились в день взятия крови. Подготовку образцов периферической крови и настройку проточного цитофлюориметра проводили в соответствии с рекомендациями, изложенными С.В. Хайдуковым и соавторами [4].

Критерием деления исследуемых пациентов на группы был показатель отношения насыщения крови кислородом, исследованный методом пульсоксиметрии, к вдыхаемой фракции кислорода ( $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ ) [5], так как исследование напряжения кислорода в артериальной крови у пациентов с легким течением COVID-19 нецелесообразно. Пациенты были разделены на три группы: в первой ( $n=48$ , в том числе 20 добровольцев) индекс  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$  был выше 450, во второй ( $n=55$ ) – находился в диапазоне от 370 до 449, а лица с его цифрами до 369 были отнесены в третью группу ( $n=51$ ) (табл. 1).

Определение количества клеток крови и лейкоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов проводили на проточном цитофлюориметре Cyto FLEX LX (BeckmanCoulter, США) оснащенном четырьмя диодными лазерами 355, 405, 488 и 561 нм. Для выявления основных популяций лейкоцитов, субпопуляций лимфоцитов и тромбоцитарно-лейкоцитарных комплексов применялась панель моноклональных антител, кон-

ьюгированных с различными флуорохромами. Использовались следующие антитела производства Beckman Coulter, США: CD42a-FITC (клон SZ1, кат. № IM1757U), TCR PAN α/β-PE (клон IP26A, кат. № B49177), CD19-ECD (клон J3-119, кат. № IM2708U), CD14-PC5 (клон RMO52, кат. № IM2640U), CD56-PC7 (клон N901 (NKH-1), кат. № A51078), CD16-Pacific Blue (клон 3G8, кат. № A82792), CD45-Krome Orange (клон J.33, кат. № A96416); антитела производства Becton Dickinson, США: CD4-BUV395 (клон RPA-T4, кат. № 564724), CD8-BUV496 (клон RPA-T8, кат. № 612942), CD3-BUV661 (клон UCHT1, кат. № 612964); антитело производства Biolegend, США: HLA-DR-Brilliant Violet 785™ (клон L243, кат. № 307642). Удаление эритроцитов из образцов осуществляли при помощи коммерческого лизирующего раствора BD FACSTM Lysing Solution (кат. № 349202, Becton Dickinson, США). По завершении инкубации образцы однократно отмывали от несвязавшихся антител избыtkом забуференного фосфатами физиологического раствора (7 минут при 300 g), а полученный клеточный осадок ресуспендировали в 300 мкл забуференного фосфатами физиологического раствора, содержащего 1% ней-

трального параформальдегида (кат. № HT5011, Sigma-Aldrich, США). Абсолютные значения были получены в одноплатформенной системе с помощью реагента FlowCount™ (Beckman Coulter, США). В каждом образце анализировалось не менее 50000 лимфоцитов периферической крови. Обработку цитофлуориметрических данных проводили при помощи программ CytExpert software v.2.0 и Kaluza™ v.2.1.1 (Beckman Coulter, США). Процедура множественных сравнений реализовывалась с использованием критериев Крускала-Уоллиса и Двасса-Стила-Кричлоу-Флигнера (Dwass-Steel-Critchlow-Fligner): в случае, когда тест Крускала-Уоллиса показывал наличие статистически значимых различий между группами, проводилась процедура множественных апостериорных попарных сравнений методом Двасса-Стила-Кричлоу-Флигнера. Корреляционный анализ осуществляли по методу Спирмена. Статистически значимыми считались данные при количественной характеристике случайностей (р-значение) менее 0,05. Количественные данные представлены в виде медианы (Me), 25-й и 75-й квартилей.

Таблица 1

**Показатели дыхательной недостаточности исследуемых пациентов**

Параметры	Группа 1 Me (25;75)	Группа 2 Me (25;75)	Группа 3 Me (25;75)	Тестовая статистика (X <sup>2</sup> ; p)
SpO <sub>2</sub> , %	97 (96;98)	94 (94;94) <b>p1&lt;0,001</b>	96 (94;97) <b>p2&lt;0,001</b> p3=0,015	X <sup>2</sup> =31,164 p <0,001
SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , %	462 (457;467)	448 (448;448) <b>p1&lt;0,001</b>	317 (254;320) <b>p2&lt;0,001</b> <b>p3&lt;0,001</b>	X <sup>2</sup> =117,037 p <0,001

*Примечание:* здесь и в таблицах 2 и 3: p1 – уровень статистической значимости различий между первой и второй группами, p2 – между первой и третьей группами, p3 – между второй и третьей группами.

**Результаты исследования и их обсуждение**

У больных третьей группы (табл. 2) снижалось количество моноцитов ( $p=0,047$ ) за счет классических ( $p=0,005$ ) и провоспалительных фенотипов ( $p=0,001$ ), а также количество тромбоцитов ( $p<0,001$ ), параллельно отмечался рост числа лимфоцитов ( $p<0,001$ ).

Изменения лейкоцитарно-тромбоцитарных розеток в зависимости от соотношения SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> иллюстрирует таблица 3. Большинство изучаемых нами агрегатов показали снижение в зависимости от тяжести процесса. Так между первой и третьей группами статистически значимой была разница числа лимфоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов в 1,3 раза ( $p=0,015$ ), и у тромбоцитарных агрегатов с провоспалительными моноцитами – в 2,5 раза ( $p<0,001$ ). Если сравнить количество моноцитарных коагрегатов между первой группой с второй и третьей, то разница соста-

вляет в 1,3 и 1,5 раза, соответственно ( $p=0,038$ ;  $p<0,001$ ). Параллельно снижалось количество тромбоцитарных агрегатов с классическими моноцитами в 1,3 и 1,8 раза при тех же условиях сравнения ( $p=0,012$ ;  $p<0,001$ ). Число нейтрофильно-тромбоцитарных розеток в третьей группе было больше в 1,4 раза по сравнению с первой исследуемой группой ( $p=0,05$ ).

Общее число моноцитов, их провоспалительных и классических фенотипов, а также тромбоцитов снижалось в группе пациентов с показателем SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> до 369. Это связано как со вступлением клеток в коагрегаты, так и с последующей адгезией на эндотелии, что соответствует исследованиями F.Syed и коллег (2021) о росте числа молекул адгезии [6]. По мнению Е.Л. Булановой и соавторов, наличие тромбоцитопении повышает риск смерти при инфекции SARS-CoV-2 в 5,5 раза (95% ДИ 2,979-10,031) [7].

Таблица 2

Количество тромбоцитов, лейкоцитов и их субпопуляций (клеток в мкл)

Параметры	Группа 1 Ме (25;75)	Группа 2 Ме (25;75)	Группа 3 Ме (25;75)	Тестовая статистика ( $X^2$ ; p)
Лейкоциты	6683 (5045;8949)	5403 (3906;6939) p1=0,432	5971 (4038;8801) p2=0,330 p3=0,991	$X^2=2,642$ p =0,269
Нейтрофилы	4196 (2868;5829)	3791 (3329;6251) p1=1,000	3956 (2526;6423) p2=0,955 p3=0,911	$X^2=0,156$ p =0,925
Моноциты	536 (408;691)	425 (106;507) p1=0,137	438 (228;658) <b>p2=0,047</b> p3=0,589	$X^2=7,699$ p =0,021
Лимфоциты	1308 (875;2330)	610 (201;1110) p1=0,033	770 (406;1134) <b>p2&lt;0,001</b> p3=0,619	$X^2=26,950$ p <0,001
Неклассические моноциты (CD14 <sup>dim</sup> CD16 <sup>+</sup> )	22,9 (15,7; 47,6)	19,1 (7,30;30,0) p1=0,412	32,4 (17,2;79,1) p2=0,232 p3=0,139	$X^2=5,329$ p =0,070
Провоспалительные моноциты (CD14 <sup>low</sup> CD16 <sup>+</sup> )	22,6 (4,71;35,0)	18,6 (11,3;42,3) p1=0,994	6,45 (3,16;15,5) <b>p2=0,001</b> p3=0,238	$X^2=12,992$ p =0,002
Классические моноциты (CD14 <sup>+</sup> CD16 <sup>-</sup> )	458 (359;635)	324 (87,2;435) p1=0,088	389 (200;506) <b>p2=0,005</b> p3=0,629	$X^2=11,928$ p =0,003
Тромбоциты	233 (192;281)	166 (134;274) p1=0,458	175 (149;242) <b>p2&lt;0,001</b> p3=1,000	$X^2=14,597$ p <0,001

Одновременно у этих же пациентов отмечалось снижение числа лимфоцитов в 1,7 раза, по сравнению с группой 1 ( $p < 0,001$ ), что вероятнее всего связано с активацией противовирусной защиты. Учитывая, что между числом лимфоцитов и SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> существовала умеренная положительная корреляционная связь ( $r=0,376$ ;  $p < 0,001$ ), вероятно, что лимфопоэз был снижен из-за гипоксии, а так же вследствие вхождения лимфоцитов в состав коагрегатов.

По мере увеличения потребности пациента в кислородной поддержке уменьшалось количество моноцитарно-тромбоцитарных коагрегатов. Хотя их подклассы вели себя по-разному. Количество розеток с классическими моноцитами кратно снижалось от группы к группе, а число с провоспалительными агрегатами снизилось только в третьей группе. Данный процесс был связан, по нашему мнению, с миграцией моноцитов в ткани по мере нарастания антигенной стимуляции. Выходя в легочную ткань, клетки повышают плотность аэрогематического барьера, что приводит к уменьшению проникновения кислорода из альвеол в капилляры. На это указывала слабая положительная

корреляционная связь (табл. 4) между SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> и моноцитарными коагрегатами ( $r=0,262$ ;  $p=0,001$ ), тромбоцитарными взаимодействиями с провоспалительными моноцитами ( $r=0,279$ ;  $p < 0,001$ ).

Уменьшение количества лимфоцитарных коагрегатов в третьей группе, по нашим предположениям, может свидетельствовать об их антигенной стимуляции поврежденной легочной тканью и, соответственно, их повышенной миграции, в результате чего снижается эластичность последней, что может приводить к увеличению нагрузки на дыхательные мышцы, а, следовательно, к углублению гипоксии. Отмечалась слабая положительная корреляционная связь между этими розетками и SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ( $r=0,209$ ;  $p=0,011$ ).

Параллельно увеличивалось количество нейтрофильно-тромбоцитарных коагрегатов в третьей группе исследуемых, которые током крови могли заноситься в венозное русло легких и создавать условия для увеличения вязкости крови, в результате чего ухудшалась перфузия и газообмен. На что могла указывать слабая отрицательная корреляция с SpO<sub>2</sub> ( $r=-0,170$ ;  $p=0,039$ ).

Таблица 3  
Количество лейкоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов (клеток в мкл)

Параметры	Группа 1 Ме (25;75)	Группа 2 Ме (25;75)	Группа 3 Ме (25;75)	Тестовая статистика ( $\chi^2$ ; p)
Лейкоцитарно-тромбоцитарные коагрегаты	1841 (1346;2770)	2236 (1950;3183) p1=0,311	1952 (1410;3103) p2=0,873 p3=0,499	$\chi^2=2,011$ p =0,366
Лимфоцитарно-тромбоцитарные коагрегаты	86,5 (63,7;174)	52,9 (22,9;138) p1=0,255	66,8 (39,9;121) <b>p2=0,015</b> p3=0,802	$\chi^2=8,817$ p =0,012
Моноцитарно-тромбоцитарные коагрегаты	458 (328; 674)	343 (91,2;421) <b>p1=0,038</b>	313 (200;445) <b>p2&lt;0,001</b> p3=0,811	$\chi^2=15,751$ p <0,001
Нейтрофильно-тромбоцитарные коагрегаты	1054 (568;1711)	1649 (1513;2242) p1=0,078	1484 (854;2259) <b>p2=0,050</b> p3=0,619	$\chi^2=7,819$ p =0,020
Тромбоцитарные коагрегаты с неклассическими моноцитами	17,0 (10,0;39,7)	12,2 (6,99;31,3) p1=0,442	27,7 (12,9;56,9) p2=0,274 p3=0,207	$\chi^2=4,560$ p =0,102
Тромбоцитарные коагрегаты с провоспалительными моноцитами	8,85 (2,97;31,7)	9,79 (3,61;21,0) p1=0,973	3,54 (1,21;8,14) <b>p2&lt;0,001</b> p3=0,231	$\chi^2=17,100$ p <0,001
Тромбоцитарные коагрегаты с классическими моноцитами	452 (313;636)	350 (75,4;362) <b>p1=0,012</b>	250 (151;366) <b>p2&lt;0,001</b> p3=0,982	$\chi^2=30,790$ p <0,001

Таблица 4  
Корреляционные связи исследуемых показателей

Показатель	Корреляции
Моноциты	SpO2(r=0,180;p=0,028)
Лимфоциты	SpO2(r=0,288;p<0,001);FiO2 (r=-0,262;p=0,001); SpO2/FIO2(r=0,376; p<0,001)
Неклассические моноциты	SpO2/FIO2(r=-0,164;p=0,046)
Провоспалительные моноциты	FiO2 (r=-0,195; p=0,018); SpO2/FIO2(r=0,231 p=0,005)
Классические моноциты	FiO2 (r=-0,182; p=0,027); SpO2/FIO2(r=0,214;p=0,009)
Тромбоциты	SpO2(r=0,175; p=0,033);FiO2 (r=-0,238; p=0,004); SpO2/FIO2(r=0,284; p<0,001)
Моноцитарно-тромбоцитарные коагрегаты	SpO2(r=0,194;p=0,018); FiO2 (r=-0,214; p=0,009); SpO2/FIO2(r=0,262; p=0,001)
Тромбоцитарные коагрегаты с провоспалительными моноцитами	SpO2(r=0,200; p=0,015); FiO2 (r=-0,208;p=0,011); SpO2/FIO2(r=0,279; p<0,001)
Тромбоцитарные коагрегаты с классическими моноцитами	SpO2(r=0,246; p=0,003); FiO2 (r=-0,270; p<0,001); SpO2/FIO2(r=0,354; p<0,001)
Нейтрофильно-тромбоцитарные коагрегаты	SpO2(r=-0,170;p=0,039)
Лимфоцитарно-тромбоцитарные коагрегаты	SpO2 (r=0,229; p=0,005); SpO2/FIO2(r=0,209; p=0,011)

## **Вывод**

Количество лимфоцитарно-тромбоцитарных и моноцитарно-тромбоцитарных коагрегатов у пациентов с различными видами кислородной поддержки уменьшалось по мере нарастания тяжести заболевания, а нейтрофильно-тромбоцитарных – повышалось и коррелировало с SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>.

## **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. Исаилова В.К., Мирзалиев М.М., Айткожин Г.К., Ермекбай А.А. Респираторная поддержка у пациентов с пневмонией в условиях пандемии COVID-19 (обзорная статья) // Вестник Казахского национального медицинского университета. 2020. №4. С.40–44. EDN: BLJJV.
2. Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Третьякова М.В., Шкода А.С., Акиньшина С.В., Макацария Н.А., Цибизова В.И., Гри Ж., Элалами И., Ай Ц., Грандоне Э. Тромботический штурм, нарушения гемостаза и тромбовоспаление в условиях COVID-19 // Акушерство, гинекология и репродукция. 2021. Т.15, №5. С.499–514. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.247>
3. Александрова Н.П. Патогенез дыхательной недостаточности при коронавирусной болезни (COVID-19) // Интегративная физиология. 2020. Т.1, №4. С.285–293. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2020-1-4-285-293>
4. Хайдуков С.В., Байдун Л.А., Зурочка А.В., Тотолян А.А. Стандартизованная технология «Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлюориметров-анализаторов» // Российский иммунологический журнал. 2014. Т.8(17), №4. С.974–992. EDN:TEYXIL.
5. Catoire P., Tellier E., de la Rivière C., Beauvieux M.C., Valdenaire G., Galinski M., Revel P., Combes X., Gil-Jardiné C. Assessment of the SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio as a tool for hypoxemia screening in the emergency department // Am. J. Emerg. Med. 2021. Vol.44. P.116–120. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.01.092>
6. Syed F., Li W., Relich R.F., Russell P.M., Zhang S., Zimmerman M.K., Yu Q. Excessive matrix metalloproteinase-1 and hyperactivation of endothelial cells occurred in COVID-19 patients and were associated with the severity of COVID-19 // J. Infect. Dis. 2021. Vol.224, Iss.1. P.60–69. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab167>
7. Буланова Е.Л., Работинский С.Е., Дегтярев П.А., Синявкин Д.О., Буланов А.Ю. Тромбоцитопении в ОРИТ до и во время пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19: ретроспективное сравнительное когортное исследование // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2022. №4. С.66–73. <https://doi.org/10.21320/1818-474X2022-4-66-73>

## **REFERENCES**

1. Israilova V.K., Mirsaliyev M.M., Aytkozhin G.K., Yermekbay A.A. [Respiratory support for pneumonia patients in the COVID-19 pandemic (review article)]. *Vestnik Kazahskogo naciona'l'nogo medicinskogo universiteta = Vestnik KazNMU* 2020; 4:40–44 (in Russian).
2. Makatsariya A.D., Slukhanchuk E.V., Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh., Tretyakova M.V., Shkoda A.S., Akinshina S.V., Makatsariya N.A., Tsibizova V.I., Gris J., Elalamy I., Ay C., Grandone E. [Thrombotic storm, hemostasis disorders and thromboinflammation in COVID-19]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya = Obstetrics Gynecology and Reproduction*. 2021; 15(5):499–514 (in Russian). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.247>
3. Aleksandrova N.P. [Pathogenesis of respiratory failure in coronavirus disease (COVID-19)]. *Integrativnaya fiziologiya = Integrative Physiology* 2020; 1(4):285–293 (in Russian). <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2020-1-4-285-293>
4. Khaydukov S.V., Baydun L.A., Zurochka A.V., Totolyan A.A. [Standardized technology «Research subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes using flow cytometry analyzers»]. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology* 2014; 8(17-4):974–992 (in Russian).
5. Catoire P., Tellier E., de la Rivière C., Beauvieux M.C., Valdenaire G., Galinski M., Revel P., Combes X., Gil-Jardiné C. Assessment of the SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio as a tool for hypoxemia screening in the emergency department. *Am. J. Emerg. Med.* 2021; 44:116–120. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.01.092>
6. Syed F., Li W., Relich R.F., Russell P.M., Zhang S., Zimmerman M.K., Yu Q. Excessive matrix metalloproteinase-1 and hyperactivation of endothelial cells occurred in COVID-19 patients and were associated with the severity of COVID-19. *J. Infect. Dis.* 2021; 224(1): 60–69. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab167>
7. Bulanova E.L., Rabotinsky S.E., Degtyarev P.A., Sinyavkin D.O., Bulanov A.Yu. [Thrombocytopenia in the ICU before and during the pandemic of the new coronavirus infection COVID-19: a comparative retrospective cohort study]. *Vestnik intensivnoy terapii im. A.I. Saltanova = Annals of Critical Care* 2022; 4:66–73 (in Russian). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2022-4-66-73>

*Информация об авторах:*

**Татьяна Олеговна Бурденко**, аспирант, кафедра патологической физиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: tatyana.mishkileeva@mail.ru

**Елена Викторовна Фефелова**, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры патологической физиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: fefelova.elena@mail.ru

**Константин Геннадьевич Шаповалов**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедры анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: shkg26@mail.ru

**Павел Петрович Терешков**, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория клинической и экспериментальной биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: tpp6915@mail.ru

**Намжил Нанзатович Цыбиков**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедры патологической физиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: thybikov@mail.ru

*Author information:*

**Tatyana O. Burdenko**, Postgraduate student of the Department of Pathological Physiology, Chita State Medical Academy; e-mail: tatyana.mishkileeva@mail.ru

**Elena V. Fefelova**, MD, PhD, DSc (Med.), Professor of the Department of Pathophysiology, Chita State Medical Academy; e-mail: fefelova.elena@mail.ru

**Konstantin G. Shapovalov**, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Chita State Medical Academy; e-mail: shkg26@mail.ru

**Pavel P. Tereshkov**, PhD (Med.), Leading Staff Scientist, Laboratory of Clinical and Experimental Biochemistry and Immunology, Research Institute of Molecular Medicine, Chita State Medical Academy; e-mail: tpp6915@mail.ru

**Namzhil N. Tsybikov**, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of the Department of Pathophysiology, Chita State Medical Academy; e-mail: thybikov@mail.ru

Поступила 20.03.2024

Принята к печати 22.04.2024

Received March 20, 2024

Accepted April 22, 2024

УДК 618.3-06[616.15-07:576.31(616.155.1+616.155.16)]«COVID-19»

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-54-62

**ПОКАЗАТЕЛИ КРАСНОЙ КРОВИ И ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИИ ЭРИТРОЦИТОВ У БЕРЕМЕННЫХ С РАЗЛИЧНЫМ ТЕЧЕНИЕМ COVID-19 В ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ****О.Л.Кутепова, И.А.Андреевская**

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

**РЕЗЮМЕ.** Цель. Провести оценку показателей красной крови и выявить особенности морфологии эритроцитов у беременных с легким и среднетяжелым течением COVID-19 в третьем триместре беременности. **Материалы и методы.** Всего обследовано 85 беременных, перенесших COVID-19 в третьем триместре беременности, из них 44 – с легким течением (группа 1) и 41 – со среднетяжелым течением (группа 2) заболевания. Группу контроля составили 35 беременных, не инфицированных SARS-CoV-2. Оценивали общее количество эритроцитов и гемоглобина в крови, показатели гематокрита на автоматизированном гематологическом анализаторе, а также морфологические формы эритроцитов с помощью комплекса автоматизированной микроскопии «МЕКОС-Ц2». Расчитывали индексы трансформации эритроцитов. **Результаты.** Определено зависимое от тяжести течения COVID-19 снижение общего количества эритроцитов, гемоглобина и гематокрита в крови у беременных относительно группы контроля. Результаты цитометрического анализа мазков крови показали снижение содержания дискоцитов в группах беременных с легким и среднетяжелым течением COVID-19 как по отношению к контролю, так и при сравнении групп между собой. Среди трансформированных эритроцитов, определяемых в 1 и 2 группах, относительно группы контроля было повышенено количество эхиноцитов и платицитов. При среднетяжёлом течении заболевания было повышенено количество эллиптоцитов, дакриоцитов и дегенеративных форм эритроцитов. Следствием выявленных изменений явилось повышение показателей пойкилоцитоза в группах беременных с COVID-19 относительно группы контроля и при сравнении групп между собой. Показатели анизоцитоза и полихроматофильных эритроцитов значимо не изменились. В группе беременных со среднетяжелым течением заболевания отмечено развитие анизохромии. Показатели индексов трансформации, обратимой и необратимой трансформации в 1 и 2 группах также были повышенены. **Заключение.** Среднетяжелое течение COVID-19 в третьем триместре беременности по сравнению с легким течением заболевания ассоциировано с более выраженными изменениями в системе красной крови, характеризующимися снижением количества эритроцитов и гемоглобина, развитием анизохромии и пойкилоцитоза. Все это является признаком анемии, степень выраженности которой связана с тяжестью течения COVID-19 у беременных.

*Ключевые слова:* COVID-19, SARS-CoV-2, беременность, периферическая кровь, эритроциты, гемоглобин.

**RED BLOOD CELL INDICES AND ERYTHROCYTE MORPHOLOGY FEATURES IN PREGNANT WOMEN WITH VARYING COURSES OF COVID-19 DURING THE THIRD TRIMESTER OF PREGNANCY****O.L.Kutepova, I.A.Andrievskaya**

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

**Контактная информация**

Ирина Анатольевна Андреевская, 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», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: irina-andrievskaya@rambler.ru

**Correspondence should be addressed to**

Irina A. Andrievskaya, PhD, D.Sc. (Biol.), Professor 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, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: irina-andrievskaya@rambler.ru

**Для цитирования:**

Кутепова О.Л., Андреевская И.А. Показатели красной крови и особенности морфологии эритроцитов у беременных с различным течением COVID-19 в третьем триместре беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.92. С.54–62. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-54-62

**For citation:**

Kutepova O.L., Andrievskaya I.A. Red blood cell indices and erythrocyte morphology features in pregnant women with varying courses of COVID-19 during the third trimester of pregnancy. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration 2024; (92):54–62 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-54-62

**SUMMARY.** Aim. This study aimed to evaluate red blood cell indices and examine erythrocyte morphology in pregnant women with mild to moderate COVID-19 during their third trimester. **Materials and methods.** A total of 85 pregnant women who underwent COVID-19 in the third trimester of pregnancy were examined, of whom 44 had a mild course (Group 1) and 41 had a moderate course (Group 2) of the disease. A control group included 35 non-infected pregnant women. The total erythrocyte and hemoglobin counts were assessed, along with hematocrit levels using an automated hematology analyzer, and the morphological shapes of erythrocytes were evaluated using the "MEKOS-C2" automated microscopy system. Erythrocyte transformation indices were also calculated. **Results.** The COVID-19 course severity-dependent decrease in the total number of erythrocytes, hemoglobin and hematocrit in the blood of pregnant women relative to the control group was determined. Cytometric analysis of blood smears indicate a reduction in discocyte content in both the mild and moderate COVID-19 groups, both relative to the control and within the groups. Increased numbers of echinocytes and plateocytes were observed in both groups compared to controls. In cases with moderate disease severity, increases in elliptocytes, dacryocytes, and degenerative erythrocyte forms were noted. These alterations led to heightened poikilocytosis indices in pregnant women with COVID-19 compared to controls and between groups. The levels of anisocytosis and polychromatophilic erythrocytes did not change significantly. The development of anisochromia was noted in the moderate disease group. Transformation indices for both reversible and irreversible changes were elevated in groups 1 and 2. **Conclusion.** The moderate COVID-19 in the third trimester of pregnancy compared to the mild course of the disease is associated with more pronounced changes in the red blood system, characterized by a decrease in the number of erythrocytes and hemoglobin, the development of anisochromia and poikilocytosis, indicating anemia whose severity correlates with the severity of COVID-19 among pregnant women.

**Key words:** COVID-19, SARS-CoV-2, pregnancy, peripheral blood, erythrocytes, hemoglobin.

Беременность – особое физиологическое состояние, при котором в организме женщин происходит ряд метаболических и иммуно-гормональных изменений, повышающих риск инфицирования SARS-CoV-2 [1, 2]. Исследования указывают на то, что беременные подвержены риску тяжелого и более длительного течения COVID-19, которое сопровождается повреждением паренхимы легких и микроциркуляторного русла [3]. Нарушение санации альвеол и нижних дыхательных путей при COVID-19 часто сопровождается развитием интерстициального отека и острого респираторного дистресс-синдрома, что может быть причиной повышенной летальности при тяжелом течении COVID-19 [4]. Среди возможных рисков развития осложнений после перенесенной инфекции COVID-19 в третьем триместре в мировой литературе отмечены преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды, плацентарная недостаточность, задержка развития плода в связи со снижением маточно-плацентарного кровотока, обострение хронической соматической патологии у женщин, послеродовые кровотечения [5–7].

Wenzhong Liu и коллеги показали, что вирус SARS-CoV-2 может напрямую вмешиваться в сборку молекулы гемоглобина человека, что приводит к уменьшению количества белка, который мог бы переносить кислород и углекислый газ [8]. Данное обстоятельство предшествует развитию анемии и гипоксемии. Согласно другой теории, анемия при COVID-19 развивается вследствие разрушения эритроцитов по причине окислительного повреждения свободным ионом железа мембран клеток [9]. Активация свободнорадикальных процессов в эритроцитах под действием SARS-CoV-2 и системного воспаления также приводит к нарушению функции клеток, что проявляется развитием микроанизоцитоза (44%), пой-

килоцитоза (30%) и ретикулоцитоза (6,3% случаев) у больных с тяжелым течением COVID-19 [10]. Частым осложнением COVID-19 является снижение общего количества эритроцитов и гемоглобина в крови больных. Вместе с тем исследования эритроидных клеток и их состава в крови у беременных с COVID-19 остаются недостаточно изученными [11].

Цель исследования: провести оценку показателей красной крови и выявить особенности морфологии эритроцитов у беременных с легким и среднетяжелым течением COVID-19 в третьем триместре беременности.

#### Материалы и методы исследования

Было проведено одномоментное исследование по типу случай-контроль. Всего обследовано 85 беременных, перенесших COVID-19 в третьем триместре беременности. В каждом отдельном случае диагноз COVID-19 был подтвержден исследованием мазков из рото/носоглотки методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на обнаружение РНК SARS-CoV-2. В первую группу вошли беременные с легким течением COVID-19 и наличием клинических симптомов острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) (повышение температуры тела, сухой кашель, одышка) (n=44), во вторую группу – беременные со среднетяжелым течением COVID-19 и поражением легких (n=41). Группу контроля составили 35 беременных, не инфицированных SARS-CoV-2. Критерий включения: срок беременности с 28 по 40 неделю, однoplодная спонтанная беременность, подтвержденный диагноз COVID-19 инфекции, информированное согласие на исследование. Критерий исключения: срок беременности до 28 недель на момент развития ВП; возраст до 18 лет; многоплодная беременность; беременность, наступившая после ЭКО/ЭКО-ИКСИ; ане-

мический синдром; заболевания сердечно-сосудистой системы; обострение хронических неинфекционных заболеваний; наличие хронических неспецифических заболеваний лёгких; внелёгочные очаги инфекций; наличие специфических заболеваний бронхолегочной системы; аномалии развития половых органов; гестационный сахарный диабет; наличие инфекций, передающихся половым путем; наличие гормональной поддержки гестагенами; курение; отказ пациента от исследования. Все беременные в исследуемых группах были сопоставимы по возрасту, сроку беременности и индексу массы тела (ИМТ) ( $p>0,05$ ). В группе 1 возраст беременных составил  $26,31\pm0,89$  лет, срок беременности –  $37,85\pm0,50$  недель и ИМТ –  $26,13\pm0,74$ , в группе 2 –  $28,7\pm1,36$  лет,  $38,1\pm0,38$  недель и  $27,1\pm0,86$  и в группе контроля –  $28,06\pm1,59$  лет,  $39,02\pm1,30$  недель и  $28,55\pm1,07$ , соответственно. Клинической базой для проведения исследований было пульмонологическое отделение и инфекционный госпиталь Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Благовещенская городская клиническая больница» (г. Благовещенск). Работа проводилась в период с 2021 по 2022 годы с учетом этических принципов Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и правил клинической практики в РФ (Приказ Министерства РФ № 200н от 1 апреля 2016 г.). Работа одобрена комитетом по биомедицинской этике при ДНЦ ФПД (протокол №150 от 02.04.2024 г.).

Объектом исследования явилась периферическая кровь, взятая методом венопункции утром натощак в вакуумные пробирки ЭДТА-К3 (Zhejiang Gongdong Medical Technology Co., Ltd, Китай). Определение гемоглобина, гематокрита и общего числа эритроцитов проводилось на автоматизированном гематологическом анализаторе Mindray BC-5150 (Китай) в соответствии с инструкциями от производителя. Изучение препаратов мазков крови выполнялось с помощью комплекса автоматизированной микроскопии «МЕКОС-Ц2» (Москва). Мазки крови изготавливались на центрифуге DiffSpin Slide Spinner, модель M700-10 (США). Стекла с подготовленными мазками высушивались на воздухе в течение 10 минут, далее фиксировались в спирт-формалине и окрашивались по Романовскому-Гимзе в течение 20 минут по общепринятой методике. Количество эритроцитов с неизмененными и измененными формами оценивалось по классификации [12], согласно которой клетки с эхинокитарной трансформацией относятся к обратимо деформированным эритроцитам, а к необратимо деформированным формам эритроцитов относятся: эллиптоциты, дакриоциты, платициты, дегмациты. Индекс трансформации (ИТ) эритроцитов рассчитывали, как соотношение патологических и нормальных форм эритроцитов:

$$ИТ = (\text{ОД \%} + \text{НД \%}) / \text{Д \%},$$

где Д % – процентное содержание дискоцитов, ОД % – процентное содержание обратимо деформированных эритроцитов, НД % – процентное содержание необратимо деформированных эритроцитов.

Индекс обратимой трансформации (ИОТ) эритроцитов рассчитывали как соотношение обратимо деформированных эритроцитов к нормальным формам эритроцитов:

$$\text{ИОТ} = \text{ОД \%} / \text{Д \%},$$

Индекс необратимой трансформации (ИНОТ) рассчитывали, как соотношение необратимо деформированных эритроцитов к нормальным формам эритроцитов:

$$\text{ИНОТ} = \text{НД \%} / \text{Д \%}.$$

Статистическая обработка данных проводилась с применением пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics, версия 23.0 (США). Для сравнения непрерывных величин с нормальным распределением признаков применяли параметрический t-критерий Стьюдента, данные представлены как среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). При ненормальном распределении признаков использовали непараметрический критерий Манна-Уитни, данные представлены как медиана (Me), верхний и нижний квартили (Q1; Q3). Различия в выборках считались значимыми при  $p<0,05$ . Расчет относительных рисков проводился с помощью четырехпольных таблиц сопряженности с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Оценку 95% ДИ для частот и долей осуществляли методом с поправкой на непрерывность, при подсчёте использовался калькулятор, предложенный порталом Wassar Stats: Web Site for Statistical Computation (The Confidence Interval of a Proportion, <http://vassarstats.net/>). Подсчет 95% ДИ для среднего значения осуществлялся по следующей формуле:  $95\%CI_{\text{mean}} = M \pm t \times m$ , где M – среднее значение; t – значение критерия Стьюдента, соответствующее выбранному уровню статистической значимости и числу степеней свободы; m – стандартная ошибка среднего значения.

## Результаты исследования и их обсуждение

Гематологические показатели крови в исследуемых группах, отражающие общее количество эритроцитов, гемоглобина и гематокрит представлены в таблице 1. Согласно результатам, в группах 1 и 2 (относительно группы контроля) была выявлена эритропения, которая характеризовалась снижением общего количества эритроцитов в 1,12 раза и 1,24 раза, соответственно. При внутригрупповом сравнении в группе 2 данный показатель был в 1,11 раза ниже, чем в группе 1. Количество гемоглобина в группах 1 и 2 снижалось в 1,13 раза и 1,23 раза, соответственно, относительно группы контроля. В группе 2 оно было ниже в 1,1 раза по сравнению с группой 1. Показатели гематокрита в обеих группах относительно группы контроля и при сравнении групп 1 и 2 также были снижены.

Таблица 1

Показатели красной крови у беременных в исследуемых группах

Показатели	Группа контроля	Группа 1	Группа 2
Размер выборки	35	44	41
Эритроциты, $10^{12}$ л	4,35 (4,1; 4,54)	3,9 (3,75; 4,1) $p_{1,2} < 0,0001$	3,52 (3,4; 3,6) $p_1 < 0,0001$
Гемоглобин, г/л	123 (120; 126)	109 (108; 111) $p_{1,2} < 0,0001$	100 (97; 104) $p_1 < 0,0001$
Гематокрит, %	38,16 (37,4; 38,8)	36,8 (35,7; 37,8) $p_1 = 0,016, p_2 = 0,019$	35,18 (33,15; 37,2) $p_1 = 0,001$

Примечание: здесь и в таблицах 2 и 3:  $p_1$  – значимость различий по сравнению с группой контроля,  $p_2$  – значимость различий между группами 1 и 2.

На рисунке показана галерея видоизмененных форм эритроцитов, полученных при цитологическом исследовании мазков крови от беременных исследуе-

мых групп. Результаты цитометрического анализа мазков крови представлены в таблице 2.

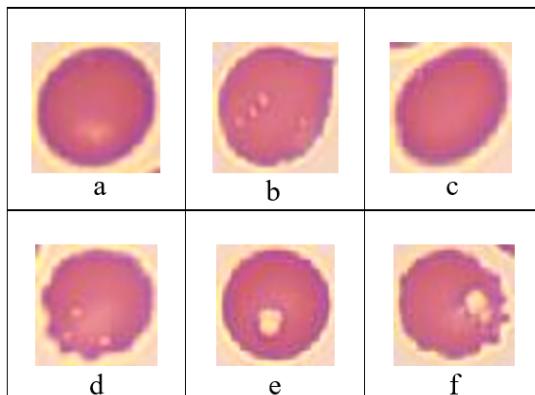


Рис. Галерея эритроцитов, полученная при обработке мазков крови от беременных с COVID-19 на автоматированном комплексе «МЕКОС-Ц2»: а – дискоцит; б – дакриоцит; в – эллиптоцит; г – эхиноцит; д – платицит; е – дегенеративный эритроцит. Окраска по Романовскому-Гимзе. Увеличение  $\times 400$ .

Выявлено снижение количества дискоцитов в крови беременных в группах 1 и 2 относительно группы контроля в 1,1 раза и в 1,28 раза, соответственно, при сравнении групп 1 и 2 – в 1,16 раза. Среди трансформированных эритроцитов в группе 1 и 2 относительно группы контроля были повышены эхиноциты в 2,53 раза и в 3,42 раза, платициты – в 3,16 раза и в 2,99 раза, соответственно. В группе 2 повышенным было содержание эллиптоцитов в 2,2 раза, дакриоцитов в 2,7 раза и дегенеративных форм в 3,21 раза. При сравнении групп 1 и 2 содержание эллиптоцитов увеличивалось в 2,03 раза, дакриоцитов – в 2,24 раза, дегенеративных форм – в 1,93 раза. Выявленные изменения проявлялись в повышении показателей пойкилоцитоза в группах 1 и 2 относительно группы контроля в 1,68 и 2,85 раза, соответственно, при сравнении групп 1 и 2 – в 1,7 раза. Различий в количестве микроцитов, макроцитов и нормоцитов в подгруппах 1 и 2 относительно группы контроля и при внутригрупповом сравнении выявлено не было. Показатели анизоцитоза также значимо не изменились.

Такой показатель как анизохромия, косвенно отражающий содержание железа в гемоглобине эритроцита, был снижен в группе 2 относительно группы контроля в 1,17 раза. Различий в группе 1 относительно группы контроля и при сравнении подгруппы 1 и 2 выявлено не было. Также отсутствовала разница в количестве полихроматофильных эритроцитов в группах 1 и 2 относительно группы контроля и при внутригрупповом сравнении, что по-нашему мнению, свидетельствует об отсутствии признаков гемолитической анемии и гиперактивации костномозгового кроветворения в ответ на дефицит кислорода.

Дополнительно был произведен расчет индексов трансформации эритроцитов, отражающих характер морфологической модификации клеток и вероятность гемолиза. Результаты представлены в таблице 3. Выявлено, что показатели индекса трансформации эритроцитов в группах 1 и 2 относительно группы контроля были повышенны в 1,9 и 4,09 раза, соответственно, при сравнении групп 1 и 2 – в 2,14 раза. Показатели индекса обратимой трансформации эритроцитов были

повыщены в группе 1 и 2 относительно группы контроля в 1,75 раза и в 2,5 раза, при сравнении групп 1 и 2 значимо не изменились. Значения индекса необратимой трансформации эритроцитов были повышены в

группе 1 и 2 относительно группы контроля в первой группе в 1,1 раза и в 2,5 раза, соответственно, при сравнении группы 1 и 2 – в 2,33 раза.

**Таблица 2**

**Содержание морфологических форм эритроцитов в крови у беременных в исследуемых группах (%)**

Показатели	Группа контроля	Группа 1	Группа 2
Размер выборки	35	44	41
Дискоциты	90,8 (89,83; 92,35)	84,15 (78,30; 87,15) $p_1 < 0,001$	74,15 (66,20; 81,60) $p_1 < 0,001$
Эхиноциты	1,84 (0,00; 3,18)	4,66 (3,10; 5,87) $p_1 < 0,001, p_2 = 0,066$	6,29 (3,08; 9,23) $p_1 < 0,001$
Эллиптоциты	2,81 (1,48; 3,3)	3,11 (1,75; 4,25) $p_1 = 0,45, p_2 = 0,025$	6,32 (2,18; 9,9) $p_1 = 0,033$
Дакриоциты	0,34 (0,00; 0,68)	0,41 (0,0; 0,5) $p_1 = 0,942, p_2 = 0,007$	0,92 (0,23; 1,3) $p_1 = 0,014$
Платициты	0,79 (0,00; 1,63)	2,5 (0,35; 5,18) $p_1 = 0,043, p_2 = 0,814$	2,36 (0,83; 3,13) $p_1 = 0,014$
Дегенеративные	3,8 (2,23; 5,50)	6,31 (3,33; 7,68) $p_1 = 0,101, p_2 = 0,008$	12,2 (4,75; 15,53) $p_1 < 0,001$
Микроциты	15,11 (5,90; 21,30)	11,88 (1,53; 19,43) $p_1 = 0,425, p_2 = 0,778$	14,77 (4,03; 20,53) $p_1 = 0,422$
Макроциты	1,11 (0,00; 1,53)	1,21 (0,0; 2,05) $p_1 = 0,848; p_2 = 0,076$	3,51 (0,43; 3,93) $p_1 = 0,077$
Нормоциты	83,74 (78,25; 92,2)	86,9 (79,83; 95,58) $p_1 = 0,284, p_2 = 0,323$	81,74 (74,88; 93,18) $p_1 = 0,962$
Пойкилоцитоз	9,99 (8,15; 10,75)	16,74 (12,85; 21,70) $p_1, p_2 < 0,001$	28,5 (18,4; 33,8) $p_1 < 0,001$
Анизоцитоз	6,74 (6,23; 7,33)	6,56 (5,83; 7,08) $p_1 = 0,330, p_2 = 0,054$	7,32 (6,43; 8,18) $p_1 = 0,200$
Анизохромия	15,64 (11,98; 16,63)	16,71 (11,63; 20,23) $p_1 = 0,505, p_2 = 0,121$	18,33 (15,05; 20,85) $p_1 = 0,012$
Полихроматофилы	1,39 (0,00; 2,05)	1,28 (0,00; 1,58) $p_1 = 0,840, p_2 = 0,139$	0,60 (0,00; 0,98) $p_1 = 0,290$

**Таблица 3**

**Показатели соотношения патологических и нормальных форм эритроцитов циркулирующей крови в исследуемых группах**

Показатели	Группа контроля	Группа 1	Группа 2
Размер выборки	35	44	41
Индекс трансформации эритроцитов	0,11 (0,09; 0,12)	0,21 (0,15; 0,28) $p_1, p_2 < 0,001$	0,45 (0,23; 0,51) $p_1 < 0,001$
Индекс обратимой трансформации эритроцитов	0,04 (0,0; 0,04)	0,07 (0,04; 0,07) $p_1 < 0,001, p_2 = 0,071$	0,10 (0,04; 0,14) $p_1 < 0,001$
Индекс необратимой трансформации эритроцитов	0,14 (0,07; 0,11)	0,15 (0,10; 0,19) $p_1 = 0,003, p_2 < 0,001$	0,35 (0,18; 0,38) $p_1 < 0,001$

На основании полученных результатов исследования можно заключить, что перенесенная в третьем триместре беременности COVID-19 инфекция сопряжена с изменениями в системе красной крови, степень выраженности которых была связана с тяжестью заболевания. Из 85 обследованных беременных с COVID-19 в третьем триместре беременности у 60 (70,6%) была лабораторно подтверждена анемия. Анемия легкой степени выявлена у 19 (43,18%) беременных с легким течением COVID-19 и у 25 (56,82%) – в группе беременных со среднетяжелым течением заболеванием. Анемия средней степени тяжести – только у беременных со среднетяжелым течением COVID-19 (у 43,18%). Дальнейший расчет показал, что среднетяжелое течение COVID-19 в третьем триместре беременности увеличивает риск развития анемии у беременных в 2,27 раза (OP=2,27; 95% ДИ: 1,82-2,83).

Согласно существующей гипотезе гемоглобин в эритроцитах может быть потенциальной мишенью для SARS-CoV-2. В работе Wenzhong Liu и коллег [8] показано, что ORF8, и поверхностный гликопротеин SARS-CoV-2 связывается с порфирином в молекуле гемоглобина, а ORF1ab, ORF10 и ORF3a взаимодействуют с  $\beta 1$ -цепью гемоглобина, что вызывает вытеснение ионов железа из гема. Высвободившийся атом железа может запускать процессы окислительной модификации эритроцитов и их разрушение, что нарушает процессы микроциркуляции в легких, усиливает воспаление и приводит к изменению их структуры. В такой ситуации возможно появление тромботических осложнений, которые являются следствием гиперактивированного взаимодействия эритроцитов и тромбобластов, возникающего из-за повышения уровня ферритина в крови у больных с тяжелым течением COVID-19 [13]. Также важно и то, что проникновение SARS-CoV-2 в эритроциты запускает процесс окислительной модификации белков и липидов клеточной мембранны, увеличивает концентрацию внутриклеточного кальция и снижает устойчивость клеток к механическому стрессу [13]. Однако точную последовательность событий установить пока невозможно.

Вместе с тем известно, что активные формы кислорода и продукты липопероксидации липидов инициируют процесс гибели зрелых эритроцитов или эритротоз [14]. Эритротоз характеризуется нарушением ионного обмена, накоплением церамидов, везкуляцией поверхности эритроцитов, скремблированием фосфолипидов мембранны под действием скрамблазы, что приводит к изменению асимметрии мембранны из-за экспозиции фосфатидилсерина наружном липидном монослое. Все это может влиять на механическую стойкость мем-

бранны и вызывать лизис эритроцитов [15]. Нами выявлено зависимое от тяжести течения COVID-19 у беременных снижение общего количества эритроцитов и их нативных форм – дискоцитов в крови. Увеличение числа видоизмененных форм в общей популяции эритроцитов, о чем также свидетельствуют показатели пойкилоцитоза, может выступать неблагоприятным прогностическим признаком тяжести течения заболевания у беременных. Обращало внимание и увеличение значений индекса необратимой трансформации эритроцитов, наиболее выраженное в группе беременных со среднетяжелым течением COVID-19, что также может свидетельствовать о повышении риска гемолиза и развития тромботических нарушений.

Следует отметить, что морфологически измененные эритроциты не могут эффективно транспортировать кислород, что приводит к гипоксемии и гипоксии, поддерживающим воспаление и повреждение паренхимы легких и микроциркуляторного русла [16]. Естественно, что нарушение микроциркуляции негативно скажется не только на состоянии легких, но и на гемодинамике фетоплacentарного комплекса. Последнее может приводить к осложнению течения беременности, развитию плацента-ассоциированных нарушений (задержка развития плода, преэкламсия), о чем свидетельствуют данные отечественных исследователей и результаты нашей предыдущей работы [17, 18], а также к повышению риска ишемически-гипоксических поражений головного мозга у новорожденных [18].

## Заключение

Среднетяжелое течение COVID-19 в третьем триместре беременности по сравнению с его легкой формой ассоциировано с более выраженным изменениями в системе красной крови у беременных, характеризующимися снижением количества эритроцитов и гемоглобина, развитием анизохромии и пойкилоцитоза. Все это является признаком анемии, степень выраженности которой связана с тяжестью течения COVID-19, что может иметь значение в патогенезе осложнений беременности.

## Конфликт интересов

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

## Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

## Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

## Funding Sources

This study was not sponsored

## ЛИТЕРАТУРА

- Cardona-Pérez J.A., Villegas-Mota I., Helguera-Repetto A.C., Acevedo-Gallegos S., Rodríguez-Bosch M., Aguinaga-Ríos M., Coronado-Zarco I., León-Juárez M., Aguilar-Ayala D., Valdespino-Vázquez M.Y., Moreno-Verduzco E.R., Rivera M.A., Valencia-Contreras C., Gómez-Sousa M.L., Solis-Paredes M., Frías-Madrid B., Velasco-Téllez C., Rodri-

guez-Aldama J.C., Avila-Sosa V., Galván-Contreras R., Figueroa-Damian R., Cortés-Bonilla M., Estrada-Gutierrez G., Espino-Y-Sosa S., Irles C. Prevalence, clinical features, and outcomes of SARS-CoV-2 infection in pregnant women with or without mild/moderate symptoms: Results from universal screening in a tertiary care center in Mexico City, Mexico // PLoS One. 2021. Vol.16, Iss.4. Article number:e0249584. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249584>

2. Ferreira G., Blasina F., Rodríguez Rey M., Anesetti G., Sapiro R., Chavarría L., Cardozo R., Rey G., Sobrevia L., Nicolson G.L. Pathophysiological and molecular considerations of viral and bacterial infections during maternal-fetal and neonatal interactions of SARS-CoV-2, zika, and mycoplasma infectious diseases // Biochim. Biophys. Acta. Mol. Basis. Dis. 2022. Vol.1868, Iss.1. Article number:166285. <https://doi.org/10.1016/j.bbadiis.2021.166285>

3. Андриевская И.А., Иштутина Н.А., Довжикова И.В., Лязгиян К.С., Жуковец И.В., Кривошекова Н.А. Гипоксия и окислительный стресс при COVID-19 как факторы, влияющие на течение заболевания и развитие осложнений беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып 90. С.74–82. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-90-74-82>

4. Болевич С.Б., Болевич С.С. Комплексный механизм развития COVID-19 // Сеченовский вестник. 2020. Т.11. №2. С.50–61. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61>

5. Адамян Л.В., Байбарина Е.Н., Филиппов О.С., Вечорко В.И., Азнаурова Я.Б., Конышева О.В. Восстановление репродуктивного здоровья женщин после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Некоторые аспекты // Проблемы репродукции. 2020. Т.26, №4. С.6–13. <https://doi.org/10.17116/repro2020260416>

6. Wastnedge E.A.N., Reynolds R.M., van Boeckel S.R., Stock S.J., Denison F.C., Maybin J.A., Critchley H.O.D. Pregnancy and COVID-19 // Physiol. Rev. 2021. Vol.101, Iss.1. P.303–318. <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2020>

7. Andrievskaya I.A., Zhukovets I.V., Smirnova N.A., Demura O.V., Abuldinov A.S., Lyazgian K.S., Kolosov V.P. The clinical course of community-acquired pneumonia caused by SARS-CoV-2 in pregnant women // Eur. Respir. J. 2021. Vol.58, Iss.S65(Suppl.). Article number:PA287. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2021.PA287>

8. Liu W., Li H. COVID-19: attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism // Biol. Med. Chemistry. 2020. Vol.5. Article number:38. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173>

9. Hirschhorn T., Stockwell B.R. The development of the concept of ferroptosis // Free Radic. Biol. Med. 2019. Vol.133, P.130–143. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.043>

10. Евтюгина Н.Г., Санникова С.С., Пешкова А.Д., Сафиуллина С.И., Андрианова И.А., Тарасова Г.Р., Хисматуллин Р.Р., Абдулаева Ш.М., Литвинов Р.И. Количественные и качественные изменения клеток крови при COVID-19 // Казанский медицинский журнал. 2021. Т.102, №2. С.141–155. <https://doi.org/10.17816/KMJ2021-141>

11. Смирнова Н.А., Жуковец И.В., Андриевская И.А., Абулдинов А.С., Кривошекова Н.А., Давиденко Е.Ф. Исходы беременности, родов и состояние новорожденных у женщин с внебольничной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2 // Амурский медицинский журнал. 2022. №1(32). С.47–53. [https://doi.org/10.22448/23115068\\_2022\\_1\\_47](https://doi.org/10.22448/23115068_2022_1_47)

12. Козинец Г.И., Погорелов В.М., Шмаров Д.А., Боев С.Ф., Сазонов В.В. Клетки крови: современные технологии их анализа. Москва: Триада-Фарм, 2002. 535 с. EDN: WBYJNP.

13. Mendonça M.M., da Cruz K.R., Pinheiro D.D.S., Moraes G.C.A., Ferreira P.M., Ferreira-Neto M.L., da Silva E.S., Gonçalves R.V., Pedrino G.R., Fajemiroye J.O., Xavier C.H. Dysregulation in erythrocyte dynamics caused by SARS-CoV-2 infection: possible role in shuffling the homeostatic puzzle during COVID-19 // Hematol. Transfus. Cell Ther. 2022. Vol.44, Iss.2. P.235–245. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.01.005>

14. Berzuini A., Bianco C., Migliorini A.C., Maggioni M., Valenti L., Prati D. Red blood cell morphology in patients with COVID-19-related anaemia // Blood Transfus. 2021. Vol.19, Iss.1. P.34–36. <https://doi.org/10.2450/2020.0242-20>

15. Alghareeb S.A., Alfhili M.A., Fatima S. Molecular mechanisms and pathophysiological significance of eryptosis // Int. J. Mol. Sci. 2023. Vol.24. Iss.6. Article number:5079. <https://doi.org/10.3390/ijms24065079>

16. Jankauskas S.S., Kansakar U., Sardu C., Varzideh F., Avvisato R., Wang X., Matarese A., Marfella R., Ziosi M., Gambardella J., Santulli G. COVID-19 causes ferroptosis and oxidative stress in human endothelial cells // Antioxidants (Basel). 2023. Vol.12, Iss.2. Article number:326. <https://doi.org/10.3390/antiox12020326>

17. Аллахяров, Д.З. Петров Ю.А., Чернавский В.В. Новая коронавирусная инфекция: клинические и патогенетические аспекты течения COVID-19 у беременных // Медико-фармацевтический журнал Пульс. 2021. Т.23, №8. С.57–62. <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-8-57-62>

18. Жуковец И.В., Андриевская И.А., Кривошекова Н.А., Смирнова Н.А., Петрова К.К., Харченко М.В., Ни-качало Д.А. Первые последствия пандемии COVID-19: осложнения беременности, здоровье новорожденных и ожидаемые репродуктивные потери // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып. 84. С.77–85. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-84-77-85>

## REFERENCES

- Cardona-Pérez J.A., Villegas-Mota I., Helguera-Repetto A.C., Acevedo-Gallegos S., Rodríguez-Bosch M., Aguinaga-Ríos M., Coronado-Zarco I., León-Juárez M., Aguilar-Ayala D., Valdespino-Vázquez M.Y., Moreno-Verduzco E.R., Rivera M.A., Valencia-Contreras C., Gómez-Sousa M.L., Solis-Paredes M., Frías-Madrid B., Velasco-Téllez C., Rodri-

guez-Aldama J.C., Avila-Sosa V., Galván-Contreras R., Figueroa-Damian R., Cortés-Bonilla M., Estrada-Gutierrez G., Espino-Y-Sosa S., Irles C. Prevalence, clinical features, and outcomes of SARS-CoV-2 infection in pregnant women with or without mild/moderate symptoms: Results from universal screening in a tertiary care center in Mexico City, Mexico. *PLoS One* 2021; 16(4):e0249584. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249584>

2. Ferreira G., Blasina F., Rodríguez Rey M., Anesetti G., Sapiro R., Chavarría L., Cardozo R., Rey G., Sobrevia L., Nicolson G.L. Pathophysiological and molecular considerations of viral and bacterial infections during maternal-fetal and -neonatal interactions of SARS-CoV-2, zika, and mycoplasma infectious diseases. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2022; 1868(1):166285. <https://doi.org/10.1016/j.bbadi.2021.166285>

3. Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Dovzhikova I.V., Lyazgiyan K.S., Zhukovets I.V., Krivoschekova N.A. [Hypoxia and oxidative stress in COVID-19 as factors affecting the course of the disease and the development of complications in pregnancy]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya = Bulletin physiology and pathology of respiration* 2023; 90:74–82 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-90-74-82>

4. Bolevich S.B., Bolevich S.S. [Complex mechanism of covid-19 development]. *Sechenovskiy vestnik = Sechenov medical journal* 2020; 11(2):50–61 (in Russian). <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61>

5. Adamyan L.V., Baibarina E.N., Filippov O.S., Vechorko V.I., Aznaurova Ya.B., Konyshova O.V. [Restoration of reproductive health in women who recover from COVID-19. Several aspects]. *Problemy reproduktsii = Russian Journal of Human Reproduction* 2020; 26(4):6–13 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/repro2020260416>

6. Wastnedge E.A.N., Reynolds R.M., van Boeckel S.R., Stock S.J., Denison F.C., Maybin J.A., Critchley H.O.D. Pregnancy and COVID-19. *Physiol. Rev.* 2021; 101(1):303–318. <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2020>

7. Andrievskaya I.A., Zhukovets I.V., Smirnova N.A., Demura O.V., Abuldinov A.S., Lyazgian K.S., Kolosov V.P. The clinical course of community-acquired pneumonia caused by sars-cov-2 in pregnant women. *Eur. Respir. J.* 2021; 58(S65):PA287. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2021.PA287>

8. Liu W., Li H. COVID-19: Attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. *Biol. Med. Chemistry* 2020; 5: 38. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173>

9. Hirschhorn T., Stockwell B.R. The development of the concept of ferroptosis. *Free Radic. Biol. Med.* 2019; 133:130–143. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.043>

10. Evtugina N.G., Sannikova S.S., Peshkova A.D., Safiullina S.I., Andrianova I.A., Tarasova G.R., Khismatullin R.R., Abdullaeva Sh.M., Litvinov R.I. [Quantitative and qualitative changes in blood cells associated with COVID-19]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan medical journal* 2021; 102(2):141–155 (in Russian). <https://doi.org/10.17816/KMJ2021-141>

11. Smirnova N.A., Zhukovets I.V., Andrievskaya I.A., Abuldinov A.S., Krivoshchekova N.A., Davidenko E.F. [Outcomes of pregnancy and childbirth and the condition of newborns in the women with community-acquired pneumonia caused by SARS-CoV-2]. *Amurskiy meditsinskiy zhurnal* 2022; 1(32):47–53 (in Russian). [https://doi.org/10.22448/23115068\\_2022\\_1\\_47](https://doi.org/10.22448/23115068_2022_1_47)

12. Kozinets G.I., Pogorelov V.M., Shmarov D.A., Boev S.F., Sazonov V.V. [Blood cells: modern technologies for their analysis]. Moscow: Triada-Farm; 2002 (in Russian).

13. Mendonça M.M., da Cruz K.R., Pinheiro D.D.S., Moraes G.C.A., Ferreira P.M., Ferreira-Neto M.L., da Silva E.S., Gonçalves R.V., Pedrino G.R., Fajemiroye J.O., Xavier C.H. Dysregulation in erythrocyte dynamics caused by SARS-CoV-2 infection: possible role in shuffling the homeostatic puzzle during COVID-19. *Hematol. Transfus. Cell Ther.* 2022; 44(2):235–245. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.01.005>

14. Berzuini A., Bianco C., Migliorini A.C., Maggioni M., Valenti L., Prati D. Red blood cell morphology in patients with COVID-19-related anaemia. *Blood Transfus.* 2021; 19(1):34–36. <https://doi.org/10.2450/2020.0242-20>

15. Alghareeb S.A., Alfhili M.A., Fatima S. Molecular mechanisms and pathophysiological significance of eryptosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(6):5079. <https://doi.org/10.3390/ijms24065079>

16. Jankauskas S.S., Kansakar U., Sardu C., Varzideh F., Avvisato R., Wang X., Matarese A., Marfella R., Ziosi M., Gambardella J., Santulli G. COVID-19 Causes ferroptosis and oxidative stress in human endothelial cells. *Antioxidants (Basel)* 2023; 12(2):326. <https://doi.org/10.3390/antiox12020326>

17. Allakhyarov D.Z., Petrov Yu.A. Chernavsky V.V [New coronavirus infection: clinical and pathogenetic aspects of COVID-19 in pregnant women]. *Mediko-farmacevticheskij zhurnal Pul's = Medical & pharmaceutical journal Pulse* 2021; 23(8):57–62 (in Russian). <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-8-57-62>

18. Zhukovets I.V., Andrievskaya I.A., Krivoshchekova N.A., Smirnova N.A., Petrova K.K., Kharchenko M.V., Nikachalo D.A. [First effects of the COVID-19 pandemic: pregnancy complications, newborn health and expected reproductive losses]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya = Bulletin physiology and pathology of respiration* 2022; 84:77–85 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-84-77-85>

*Информация об авторах:*

**Ольга Леонидовна Кутепова**, канд. биол. наук, младший научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: helga1509\_84@mail.ru

**Ирина Анатольевна Андреевская**, 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: irinaandrievskaja@rambler.ru

*Author information:*

**Ol'ga L. Kutepova**, PhD (Biol.), Junior Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: helga1509\_84@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

Поступила 02.05.2024

Принята к печати 30.05.2024

Received May 02, 2024

Accepted May 30, 2024

УДК 578.24:618.3-0086/.39:616-002]578.825.12

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-63-68

## РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА 1 $\beta$ И ПРОСТАГЛАНДИНА Е2 В НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ РАННИХ СРОКОВ ПРИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Н.А.Ишутина, И.В.Довжикова, Н.Н.Дорофиенко

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

**РЕЗЮМЕ.** Цель. Изучить содержание интерлейкина (IL)-1 $\beta$  и простагландин (ПГ) Е2 в периферической крови и их значение в прогнозе невынашивания беременности у женщин с обострением цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции. **Материалы и методы.** В исследование по типу случай – контроль включены 98 женщин в первом триместре беременности (7-10 недель), из них 50 женщин с обострением ЦМВ инфекции (основная группа) и 48 практически здоровых женщин (контрольная группа). ЦМВ инфекцию диагностировали по наличию антител класса M и G методом иммуноферментного анализа (ИФА), а также ДНК ЦМВ, выявляемой методом ПЦР. В сыворотке периферической крови методом ИФА определяли содержание IL-1 $\beta$  с использованием наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия) и ПГ Е2 с использованием наборов «Cloud-Clone Corp.» (США). **Результаты.** В ходе исследования установлено, что у женщин основной группы в периферической крови наблюдалось достоверное увеличение содержания IL-1 $\beta$  до  $284,20 \pm 20,25$  пг/мл ( $p < 0,001$ ), по сравнению с показателем контрольной группы ( $1,49 \pm 0,03$  пг/мл). При этом уровень ПГ Е2 также был выше аналогичного показателя контрольной группы и составил, соответственно,  $929,62 \pm 38,0$  пг/мл ( $p < 0,001$ ) и  $1,29 \pm 0,08$  пг/мл. **Заключение.** Полученные результаты исследования позволяют установить прогностическую роль концентрации IL-1 $\beta$ , ПГ Е2 в патогенезе невынашивания беременности у женщин при обострении ЦМВ инфекции в ранние периоды гестации. Высокая концентрация IL-1 $\beta$  и ПГ Е2 может указывать на развитие осложнений беременности и использоваться как неспецифический маркер-предиктор угрозы невынашивания беременности при обострении ЦМВ инфекции.

**Ключевые слова:** цитомегаловирусная инфекция, невынашивание беременности, интерлейкин 1 $\beta$ , простагландин Е2.

## THE ROLE OF INTERLEUKIN 1 $\beta$ AND PROSTAGLANDIN E2 IN EARLY PREGNANCY MISCARRIAGE ASSOCIATED WITH CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

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

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

**SUMMARY.** Aim. To investigate the levels of interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) and prostaglandin (PG) E2 in peripheral blood and their prognostic significance in predicting pregnancy miscarriage in women with cytomegalovirus (CMV) infection exacerbation. **Materials and methods.** This case-control study included 98 women in the first trimester of pregnancy (7-10 weeks), of which 50 women with CMV infection exacerbation (main group) and 48 essentially healthy women (control group). CMV infection was diagnosed by the presence of class M and G antibodies using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), as well as CMV DNA detected by PCR. The levels of IL-1 $\beta$  and PG E2 in serum of peripheral blood were determined by ELISA using kits from Vector-Best (Novosibirsk, Russia) for IL-1 $\beta$  and Cloud-Clone Corp. (USA) for PG E2. **Results.** The study found that women in the main group had a significant increase in the level of IL-1 $\beta$  up to

### Контактная информация

Наталия Александровна Ишутина, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории 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, D.Sc. (Biol.), Leading Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: ishutina-na@mail.ru

### Для цитирования:

Ишутина Н.А., Довжикова И.В., Дорофиенко Н.Н. Роль интерлейкина 1 $\beta$  и простагландин Е2 в невынашивании беременности ранних сроков при цитомегаловирусной инфекции // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.92. С.63–68. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-63-68

### For citation:

Ishutina N.A., Dovzhikova I.V., Dorofienko N.N. The role of interleukin 1 $\beta$  and prostaglandin E2 in early pregnancy miscarriage associated with cytomegalovirus infection. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhanija = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (92):63–68 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-63-68

284.20 $\pm$ 20.25 pg/mL ( $p<0.001$ ) compared with the control group (1.49 $\pm$ 0.03 pg/mL). Similarly, the level of PG E2 was

also higher than that of the control group, amounting to 929.62 $\pm$ 38.0 pg/mL ( $p<0.001$ ) and 1.29 $\pm$ 0.08 pg/mL, respectively. **Conclusion.** The results of the study establish the prognostic role of IL-1 $\beta$  and PG E2 concentrations in the pathogenesis of pregnancy miscarriage in women with exacerbation of CMV infection in the early stages of gestation. High concentrations of IL-1 $\beta$  and PG E2 may indicate the development of pregnancy complications and be used as a nonspecific marker-predictor of the threat of miscarriage during CMV infection exacerbation.

*Key words:* cytomegalovirus infection, pregnancy miscarriage, interleukin 1 $\beta$ , prostaglandin E2.

Невынашивание беременности является одной из центральных проблем в современном практическом акушерстве и гинекологии, частота которой достигает 25% всех беременностей, причем 80% от всего количества случаев невынашивания беременности приходится на первый триместр. Многие авторы рассматривают вирусную инфекцию в качестве ведущего этиологического фактора. У 78-85% пациенток с угрозой невынашивания беременности персистируют цитомегаловирусы (ЦМВ), что объясняется высокой их тератогенностью и способностью нарушать формирование плаценты и эмбриональных тканей [1, 2].

В последнее десятилетие наблюдается рост интереса к цитокинам, которые играют значительную роль в регуляции гестационных процессов [3] и являются критическими молекулами при беременности и родах [4]. Цитокины участвуют во всех аспектах беременности: от плацентации, развития плода и плаценты до родов и неонатальных исходов [5]. По сообщениям ряда авторов, дисбаланс сложной цитокиновой сети может стать причиной таких осложнений беременности, как ее невынашивание [5, 6]. Имеются убедительные доказательства того, что при отклонении цитокинового баланса в сторону преобладания провоспалительных интерлейкинов (IL) возможно нарушение инвазии трофобlasta, формирования плаценты и маточно-плацентарного комплекса [6, 7].

Простагландины (ПГ) участвуют во всех процессах, происходящих в репродуктивной системе: регуляции менструального цикла, перистальтике маточных труб, овуляции, продвижения яйцеклетки, подвижности сперматозоидов, тонусе матки [8]. Простагландин E2 представляет собой гормон, выполняющий множество функций. В физиологических условиях он контролирует тонус сосудов [9]. Кроме этого, ПГ E2 известен как потенциатор воспаления и является основной фракцией ПГ, продуцируемых плацентой. Он может регулировать баланс между клеточным ответом по Th1 и Th2 типу, продукцию хемокинов и подавлять алло-реактивность лимфоцитов децидуальных клеток на ранних сроках беременности [10, 11]. Помимо этого, ПГ E2 модулирует биохимическую и морфологическую дифференцировку трофобlasta плаценты во время имплантации и плацентации [12].

Исследования последних лет показали, что высокая концентрация провоспалительных цитокинов, таких как, IL-1 $\beta$  в периферической крови беременных, способна вызывать усиление образования ПГ в фетоплацентарной системе [13, 14]. Простагландины, в свою

очередь, влияют на уровень прогестерона и способствуют пролонгации гравидарного периода. Однако их повышенное содержание приводит к усилиению сокращения матки и прерыванию беременности [14]. В связи с этим очевидна необходимость дальнейших исследований, которые помогут расширить представления о вкладе IL-1 $\beta$  и ПГ E2 в патогенез невынашивания беременности при обострении ЦМВ инфекции.

Цель исследования: изучить содержание IL-1 $\beta$  и ПГ E2 в периферической крови и их значение в прогнозе невынашивания беременности у женщин с обострением ЦМВ инфекции.

#### Материалы и методы исследования

В исследование по типу «случай-контроль» включены 98 женщин в первом триместре беременности (7-10 недель), у 50 из которых был установлен диагноз обострения ЦМВ инфекции (основная группа), 48 практически здоровых женщин составили контрольную группу. Возраст и срок беременности в группах исследования составил, соответственно, 27,52 $\pm$ 2,48 года и 8,30 $\pm$ 1,67 недель, 28,20 $\pm$ 2,50 года и 8,70 $\pm$ 1,35 недель. Первый этап исследовательской работы включал обследование беременных женщин и набор материала в гинекологическом отделении и женской консультации № 2 ГАУЗ АО «Благовещенская городская клиническая больница». Второй этап работы осуществлялся в лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких ДНЦ ФПД, где проводилось формирование групп исследования (на основании анализа медицинских карт пациенток) и измерение показателей IL-1 $\beta$  и ПГ E2.

Критерии включения беременных в основную группу: подтвержденное лабораторными данными обострение ЦМВ инфекции на сроке 7-10 недель, наличие подписанный формы информированного согласия на участие в исследовании, возраст женщин от 18 до 32 лет. Критерии включения беременных в контрольную группу: срок гестации 7-10 недель, наличие подписанный формы информированного согласия на участие в исследовании, возраст женщин от 18 до 32 лет. Критерии исключения из исследования: первичная ЦМВ инфекция, наличие острых воспалительных заболеваний экстрагенитальной локализации, тяжелой соматической и акушерской патологии, а также других инфекций в остром периоде, возраст менее 18 и более 32 лет.

Клинический диагноз первичной ЦМВ инфекции

устанавливали по наличию в периферической крови антител IgM к ЦМВ, низкоавидных IgG (индекс авидности <50%), а также ДНК ЦМВ, выявляемой методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови или моче; реактивацию ЦМВ инфекции – по наличию IgM к ЦМВ, высокоавидных IgG (индекс авидности >65%), а также ДНК ЦМВ в соскобах с буккального эпителия и слизистой оболочки шейки матки. Наличие антител IgM и G к ЦМВ, низкоавидные IgG (индекс авидности) устанавливали методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). ДНК ЦМВ выявляли методом ПЦР-анализа в режиме реал-тайм на аппарате ДТ-96 с использованием наборов «НПО ДНК-технология» (Россия). Методом ИФА в сыворотке периферической крови определяли содержание IL-1 $\beta$  с использованием наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия) и ПГ Е2 с использованием наборов «Cloud-Clone Corp.» (США).

Данное исследование проводилось с учетом требований Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 г. и нормативным документом «Правила надлежащей клинической практики в РФ», утвержденных Приказом №200 от 01.04.2016 МЗ РФ, дизайн исследования одобрен этическим комитетом по биомедицинской этики ДНЦ ФПД.

Все вычисления и статистический анализ выполняли с помощью программы IBM SPSS Statistics 18.0 (Statistical Package for the Social Sciences, США). Для проверки гипотезы о принадлежности наблюдаемой выборки нормальному закону распределения использовали методы Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. 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. Дискриминантный анализ проводился с использованием методов математического моделирования и описательной статистики для получения дискриминантных уравнений.

### Результаты исследования и их обсуждение

Анализ полученных данных показал, что у женщин основной группы в периферической крови наблюдалось достоверное увеличение содержания IL-1 $\beta$  до  $284,20 \pm 20,25$  пг/мл ( $p < 0,001$ ), по сравнению с показателем контрольной группы ( $1,49 \pm 0,03$  пг/мл). При этом уровень ПГ Е2 также был выше аналогичного показателя контрольной группы и составил, соответственно –  $929,62 \pm 38,0$  пг/мл ( $p < 0,001$ ) и  $1,29 \pm 0,08$  пг/мл. Следует указать, что IL-1 $\beta$  продуцируется цитотрофобла-

стами на границе плода и матери на ранних сроках беременности и участвует в инвазии трофобласта и ремоделировании тканей [15-17]. Данный цитокин влияет на процесс имплантации, воздействуя на эндометрий в месте имплантации [18]. Он усиливает секрецию ПГ Е2 материнскими тканями и стимулирует экспрессию субъединицы интегрина  $\beta 3$ , и тем самым, отвечает за регуляцию роста плаценты [19]. Выявленные изменения исследуемых показателей, по-нашему мнению, могут способствовать нарушению процессов цитотрофобластической инвазии и дифференцировки трофобласта, поддерживаемых провоспалительным IL-1 $\beta$  и ПГ Е2, определяющих нарушение формирования плаценты и маточно-плацентарного сосудистого русла, что соотносилось с характером течения беременности. У большинства (58%) женщин основной группы имелись клинические признаки угрозы прерывания беременности (тянущие боли внизу живота, мажущие кровянистые выделения из половых путей). Мы считаем, что причиной угрозы прерывания беременности у женщин с обострением ЦМВ инфекции могла стать избыточная продукция IL-1 $\beta$ , ПГ Е2, так как данные соединения являются важными факторами нормального течения беременности.

Прогнозирование невынашивания беременности реализуется с помощью дискриминантного уравнения:

$\text{ПИ} = -74,716 + 0,85 \times \text{IL-1}\beta - 0,137 \times \text{ПГ Е2}$ ; где ПИ – дискриминантная функция, граничное значение которой (+34,50). При ПИ равном или больше граничного значения, прогнозируют угрозу невынашивания беременности при обострении ЦМВ инфекции в ранние сроки. При ПИ меньше граничного значения прогнозируют нормальное течение первого триместра гестации.

### Примеры конкретной реализации формулы

**Пример 1.** Пациентка Ц., 28 л., поступила с болями внизу живота и кровянистыми выделениями из половых путей. При обследовании определены показатели содержания IL-1 $\beta$ , ПГ Е2. Иммуноферментным методом анализа выявлены антитела IgM к ЦМВ, титр антител IgG составил 1:1600, индекс авидности – 95%. По УЗИ: в полости матки плодное яйцо с эмбрионом 7 недель 5 дней. Сердцебиение определяется. Гипертонус по задней стенке матки. Внутренний зев сомкнут. Ниже плодного яйца гематома небольших размеров (отслойка ворсинчатого хориона). Диагноз: беременность 7-8 недель. Угрожающий самопроизвольный выкидыши. Реактивация хронической ЦМВ инфекции, стадия обострения. При лабораторном исследовании сыворотки крови получены следующие показатели: содержание IL-1 $\beta$  – 280,64 пг/мл, ПГ Е2 – 938,70 пг/мл. Прогностический индекс, рассчитанный по формуле, составил 35,23, что свидетельствовало о высоком риске прерывания беременности, в связи, с чем пациентка отнесена в группу риска по реализации невынашивания беременности в ранние сроки. На третий день у женщины усилились боли внизу живота и

кровянистые выделения из половых путей. Выставлен диагноз самопроизвольный выкидыш в ходе при сроке 8 недель беременности.

**Пример 2.** Пациента Г., 25 л. Проведен анализ сыворотки крови на содержание IL-1 $\beta$ , ПГ Е2. По ИФА титр антител IgG – 1:1600, индекс авидности – 93%. Диагноз: Беременность 7 недель. Хроническая ЦМВ инфекция, стадия обострения. По данным УЗИ: в полости матки имеется эмбрион, соответствующий 7-недельной беременности. Сердцебиение определяется. Внутренний зев сомкнут. По заявленной формуле при лабораторном исследовании сыворотки крови получены следующие показатели: содержание IL-1 $\beta$  – 19,76 пг/мл, ПГ Е2 – 47,60 пг/мл. Прогностический индекс, рассчитанный по формуле, составил (-64,44). Указанный ПИ в соответствии с предложенной формулой позволяет прогнозировать отсутствие риска угрозы невынашивания беременности.

Приведенные примеры наглядно показывают точность прогнозирования невынашивания беременности в первом триместре при обострении ЦМВ инфекции. В дальнейшем была проведена проверка работоспособности формулы на независимой выборке женщин (n=50) с обострением ЦМВ инфекции. Правильный прогноз определялся в 88% случаев, что подтверждает высокую эффективность представленной формулы. Предложенная нами формула подтвердила высокие тестовые характеристики.

Таким образом, для оценки риска развития невынашивания беременности у женщин с обострением ЦМВ инфекции в первом триместре возможно использовать разработанную формулу, включающую концентрацию IL-1 $\beta$  и ПГ Е2.

### Заключение

Полученные результаты исследования позволяют установить важную роль высокой концентрации IL-1 $\beta$ , ПГ Е2 в патогенезе невынашивания беременности у женщин при обострении ЦМВ инфекции в ранние периоды гестации. Высокая концентрация IL-1 $\beta$  и ПГ Е2 указывает на развитие осложнений беременности и может использоваться как неспецифический маркер-предиктор угрозы невынашивания беременности при обострении ЦМВ инфекции.

### 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. Червинац Ю.В., Червинац В.М., Стольникова И.И., Досова С.Ю. Особенности микробиоты влагалища при привычном невынашивании беременности // Тверской медицинский журнал. 2021. №2. С.33–43. EDN: LMNOPJ.
2. Бектемирова Д.Р., Романова Ж.В., Душпанова А.Т. Неразвивающаяся беременность: основные abortивные причины (обзор литературы) // Вестник Казахского национального медицинского университета. 2021. №2. С.24–31. EDN: DVSZSG.
3. Павлов О.В., Сельков С.А. Иммунология репродукции: старые догмы и новые представления // Журнал акушерства и женских болезней. 2004. Т.53, №1. С.89–97. EDN: HUAQKV. <https://doi.org/10.17816/JOWD87157.7>
4. Kalagiri R.R., Carder T., Choudhury S., Vora N., Ballard A.R., Govande V., Drever N., Beeram M.R., Uddin M.N. Inflammation in complicated pregnancy and its outcome // Am. J. Perinatol. 2016. Vol.33, Iss.14. P.1337–1356. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1582397>
5. Chehroudi C., Kim H., Wright T.E., Collier A.C. Dysregulation of inflammatory cytokines and inhibition of VEGFA in the human umbilical cord are associated with negative pregnancy outcomes // Placenta. 2019. Vol. 87. P.16–22. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2019.09.002>
6. Steinborn A., Günes H., Röddiger S., Halberstadt E. Elevated placental cytokine release, a process associated with preterm labor in the absence of intrauterine infection // Obstet. Gynecol. 1996. Vol.88, Iss.4. P.534–539. [https://doi.org/10.1016/0029-7844\(96\)00224-4](https://doi.org/10.1016/0029-7844(96)00224-4)
7. Косцова Л.В. Провоспалительные маркеры ранних репродуктивных потерь // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2022. Т.20, №2. С.182–186. EDN: AILNCQ. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-2-182-186>
8. Серова О.Ф., Соваев Н.И., Марченко С.Ю., Седая Л.В., Шутикова Н.В. Патогенетическое обоснование применения микронизированного прогестерона в терапии невынашивания беременности // Эффективная фармакотерапия. 2014. №38. С.24–27. EDN: SWOAEI.
9. Guo Q., Li J., Zhong L., Cai H., Wang H., Yan H., Xia G., Kang Y., Wang C. Prostaglandin-E2 deficiency during late pregnancy and the associated increase in interleukin-1 $\beta$  derived from periaortic lymph nodes lead to abortion // Mol. Hum. Reprod. 2019. Vol. 25, Iss.12. P. 825–837. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaz058>
10. Ye Y., Vattai A., Ditsch N., Kuhn C., Rahmeh M., Mahner S., Rippahn M., Immler R., Sperandio M., Jeschke U., von Schönfeldt V. Prostaglandin E2 receptor 3 signaling is induced in placentas with unexplained recurrent pregnancy

losses // Endocr. Connect. 2018. Vol.7, Iss.5. P.749–761. <https://doi.org/10.1530/EC-18-0106>

11. Niringiyumukiza J.D., Cai H., Xiang W. Prostaglandin E2 involvement in mammalian female fertility: ovulation, fertilization, embryo development and early implantation // Reprod. Biol. Endocrinol. 2018. Vol.16, Iss.1. Article number:43. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0359-5>

12. Liu F., Rouault C., Guesnon M., Zhu W., Clément K., Degrelle S.A., Fournier T. Comparative study of ppar targets in human extravillous and villous cytotrophoblasts // PPAR Res. 2020. Vol.2020. Article number:9210748. <https://doi.org/10.1155/2020/9210748>

13. Gao R., Kong L., Qing P., Cheng K., Chen H., Zhang S., Hu X., Hu Z., Yu F., Qin L. Interleukin-1 $\beta$  as clinically predictive risk marker for recurrent pregnancy loss in women positive for antinuclear antibody // Int. J. Clin. Pract. 2021. Vol.75, Iss.12. Article number: e14887. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14887>

14. Аллахяров Д.З., Петров Ю.А., Палиева Н.В. Роль инфекционного фактора в невынашивании беременности // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2021. Т.23, №12. С.85–89. EDN: EJWGFB. <https://doi.org/10.26787.nydha-2686-6838-202123-12-85-91>

15. Wang Z.C., Yunis E.J., De los Santos M.J., Xiao L., Anderson D.J., Hill J.A. T helper 1-type immunity to trophoblast antigens in women with a history of recurrent pregnancy loss is associated with polymorphism of the IL1B promoter region // Genes Immun. 2002. Vol.3, Iss.1. P.38–42. <https://doi.org/10.1038/sj.gene.6363812>

16. Löb S., Amann N., Kuhn C., Schmoeckel E., Wöckel A., Zati Zehni A., Kaltofen T., Keckstein S., Mumm J.N., Meister S., Kolben T., Mahner S., Jeschke U., Vilksmaier T. Interleukin-1 beta is significantly upregulated in the decidua of spontaneous and recurrent miscarriage placentas // J. Reprod. Immunol. 2021. Vol.144. Article number:103283. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2021.103283>

17. Furcron A.E., Romero R., Mial T.N., Balancio A., Panaitescu B., Hassan S.S., Sahi A., Nord C., Gomez-Lopez N. Human chorionic gonadotropin has anti-inflammatory effects at the maternal-fetal interface and prevents endotoxin-induced preterm birth, but causes dystocia and fetal compromise in mice // Biol. Reprod. 2016. Vol. 94, Iss.6. Article number:136. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.116.139345>

18. Hirota Y., Osuga Y., Hasegawa A., Kodama A., Tajima T., Hamasaki K., Koga K., Yoshino O., Hirata T., Harada M., Takemura Y., Yano T., Tsutsumi O., Takeuchi Y. Interleukin (IL)-1beta stimulates migration and survival of first-trimester villous cytotrophoblast cells through endometrial epithelial cell-derived IL-8 // Endocrinology. 2009. Vol.150, Iss.1. P.350–356. <https://doi.org/10.1210/en.2008-0264>

19. Nilkaeo A., Bhuvanath S. Interleukin-1 modulation of human placental trophoblast proliferation // Mediators Inflamm. 2006. Vol. 2006, Iss.2. Article number:79359. <https://doi.org/10.1155/MI/2006/79359>

## REFERENCES

1. Chervinets Yu.V., Chervinets V.M., Stol'nikova I.I., Dosova S.Yu. [The features of vagina microbiota in women with habitual miscarriage]. *Tverskoy meditsinskiy zhurnal* 2021; 2:33–43 (in Russian).
2. Bektemirova D.R., Romanova ZH.V., Dushpanova A.T. [Non-developing pregnancy: main abortive causes (literature review)]. *Vestnik Kazakhskogo natsional'nogo meditsinskogo universiteta = Vestnik KazNMU* 2021; 2:24–31 (in Russian).
3. Pavlov O.V., Sel'kov S.A. [Reproduction immunology: old dogmas and new conceptions]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of obstetrics and woman's diseases* 2004; 53(1):89–97 (in Russian). <https://doi.org/10.17816/JOWD87157.7>
4. Kalagiri R.R., Carder T., Choudhury S., Vora N., Ballard A.R., Govande V., Drever N., Beeram M.R., Uddin M.N. Inflammation in complicated pregnancy and its outcome. *Am. J. Perinatol.* 2016; 33(14):1337–1356. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1582397>
5. Chehroudi C., Kim H., Wright T.E., Collier A.C. Dysregulation of inflammatory cytokines and inhibition of VEGFA in the human umbilical cord are associated with negative pregnancy outcomes. *Placenta* 2019; 87:16–22. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2019.09.002>
6. Steinborn A., Günes H., Röddiger S., Halberstadt E. Elevated placental cytokine release, a process associated with preterm labor in the absence of intrauterine infection. *Obstet. Gynecol.* 1996; 88(4):534–539. [https://doi.org/10.1016/0029-7844\(96\)00224-4](https://doi.org/10.1016/0029-7844(96)00224-4)
7. Koszova L.V. [Pro-inflammatory markers of early reproductive losses]. *Zhurnal Grodzenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of the Grodno State Medical University* 2022; 20(2):182–186 (in Russian). <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-2-182-186>
8. Serova O.F., Sovayev N.I., Marchenko S.YU., Sedaya L.V., Shutikova N.V. [Pathogenic justification for use of micronized progesterone in therapy of habitual miscarriage]. *Effektivnaya farmakoterapiya* 2014; 38:24–27 (in Russian).
9. Guo Q., Li J., Zhong L., Cai H., Wang H., Yan H., Xia G., Kang Y., Wang C. Prostaglandin-E2 deficiency during late pregnancy and the associated increase in interleukin-1 $\beta$  derived from periaortic lymph nodes lead to abortion. *Mol. Hum. Reprod.* 2019; 25(12):825–837. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaz058>
10. Ye Y., Vattai A., Ditsch N., Kuhn C., Rahmeh M., Mahner S., Rippahn M., Immmer R., Sperandio M., Jeschke U.,

- von Schönfeldt V. Prostaglandin E2 receptor 3 signaling is induced in placentas with unexplained recurrent pregnancy losses. *Endocr. Connect.* 2018; 7(5):749–761. <https://doi.org/10.1530/EC-18-0106>
11. Niringiyumukiza J.D., Cai H., Xiang W. Prostaglandin E2 involvement in mammalian female fertility: ovulation, fertilization, embryo development and early implantation. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2018 16(1):43. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0359-5>
12. Liu F., Rouault C., Guesnon M., Zhu W., Clément K., Degrelle S.A., Fournier T. Comparative Study of PPAR $\gamma$  targets in human extravillous and villous cytotrophoblasts. *PPAR Res.* 2020; 2020:9210748. <https://doi.org/10.1155/2020/9210748>
13. Gao R., Kong L., Qing P., Cheng K., Chen H., Zhang S., Hu X., Hu Z., Yu F., Qin L. Interleukin-1 $\beta$  as clinically predictive risk marker for recurrent pregnancy loss in women positive for antinuclear antibody. *Int. J. Clin. Pract.* 2021; 75(12):e14887. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14887>
14. Allakhyarov D.Z., Petrov Yu.A., Paliyeva N.V. [The role of the infectious factor in miscarriage]. *Mediko-farmatsevticheskiy zhurnal «Pul'S» = Medical & pharmaceutical journal «Pulse»* 2021; 23(12):85–89 (in Russian). <https://doi.org/10.26787.nydha-2686-6838-202123-12-85-91>
15. Wang Z.C., Yunis E.J., De los Santos M.J., Xiao L., Anderson D.J., Hill J.A. T helper 1-type immunity to trophoblast antigens in women with a history of recurrent pregnancy loss is associated with polymorphism of the IL1B promoter region. *Genes Immun.* 2002; 3(1):38–42. <https://doi.org/10.1038/sj.gene.6363812>
16. Löb S., Amann N., Kuhn C., Schmoeckel E., Wöckel A., Zati Zehni A., Kaltofen T., Keckstein S., Mumm J.N., Meister S., Kolben T., Mahner S., Jeschke U., Vilsmaier T. Interleukin-1 beta is significantly upregulated in the decidua of spontaneous and recurrent miscarriage placentas. *J. Reprod. Immunol.* 2021; 144:103283. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2021.103283>
17. Furcron A.E., Romero R., Mial T.N., Balancio A., Panaitescu B., Hassan S.S., Sahi A., Nord C., Gomez-Lopez N. Human chorionic gonadotropin has anti-inflammatory effects at the maternal-fetal interface and prevents endotoxin-induced preterm birth, but causes dystocia and fetal compromise in mice. *Biol. Reprod.* 2016; 94(6):136. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.116.139345>
18. Hirota Y., Osuga Y., Hasegawa A., Kodama A., Tajima T., Hamasaki K., Koga K., Yoshino O., Hirata T., Harada M., Takemura Y., Yano T., Tsutsumi O., Taketani Y. Interleukin (IL)-1beta stimulates migration and survival of first-trimester villous cytotrophoblast cells through endometrial epithelial cell-derived IL-8. *Endocrinology* 2009; 150(1):350–356. <https://doi.org/10.1210/en.2008-0264>
19. Nilkaeo A., Bhuvanath S. Interleukin-1 modulation of human placental trophoblast proliferation. *Mediators Inflamm.* 2006; 2006(2):79359. <https://doi.org/10.1155/MI/2006/79359>

**Информация об авторах:**

**Наталья Александровна Ишутина**, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории 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

**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

**Николай Николаевич Дорофиенко**, 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

**Author information:**

**Natalia A. Ishutina**, PhD, D.Sc. (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

**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

**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: dorofienkon@mail.ru

УДК 614.2:616-002.5-036.22(470-924.71)

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-69-76

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ РАБОТЫ ФТИЗИАТРИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ В РЕСПУБЛИКЕ КРЫМ И РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

З.Р.Махкамова<sup>1</sup>, Т.Н.Голубова<sup>1</sup>, О.А.Подгайная<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7

<sup>2</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Крымский республиканский центр фтизиатрии и пульмонологии», 297577, Республика Крым, Симферопольский район, с. Пионерское, ул. Майская 1А

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу (ТБ) в Российской Федерации (РФ) ставит перед региональными противотуберкулезными службами задачу повышения эффективности работы. **Цель.** Оценить эпидемиологическую ситуацию по ТБ и работу фтизиатрической службы в Республике Крым (РК) и РФ в 2018-2022 гг. **Материалы и методы.** Эпидемиологическая ситуация и работа фтизиатрической службы анализировались по данным ГБУЗ РК «Крымский республиканский клинический центр фтизиатрии и пульмонологии», ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр физиопульмонологии и инфекционных заболеваний МЗ РФ» и НИИ организаций и информатизации здравоохранения МЗ РФ. Статистическая обработка включила анализ динамических рядов. **Результаты.** В 2018-2022 гг. среди всего населения РК, как и в РФ, наблюдался тренд снижения заболеваемости и распространенности ТБ при более высоком уровне показателя в субъекте. В РК темп снижения заболеваемости ТБ всего населения был выше, чем в возрастной группе 0-17 лет. Доля заболевших ТБ детей 0-14 лет в РК по сравнению с РФ была в среднем выше и тренд роста более выражен. Охват профилактическими осмотрами населения и доля выявленных больных ТБ в РК в среднем были ниже, чем по стране (в 1,5 и 1,3 раза соответственно). Смертность от ТБ в РК была стабильно выше национального уровня, но, как и в РФ, прослеживалась положительная динамика. Темп снижения показателя в регионе превышал национальный. Отношение заболеваемости к смертности в целом, как в РФ, так и в РК, имело позитивный тренд. В целом в стране и субъекте уровень рецидивов ТБ снижался. В среднем уровень рецидивов ТБ в РК превышал национальный, но темп снижения показателя в регионе был в 4 раза выше, чем в РФ. **Заключение.** В 2018-2022 гг. эпидемиологическая обстановка по ТБ в РК наряду с определенными позитивными трендами характеризовалась рядом проблем, что обусловлено, по нашему мнению, сложностями работы первичного звена и противотуберкулезной службы в период пандемии COVID-19.

**Ключевые слова:** туберкулез, заболеваемость туберкулезом, смертность от туберкулеза, показатели фтизиатрической службы, Республика Крым, Российская Федерация.

## COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EPIDEMIOLOGICAL SITUATION AND THE EFFICIENCY OF THE PHTHISIATRIC SERVICE IN THE REPUBLIC OF CRIMEA AND THE RUSSIAN FEDERATION

### Контактная информация

Татьяна Николаевна Голубова, канд. мед. наук, доцент кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; 295051, Россия, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7. E-mail: tn.golubova@yandex.ru

### Correspondence should be addressed to

Tatiana N. Golubova, PhD (Med.), Associate Professor, Department of Public Health and Healthcare, Order of the Red Banner of Labor Medical institute named after S.I. Georgievsky V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 5/7 Lenin Boulevard, Simferopol, Republic of Crimea, 295051, Russian Federation. E-mail: tn.golubova@yandex.ru

### Для цитирования:

Махкамова З.Р., Голубова Т.Н., Подгайная О.А. Сравнительный анализ эпидемиологической ситуации и эффективности работы фтизиатрической службы в Республике Крым и Российской Федерации // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.92. С.69–76.  
DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-69-76

### For citation:

Makhkamova Z.R., Golubova T.N., Podgaynaya O.A. Comparative analysis of the epidemiological situation and the efficiency of the phthisiatric service in the Republic of Crimea and the Russian Federation. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhanija* = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration 2024; (92):69–76 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-69-76

Z.R.Makhkamova<sup>1</sup>, T.N.Golubova<sup>1</sup>, O.A.Podgaynaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Order of the Red Banner of Labor Medical institute named after S.I. Georgievsky V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 5/7 Lenin Boulevard, Simferopol, 295051, Republic of Crimea, Russian Federation*

<sup>2</sup>*State Budgetary healthcare institution of the Republic of Crimea «Crimean Republican Clinical Center of Phthisiology and Pulmonology», 1A Mayskaya Str., Pionerskoye village, Simferopol district, 297577, Republic of Crimea, Russian Federation*

**SUMMARY.** **Introduction.** The epidemiologic situation of tuberculosis (TB) in the Russian Federation (RF) challenges regional TB services to improve their performance. **Aim.** To assess the epidemiological situation of TB and the work of the phthisiatric service in the Republic of Crimea (RC) and the RF between 2018 and 2022. **Materials and methods.** The epidemiological situation and the work of the phthisiatric service were analyzed using data from the Crimean Republican Clinical Center of Phthisiology and Pulmonology, the FSBI "National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases" of the Ministry of Health of the Russian Federation, and the Russian Research Institute of Health. Statistical processing included the analysis of dynamic series. **Results.** In 2018-2022 among the whole population of the RC, as in the RF, there was a trend of decreasing TB incidence and prevalence with a higher level of the indicator in the region. In RC, the rate of decline in TB incidence in the general population was higher than in the 0-17 age group. The proportion of children aged 0-14 years sick with TB in the RC compared to the RF was on average higher, with a more pronounced growth trend. The coverage of preventive examinations of the population and the proportion of detected TB patients in the RC were on average lower than in the country (by 1.5 and 1.3 times, respectively). The rate of decrease of the indicator in the region exceeded the national one. The ratio of morbidity to mortality in general, both in the RF and in the RC, had a positive trend. The rate of decrease of the indicator in the region exceeded the national one. The ratio of morbidity to mortality in general, both in the RF and in the RC, had a positive trend. In general, the rate of TB recurrence was decreasing in the country and the region. On average, the level of TB relapses in the RC exceeded the national level, but the rate of decrease in the indicator in the region was 4 times higher than in the RF. **Conclusion.** Between 2018 and 2022, the epidemiological situation of TB in the RC, along with certain positive trends, was characterized by a number of problems, which, in our opinion, were due to the difficulties of the primary link and the anti-tuberculosis service during the COVID-19 pandemic.

**Key words:** *tuberculosis, tuberculosis morbidity, tuberculosis mortality, phthisiatric service indicators, Republic of Crimea, Russian Federation.*

В современном мире инфекционные заболевания продолжают представлять реальную угрозу для систем здравоохранения и социума в целом. К наиболее опасным инфекционным заболеваниям, наряду с ВИЧ, гепатитами, малярией относят и туберкулез (ТБ) [1]. Актуальность проблемы ТБ в современном обществе обусловлена, в том числе, и статистикой смертности населения в трудоспособном возрасте вследствие этого заболевания или его сочетанности с ВИЧ и гепатитами В и С [2]. Глобально ТБ занимает 13-е место среди лидирующих причин смерти и после COVID-19 занимает второй ранг по значимости среди причин смерти вследствие инфекционных заболеваний (опережая ВИЧ/СПИД). ТБ распространен, в большей или меньшей степени, на всех континентах и во всех возрастных группах, при этом излечим и предотвратим: большинство смертей от ТБ можно предотвратить с помощью ранней диагностики и соответствующего лечения [3]. По оценкам аналитиков за период 2000-2021 гг. благодаря своевременной и эффективной диагностике и лечению ТБ было спасено 74 млн. человеческих жизней на планете. Одна из задач в области здравоохранения в рамках Целей Организации Объединенных Наций в области устойчивого развития (ЦУР) заключается в том, чтобы к 2030 г. положить конец эпидемии ТБ [4].

Организация и качество противотуберкулезной помощи существенно влияют на распространенность ТБ

среди популяции. Ученые достоверно доказали сильную связь между эффективностью работы фтизиатрической службы и уровнями заболеваемости, распространенности ТБ и инвалидизации населения вследствие этой патологии [5]. Динамика основных показателей эпидемиологической ситуации по ТБ как в Российской Федерации (РФ), так и в Республике Крым (РК), в первой четверти 21 века повторяет основной тренд глобального снижения уровня заболеваемости, распространенности и смертности населения от ТБ [6, 7]. Согласно глобальному отчету по ТБ за 2022 г., РФ входит не только в группу 30 стран с высоким бременем ТБ, но и в тройку стран наряду с Камбоджей и Зимбабве в глобальный список наблюдения за ТБ [8]. Согласно отчету Европейского центра по профилактике и контролю заболеваний Всемирной организации здравоохранения по эпидемиологическому надзору и мониторингу туберкулеза в Европе, резкое снижение (24%) зарегистрированных случаев ТБ в 2019-2020 гг., вероятно, было обусловлено пандемией COVID-19, которая нарушила работу служб, оставив людей без диагноза и лечения, затрудняла выявление и отчетность [9]. Последние данные как никогда ранее ставят перед региональными противотуберкулезными службами РФ задачи повышения эффективности работы.

Цель исследования – оценить эпидемиологическую ситуацию по ТБ и работу фтизиатрической службы в РК и РФ в 2018-2022 гг.

Задачи:

- Провести сравнительный анализ динамики уровня заболеваемости ТБ всего населения и детей в РФ и РК за исследуемый период.
- Проанализировать охват населения профилактическими осмотрами на выявление ТБ в РФ и РК за период 2018-2022 гг.
- Изучить динамику распространенности и смертности от ТБ в РФ и РК за анализируемый период.
- Провести сравнительный анализ частоты рецидивов ТБ в РФ и РК за период 2018-2022 гг.

**Материалы и методы исследования**

Для анализа эпидемиологической ситуации и показателей работы фтизиатрической помощи в РК за период 2018-2022 гг. использованы данные по заболеваемости, распространенности и смертности от ТБ, охвату профилактическими осмотрами и частоте рецидивов ТБ из отчетных форм №8 и №33, представленных ГБУЗ РК «Крымский республиканский клинический центр фтизиатрии и пульмонологии». Оценка эпидемиологической ситуации и работы противотуберкулезной службы в РФ за 2018-2022 годы проведена с использованием статистических материалов Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр

фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации [10] и Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Статистическая обработка данных исследования включила анализ динамических рядов. Визуализация данных осуществлена в программе Microsoft Excel.

**Результаты исследования и их обсуждение**

Активные действия государственной власти по контролю ТБ в РК, начиная с 2014 г., и последующее улучшение качества работы противотуберкулезных учреждений в регионе привели к положительному тренду всех основных эпидемиологических показателей по ТБ. Анализ эпидемиологической ситуации по ТБ в Крыму за период 2018-2022 гг. показал сохранение позитивных тенденций. На протяжении всего анализируемого периода РК входила в группу субъектов РФ со сложной эпидемиологической ситуацией. При этом, в целом, видна положительная динамика эпидемиологической обстановки в регионе по сравнению с другими субъектами страны (табл. 1).

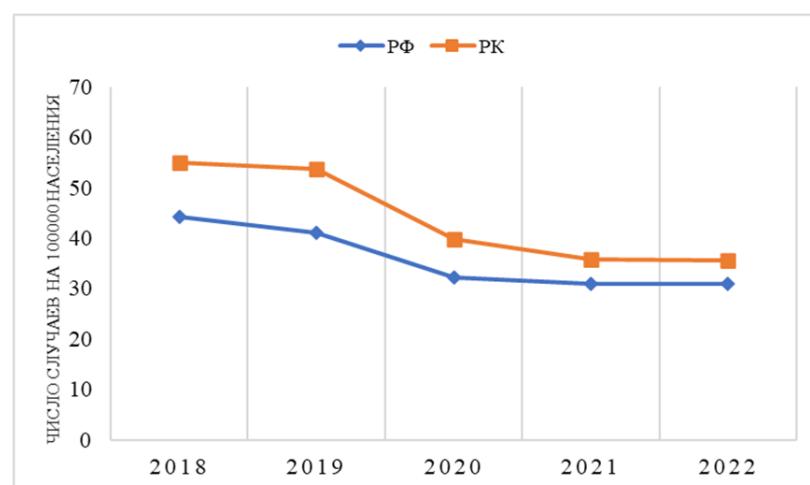
**Таблица 1**

**Ранжирование Республики Крым по эпидемиологической ситуации по туберкулезу в РФ за период 2018-2022 гг.**

Года	2018	2019	2020	2021	2022
Ранг	69	57	61	61	59

Для более точной оценки ситуации по ТБ в РК за исследуемый период проведен анализ показателей заболеваемости, распространенности и смертности. За период 2018-2022 гг. выявлено стабильное снижение уровня заболеваемости в РК (рис. 1). Особенно выражен темп снижения показателя заболеваемости ТБ в

период пандемии (темпер убыли 25,7%), когда диспансеризация населения была приостановлена и профилактические осмотры практически не проводились. При этом за исследуемый период среднее значение показателя заболеваемости в Крыму превысило национальный уровень в 1,2 раза.



*Рис. 1. Динамика заболеваемости туберкулезом всего населения в Республике Крым и РФ (на 100000 населения).*

При анализе заболеваемости ТБ в отдельных возрастных группах в РК выявлено стабильное снижение уровня первичной заболеваемости (ПЗ) у детей 0-17 лет с 2018 до 2021 г. с резким подъемом в 2022 г. В РФ динамика снижения заболеваемости в этой возрастной группы не так выражена, как в РК, а в период 2020-2022 гг., напротив, прослеживается тренд роста. Как и

в отношении всего населения, в данной возрастной группе в Крыму этот показатель в среднем в 1,3 раза превышал национальный уровень за анализируемый период. Примечательно, что в 2021 г. в данной возрастной группе уровень ПЗ в РК опустился ниже общероссийского (рис. 2).

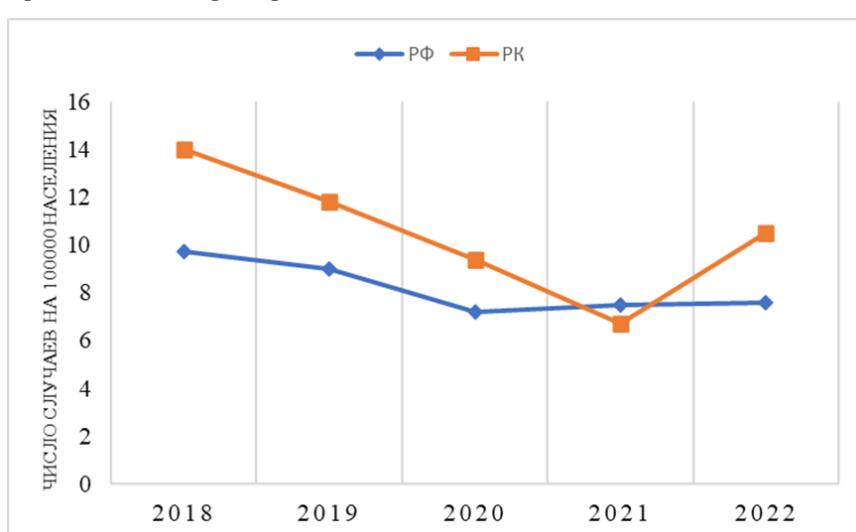


Рис. 2. Динамика заболеваемости туберкулезом детского населения (0-17 лет) в Республике Крым и РФ (на 100000 населения).

Сопоставление динамики показателя заболеваемости всего населения ТБ и детей 0-17 дает возможность более точно охарактеризовать эпидемиологическую ситуацию. В РК за период 2018-2022 гг. снижение уровня заболеваемости всего населения происходило быстрее, чем среди детей 0-17 (темперы убыли 35,2% и 25,0%, соответственно), что свидетельствует о сохранении эпидемиологической напряженности.

Для определения тенденций течения эпидемического процесса была проанализирована также доля заболевших ТБ детей в возрасте 0-14 и 15-17 лет среди всех впервые выявленных (в/в) больных ТБ в текущем году. Доля заболевших ТБ детей 0-14 лет в РК по

сравнению с РФ за исследуемый период в среднем выше (3,7% и 3,4% соответственно) и тренд роста более выражен, чем в РФ (темпер прироста 26,3% в РК против 15,2% в РФ). Надо отметить большую стабильность в динамике доли данной возрастной группы в РФ по сравнению с РК. Относительно доли подростков с впервые выявленным ТБ в РК отмечалось двукратное сокращение (темпер убыли 53,9%) в период 2019-2021 гг. и обратный зеркальный тренд в 2022 г. В РФ же доля данной детской подгруппы на протяжении исследуемого периода остается практически неизменной с небольшим приростом (8,3%) в 2022 г. (табл. 2).

**Таблица 2**  
**Доля детского населения с впервые выявленным туберкулезом в РФ и Республике Крым за период 2018-2022 гг. (в % от всех больных с впервые выявленным туберкулезом)**

Года	2018		2019		2020		2021		2022	
	РФ	РК								
0-14	3,3	3,8	3,3	3,1	3,4	3,8	3,3	3,2	3,8	4,8
15-17	1,2	1,2	1,2	1,3	1,2	0,9	1,2	0,6	1,3	1,3

Рост доли детей 0-14 лет среди впервые заболевших ТБ, особенно на фоне снижения абсолютного числа впервые выявленных больных, является крайне неблагоприятным признаком, который свидетельствует об ухудшении эпидемической обстановки по ТБ.

Показатель заболеваемости по ТБ является не

только критерием для оценки эпидемиологической ситуации, но и объективно отражает качество работы общей лечебной сети по раннему выявлению больных ТБ, так как задача по своевременному выявлению больных ТБ в первую очередь стоит перед медицинскими организациями первичного звена. Организация

раннего выявления больных ТБ среди населения является одним из самых главных направлений противотуберкулезной работы.

В среднем по РФ за период 2018-2022 гг. охват профилактическими осмотрами населения составил 71,5% с незначительным спадом в период пандемии COVID-19 в 2020-2021 гг. (66,7% и 71,0% соответственно) и последующим подъемом в 2022 г. до 73,5%. В Республике Крым ситуация неутешительная: за этот же период, в среднем, охват профилактическими осмотрами составил менее половины населения (47,4%), при этом отмечен негативный тренд – темп убыли составил 11,2%. Пик снижения пришелся также на пандемию COVID-19 в 2020 и 2021 гг. (42,5% и 44,2% соответственно), скорее всего, вследствие отсутствия диспансеризации среди населения в этот период.

Доля выявленных при профилактических осмотрах больных ТБ среди всех больных с впервые в жизни установленным диагнозом в среднем за период 2018-2022 гг. в Крыму была в 1,3 раза ниже по сравнению с РФ (58,1% и 44,3% соответственно). За исследуемый

период прослеживается неуклонное снижение показателя, как в РФ (темп убыли 7,4%), так и в РК (темп убыли 8,4%), что свидетельствует о недостаточно хорошей организации работы по своевременному выявлению ТБ.

Низкий охват профосмотрами и, соответственно, выявляемость ТБ можно объяснить как дефектами в организации процесса (не укомплектованность кадрами, технические проблемы (отсутствие или поломка флюорографов), требование направления врача), так и нерациональным проведением флюорографических обследований: охват из года в год одних и тех же контингентов, не учитывая важность акцентирования на обследовании групп риска.

Данные динамики распространенности ТБ за период 2018-2022 гг., включая всех больных активным ТБ I и II групп диспансерного наблюдения, свидетельствуют о стабильности ситуации и положительной тенденции, как в РФ, так и в РК, при сохраняющемся более высоком уровне показателя в субъекте (рис. 3).

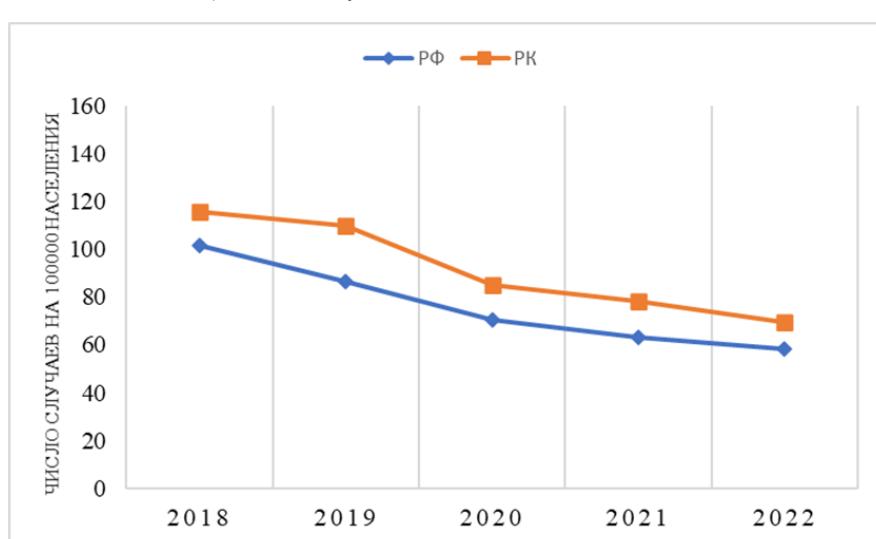


Рис. 3. Динамика распространенности туберкулеза среди всего населения в Республике Крым и РФ за период 2018-2022 гг. (на 100000 населения).

Уровень смертности от ТБ в РК за период 2018-2022 гг. стабильно превышал национальный показатель, но, как в РФ, так и в РК за исследуемый период прослеживалась положительная динамика. Надо отметить более быстрый темп снижения показателя в регионе (темпер убыли 65,1% в РК против 47,5% в РФ), что привело к сокращению разрыва в уровнях смертности на начало и конец анализируемого периода.

Для исследования эффективности работы фтизиатрической службы в РК помимо заболеваемости, распространенности и смертности от ТБ анализировался показатель отношения заболеваемости к смертности, являющийся критерием качества при снижении смертности от ТБ на фоне относительно стабильной или снижающейся заболеваемости. Несмотря на то, что в среднем на протяжении 2018-2022 гг. уровень показа-

теля в РФ был выше, чем в РК (7,9 и 5,2 соответственно), как по РФ, так и в РК, при волнообразности процесса, в динамике наблюдался позитивный тренд, что может свидетельствовать об улучшении работы фтизиатрической службы (табл. 3).

Анализируя работу фтизиатрической службы, для оценки эффективности лечения больных туберкулезом используют показатель частоты рецидивов туберкулезного процесса. Так как рецидивы ТБ возникают у пациентов после полного клинического излечения, положительная динамика частоты рецидивов свидетельствует о напряженности эпидемиологической ситуации по туберкулезу [11]. Рецидивы ТБ имеют более серьезные социально-экономические последствия, так как при рецидивах высок уровень тяжелых и распространенных клинических форм, в том числе, с лекарст-

венной устойчивостью возбудителя, гораздо реже наступает излечение больных, чаще – инвалидность изза развивающихся морфологических и

функциональных расстройств. Лечение пациентов с рецидивами оказывается более длительным и менее эффективным.

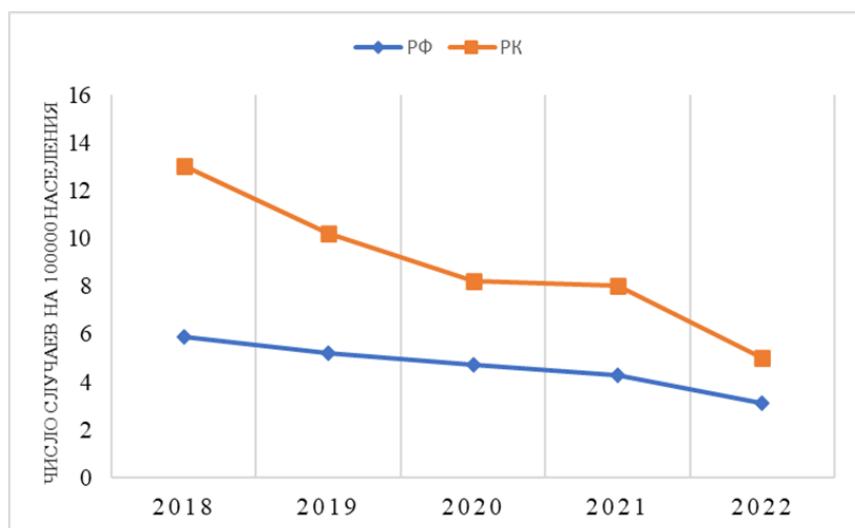


Рис. 4. Динамика смертности от туберкулеза среди всего населения в РФ и Республике Крым за период 2018–2022 гг. (на 100000 населения).

Таблица 3

Динамика соотношения заболеваемости и смертности от туберкулеза в РФ и Республике Крым за период 2018–2022 гг. (на 100000 населения)

	2018	2019	2020	2021	2022
РФ	7,5	7,9	6,9	7,2	10,0
РК	4,2	5,3	4,9	4,5	7,1

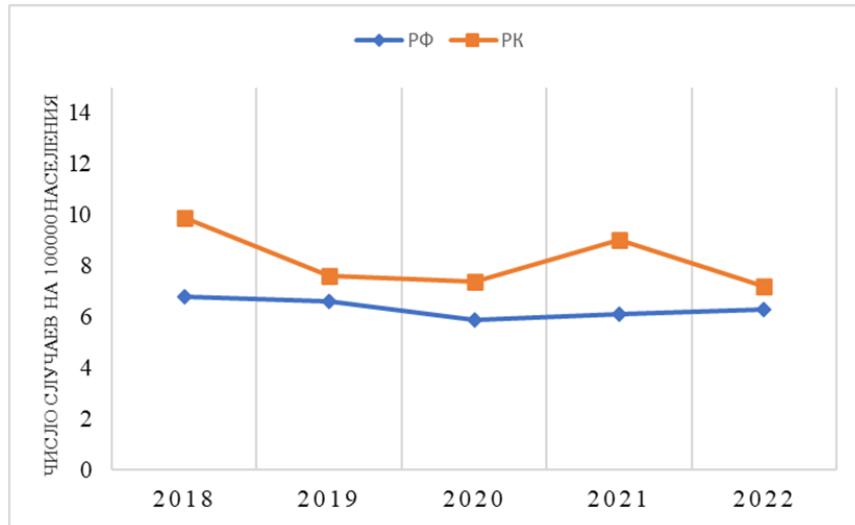


Рис. 5. Динамика частоты рецидивов туберкулеза в РФ и Республике Крым в 2018–2022 гг. (на 100000 населения).

По РФ за исследуемый период в целом уровень рецидивов ТБ снижался (темп убыли 7,4%). Однако, если с 2018 года по 2020 отмечался стойкий спад (темперы убыли 13,2%), то в 2021–2022 гг. наблюдался рост показателя (темпер роста 6,8%). В РК за аналогичный период в целом также видна аналогичная тенденция

частоты рецидивов ТБ (темпер убыли 27,3%). При этом, если в среднем за анализируемый период уровень рецидивов в регионе выше, чем по стране (8,2 против 6,3 на 100 тыс. населения), то темп убыли показателя в РК в 4 раза выше. Как и по стране в целом, в РК с 2018 по 2020 гг. отмечен тренд сокращения частоты рецидивов,

одно прослеживается больший скачок показателя в 2021 г. в регионе. В отличие от ситуации в РФ, в 2022 г. в РК наблюдался положительный тренд в отношении частоты рецидивов.

Рост частоты рецидивов в РК совпадает с периодом пандемии, когда пациенты активно в качестве диагностики пневмонии использовали метод КТ, результаты которого позволили выявить латентные формы рецидива ТБ.

### **Заключение**

За исследуемый период 2018-2022 гг., как в РФ, так и в РК, наблюдался положительный тренд снижения заболеваемости ТБ среди всего населения, при сохранении более высокого уровня показателя в среднем в регионе. В РК темп снижения заболеваемости ТБ всего населения был выше, чем в возрастной группе 0-17, что свидетельствовало о сохранении эпидемиологической напряженности. Доля заболевших ТБ детей 0-14 лет в РК по сравнению с РФ в среднем была выше и тренд роста более выражен, что указывало на ухудшение эпидемической обстановки.

В промежуток 2018-2022 гг. на фоне негативного тренда охват профилактическими осмотрами населения в РК в среднем был в 1,5 раза ниже, чем по стране, и составил менее половины населения. Пик снижения значения показателя, как в РК, так и в РФ, пришелся на период пандемии COVID-19 в 2020 и 2021 гг. В среднем доля выявленных при профилактических осмотрах больных ТБ среди всех больных с впервые в жизни установленным диагнозом в РК была в 1,3 раза ниже, чем в РФ. Прослеживалось неуклонное снижение

данного показателя, как в РК, так и в РФ, что свидетельствовало о возможных дефектах работы по своевременному выявлению ТБ на уровне первичного звена.

Распространенность ТБ в 2018-2022 гг. имела стабильный положительный тренд, как в РФ, так и в РК, при сохраняющемся более высоком уровне показателя в субъекте. Смертность от ТБ в РК была стабильно выше национального уровня, но, как в РФ, так и РК, за исследуемый период наблюдалась положительная динамика. Темп снижения показателя в регионе превышал национальный, что привело к сокращению разрыва в уровнях смертности на начало и конец анализируемого периода. Показатель отношения заболеваемости к смертности в целом, как в РФ, так и в РК, имел позитивную тенденцию, как результат усилий фтизиатрической службы за рассматриваемый период.

В 2018-2022 гг. в целом в стране и субъекте уровень рецидивов ТБ снижался. В среднем уровень рецидивов ТБ в РК превышал национальный, однако темп снижения показателя в регионе был в 4 раза выше.

### **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. Афанасьев Е.И., Русских О.Е. Современные тенденции в эпидемиологии туберкулеза и ВИЧ-инфекции в мире и Российской Федерации // Русский медицинский журнал. 2021. Т.29, №3. С.24–26. EDN: YTROAO.
2. Михайлова Ю.В., Нечаева О.Б., Шикина И.Б., Михайлов А.Ю. Ресурсы медицинских организаций России, оказывающих помощь при инфекционных, социально значимых заболеваниях // Туберкулез и болезни легких. 2019. Т.97, №6. С.8–15. EDN: WQDWHT. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-6-8-14>
3. Сюнякова Д.А. Особенности эпидемиологии туберкулеза в мире и в России в период 2015-2020гг. Аналитический обзор // Социальные аспекты здоровья населения. 2021. №67(3). С.11. EDN: SJRIMW. <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2021-67-3-11>
4. Туберкулез. ВОЗ. URL: <https://www.who.int/tu/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
5. Михайлова Ю.В., Сошников С.С., Шикина И.Б., Бирагова О.К. Анализ влияния противотуберкулезной службы на эпидемиологические показатели туберкулеза // Социальные аспекты здоровья населения. 2014. №6(40). С.19. EDN: TKUHRB.
6. Гельцер Б.И., Шахгельян К.И., Кривилевич Е.Б., Медведев В.И., Ермолицкая М.З. Некоторые подходы к оценке эффективности региональной фтизиатрической службы // Туберкулез и болезни легких. 2017. Т.95, №12. С.28–34. EDN: ZOPEMF. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-12-28-34>
7. Махкамова З.Р., Голубова Т.Н., Санина Г.Н., Ткаченко И.Ю. Современные особенности эпидемиологии туберкулеза в Республике Крым // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2017. №64. С.37–42. EDN: YTVMAN. [https://doi.org/10.12737/article\\_59360729bf9a86.75280866](https://doi.org/10.12737/article_59360729bf9a86.75280866)
8. Global tuberculosis. URL: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>
9. WHO/Europe and ECDC joint press release: Tuberculosis remains one of the deadliest infectious diseases worldwide, warns new report. URL: <https://www.who.int/europe/news/item/24-03-2022-who-europe-and-ecdc-joint-press-release-tuberculosis-remains-one-of-the-deadliest-infectious-diseases-worldwide-warns-new-report>
10. Васильева И.А., Стерликов С.А., Тестов В.В., Михайлова Ю.В., Обухова О.В., Пономарёв С.Б., Кудлай Д.А.

Отраслевые и экономические показатели противотуберкулёзной работы в 2021–2022 гг. М.: Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, 2023. 56 с. ISBN 978-5-6049908-1-0. EDN IVC SOE.

11. Сельцовская П.П., Плиева С.Л., Свистунова А.С. Факторы риска развития рецидивов туберкулеза органов дыхания // Туберкулез и социально-значимые заболевания. 2015. №3. С. 4–10. EDN: WACAYL.

## REFERENCES

1. Afanasev E.I., Russkikh O.E. [Modern trends in the epidemiology of tuberculosis and HIV infection worldwide and in the Russian Federation]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal* 2021; 29(3):24–26 (in Russian).
2. Mikhailova Iu.V., Nechaeva O.B., Shikina I.B., Mikhailov A.Iu. [Resources of the Russian medical units providing care for those with socially important infectious diseases]. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and lung diseases* 2019; 97(6):8–15 (in Russian). <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-6-8-14>
3. Siuniakova D.A. [Features of the epidemiology of tuberculosis in the world and in Russia in the period 2015–2020. Analytical survey]. *Social'nye aspekty zdorov'ya naseleniya* 2021; 67(3):11 (in Russian). <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2021-67-3-11>
4. Tuberculosis. WHO. (Update 2023). Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
5. Mikhailova Iu.V., Soshnikov S.S., Shikina I.B., Biragova O.K. [Analyzing impact of TB control measures on TB epidemiological indicators]. *Social'nye aspekty zdorov'ya naseleniya* 2014; 6(40):19 (in Russian).
6. Geltser B.I., Shakhgeldian K.I., Krivilevich E.B., Medvedev V.I., Ermolitskaia M.Z. [Certain approaches to efficiency evaluation of the regional TB services]. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and lung diseases* 2017; 95(12):28–34 (in Russian). <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-12-28-34>
7. Makhkamova Z.R., Golubova T.N., Sanina G.N., Tkachenko I.Iu. [Epidemiology of tuberculosis in the Republic of Crimea: current insights]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya = Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration* 2017; 64: 37–42 (in Russian). [https://doi.org/10.12737/article\\_59360729bf9a86.75280866](https://doi.org/10.12737/article_59360729bf9a86.75280866)
8. Global tuberculosis report. Available at: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>
9. WHO/Europe and ECDC joint press release: Tuberculosis remains one of the deadliest infectious diseases worldwide, warns new report. Available at: <https://www.who.int/europe/news/item/24-03-2022-who-europe-and-ecdc-joint-press-release-tuberculosis-remains-one-of-the-deadliest-infectious-diseases-worldwide-warns-new-report>
10. Vasil'eva I.A., Sterlikov S.A., Testov V.V., Mihajlova Ju.V., Obuhova O.V., Ponomarov S.B. [Industry and economic indicators of anti-tuberculosis work in 2021–2022]. Moscow: Natsional'nyy meditsinskiy issledovatel'skiy tsentr ftiziopul'monologii i infektsionnykh zabolеваний; 2023 (in Russian).
11. Seltsovskaya P.P., Plieva S.L., Svistunova A.S. [Risk factors of the pulmonary tuberculosis early relapses]. *Tuberkulez i social'no-znachimye zabolевания* 2015; 3: 4–10 (in Russian).

### Информация об авторах:

**Зебинессо Рахматуллаевича Махкамова**, канд. мед. наук, доцент кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2765-6371>; e-mail: zebo\_doc@mail.ru

**Татьяна Николаевна Голубова**, канд. мед. наук, доцент кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; e-mail: tn.golubova@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5419-8612>.

**Олеся Александровна Подгайная**, зав. организационно-методического отдела, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Крымский республиканский клинический центр фтизиатрии и пульмонологии»; e-mail: crimea\_rtbd@mail.ru

### Author information:

**Zebinissos R. Makhkamova**, MD, PhD (Med.), Associate Professor of Department of Public Health, Order of the Red Banner of Labor Medical institute named after S.I. Georgievsky V.I. Vernadsky Crimean Federal University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2765-6371>; e-mail: zebo\_doc@mail.ru

**Tatiana N. Golubova**, MD, PhD (Med.), Associate Professor of Department of Public Health, Order of the Red Banner of Labor Medical institute named after S.I. Georgievsky V.I. Vernadsky Crimean Federal University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5419-8612>; e-mail: tn.golubova@yandex.ru

**Olesya A. Podgaynaya**, Head of the organizational and methodological department, State Budgetary healthcare institution of the Republic of Crimea «Crimean Republican Clinical Center of Phthisiology and Pulmonology»; e-mail: crimea\_rtbd@mail.ru

Поступила 20.02.2024

Принята к печати 15.04.2024

Received February 20, 2024

Accepted April 15, 2024

УДК 616.211-002-036.12:575.21(577.121.7:612.118.22)]612-017.1

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-77-84

## ВЛИЯНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ «ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ-АНТИОКСИДАНТНАЯ ЗАЩИТА» НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ РИНИТОМ РАЗНЫХ ФЕНОТИПОВ

О.В.Смирнова, Н.С.Гончарова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Хронический ринит является одним из распространенных заболеваний ЛОР-органов. Болезнь характеризуется заложенностью носа, ведущей к развитию интермиттирующей гипоксии и, как следствие, к нарушению баланса прооксидантов и антиоксидантов в плазме крови, что может снизить качество жизни больных. **Цель.** Оценить влияние показателей системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» на качество жизни больных хроническим ринитом разных фенотипов, используя тест оценки исхода болезней носа и околоносовых пазух (опросник SNOT-22). **Материалы и методы.** В группы обследования были включены 45 пациентов с хроническим аллергическим ринитом, 49 пациентов с хроническим вазомоторным ринитом, 32 пациента с хроническим атрофическим ринитом, 39 больных хроническим инфекционным ринитом и 40 человек вошли в группу контроля. Спектрофотометрическим методом в плазме крови были определены показатели системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» (ПОЛ-АОЗ): диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид, каталаза, супероксиддисмутаза, церулоплазмин, восстановленный глутатион, глутатион-S-трансфераза, глутатионпероксидаза, проведено анкетирование с использованием русскоязычной версии опросника SNOT-22. **Результаты.** Для всех пациентов из групп исследования с хроническими ринитами было характерно снижение концентрации компонентов антиоксидантной системы. Усиление перекисного окисления липидов было выявлено при хроническом аллергическом, атрофическом и инфекционном рините, самое значимое нарушение обнаружено при хроническом инфекционном рините. Суммарно наибольшее количество нарушений в системе ПОЛ-АОЗ выявлено у пациентов из групп исследования с хроническим инфекционным ринитом – 7, с хроническим атрофическим ринитом – 6, с хроническим аллергическим ринитом – 5, с хроническим вазомоторным ринитом – 3. У пациентов с хроническими ринитами было выявлено снижение качества жизни по всем сравниваемым показателям: нарушены физический (у всех групп) и психологический (при хроническом атрофическом рините) компоненты здоровья. Установлена прямая зависимость ( $r=0,83$ ;  $p=0,001$ ) качества жизни от количества нарушений в системе ПОЛ-АОЗ, наибольшее снижение качества жизни выявлено у пациентов из групп исследования с хроническим инфекционным ринитом с максимальным дисбалансом в системе ПОЛ-АОЗ. **Выводы.** Качество жизни больных является важным индикатором состояния здоровья и зависит от фенотипа заболевания и показателей работы системы ПОЛ-АОЗ. Установление возможных механизмов формирования качества жизни как показателя, имеющего в основном субъективный характер, в условиях объективно существующей болезни является перспективным и многообещающим подходом для определения мероприятий, направленных на улучшение качества жизни человека.

### Контактная информация

Ольга Валентиновна Смирнова, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией клинической патофизиологии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г. E-mail: ovsmirnova71@mail.ru

### Correspondence should be addressed to

Olga V. Smirnova, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Clinical Pathophysiology, Research Institute for Medical Problems in the North - Division of Federal Research Center «Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the RAS», 3g Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation. E-mail: ovsmirnova71@mail.ru

### Для цитирования:

Смирнова О.В., Гончарова Н.С. Влияние показателей системы «перекисное окисление липидов-антиоксидантная защита» на качество жизни больных хроническим ринитом разных фенотипов // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.92. С.77–84. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-77-84

### For citation:

Smirnova O.V., Goncharova N.S. The impact of the lipid peroxidation-antioxidant defense system indicators on the quality of life of patients with chronic rhinitis of different phenotypes. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhanija* = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration 2024; (92):77–84 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-77-84

*Ключевые слова:* хронический ринит, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, качество жизни, SNOT – 22.

## THE IMPACT OF THE LIPID PEROXIDATION-ANTIOXIDANT DEFENSE SYSTEM INDICATORS ON THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH CHRONIC RHINITIS OF DIFFERENT PHENOTYPES

O.V.Smirnova, N.S.Goncharova

Research Institute for Medical Problems in the North - Division of Federal Research Center «Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the RAS», 3g Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

**SUMMARY.** **Introduction.** Chronic rhinitis is one of the common ENT diseases characterized by nasal congestion, leading to intermittent hypoxia and, consequently, to a disturbance in the balance of prooxidants and antioxidants in the blood plasma, which may reduce the quality of life of patients. **Aim.** To evaluate the impact of the "lipid peroxidation – antioxidant defense" system indicators on the quality of life of patients with chronic rhinitis of different phenotypes, using the SNOT-22 disease outcome assessment test. **Materials and methods.** The study groups included 45 patients with chronic allergic rhinitis, 49 patients with chronic vasomotor rhinitis, 32 patients with chronic atrophic rhinitis, 39 patients with chronic infectious rhinitis, and 40 individuals in the control group. Spectrophotometric method in blood plasma determined the indicators of the "lipid peroxidation – antioxidant defense" (LPO-AOD) system: diene conjugates, malondialdehyde, catalase, superoxide dismutase, ceruloplasmin, reduced glutathione, glutathione-S-transferase, glutathione peroxidase, and surveyed using the Russian version of the SNOT-22 questionnaire. **Results.** For all patients from the study groups with chronic rhinitis, a decrease in the concentration of antioxidant system components was characteristic. An increase in lipid peroxidation was found in chronic allergic, atrophic, and infectious rhinitis, with the most significant disturbance detected in chronic infectious rhinitis. A total of the highest number of disturbances in the LPO-AOD system was found in patients from the study groups with chronic infectious rhinitis – 7, with chronic atrophic rhinitis – 6, with chronic allergic rhinitis – 5, with chronic vasomotor rhinitis – 3. Patients with chronic rhinitis showed a decrease in quality of life across all compared indicators: physical (in all groups) and psychological (in chronic atrophic rhinitis) health components were impaired. A direct correlation ( $r=0.83$ ;  $p=0.001$ ) was established between the quality of life and the number of disturbances in the LPO-AOD system, with the most significant decrease in quality of life found in patients from the study groups with chronic infectious rhinitis with the maximum imbalance in the LPO-AOD system. **Conclusion.** The quality of life of patients is an important health indicator that depends on the disease phenotype and the performance of the LPO-AOD system. Identifying potential mechanisms for the formation of quality of life as an indicator with a predominantly subjective character under the conditions of an objectively existing disease presents a promising approach for defining measures aimed at improving the quality of life.

*Key words:* chronic rhinitis, lipid peroxidation: antioxidant defense, quality of life, SNOT-22.

Хронические риниты (ХР) с наличием носовой обструкции имеют высокую распространенность среди населения. По данным эпидемиологических исследований около 20% взрослого населения планеты страдают ХР, а 40% здорового населения время от времени отмечают характерные для них симптомы. Следует отметить и активный рост распространённости заболеваний носа и околоносовых пазух в последние годы [1]. Негативное влияние на состояние дыхательной, сердечно-сосудистой и нервной систем оказывает нарушение носового дыхания, что сильно ухудшает качество жизни пациентов. Затруднение дыхания, ринорея и зависимость от деконгестантов являются крайне мучительными симптомами, нарушающими активность в течение дня и структуру сна: появляется раздражительность, слабость и недомогание, снижение аппетита, а результатом данных симптомов для пациента является значительное ухудшение психоэмоционального состояния, что приводит к ухудшению качества жизни [2, 3]. Существует необходимость развития и оптимизации методов адекватной дифференциальной диагностики, своевременного и верного лечения и профилактики

хронических форм ринита, ведь это позволит избежать развития необратимых изменений, стойко снижающих качество жизни таких пациентов [4, 5].

Каждый фенотипический тип ХР имеет свои характеристики [4], такие как заложенность носа, выделения из него, а так же эндоскопические особенности. Симптомы чаще проявляются локально, например: отечность слизистой, изменение цвета и состава отделяемого из носа. Безусловно, локальный воспалительный синдром сопровождается системными изменениями в показателях крови больных ХР, а так же влияет на субъективную оценку качества жизни пациента [6, 7].

В патогенезе хронических ринитов придается большое значение интермиттирующему характеру гипоксии, наличию длительного воспалительного процесса, аллергическим реакциям, окислительному повреждению клеток, что приводит к развитию дисрегуляторных изменений в системе «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» (ПОЛ-АОЗ). По мнению исследователей многие ЛОР-заболевания связаны с окислительным стрессом и снижением уровня показа-

телей антиоксидантной системы как локально в пораженных тканях, так и системно [8–10].

Изучение качества жизни пациентов с различными заболеваниями становится все более важным. Особое внимание уделяется тем, у кого диагностированы тяжелые формы патологии, приводящим к сокращению трудовой продуктивности. Оценка качества жизни становится ключевым фактором для определения эффективности проводимого лечения и научных исследований. Надежным показателем воздействия болезни на общее состояние пациента является его личное мнение о качестве жизни. Изучение жизненного уровня пациентов с заболеваниями верхних дыхательных путей приобретает особую актуальность в сочетании с комплексным клинико-функциональным анализом, и позволяет получить полную и объективную картину заболевания уха, носа, глотки и горла [1, 3, 7].

Опросник Sino-Nasal Outcome Test-22 (SNOT-22), разработанный Piccirillo J.F. и его командой, представляет собой эффективный инструмент для измерения психосоциальных последствий, симптомов назальной обструкции, длительности и тяжести клинических проявлений синуситов и ринитов [11–14]. Состоящий из 22 вопросов, он содержит 4 ключевых раздела, включающих психические функции, качество сна, ринологические симптомы и жалобы на ухо и/или лицо. Опросник SNOT-22 успешно адаптирован на различные языки и имеет подтверждение в клинической практике [3, 7]. Предполагаем, что индуцированная интермиттирующая гипоксия из-за заложенности носа приводит к нарушению баланса прооксидантов и антиоксидантов в плазме крови и вызывает снижение качества жизни больных, которое зависит от фенотипа ХР.

Целью нашего исследования явилась оценка влияния показателей системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» на качество жизни больных хроническим ринитом разных фенотипов.

### Материалы и методы исследования

В работе приведены результаты комплексного лабораторного обследования пациентов клиники ООО «Лор центр» (г. Красноярск) в период с 01.02.2021 по 02.09.2022 с ХР общей численностью 165 человек (77 мужчин и 88 женщин, средний возраст  $43,5 \pm 0,9$  года). В их числе были 45 пациентов с хроническим аллергическим ринитом (ХАлР) (21 мужчина и 24 женщины) в возрасте от 20 до 67 лет (средний возраст  $45,1 \pm 1,9$  года), 49 пациентов с хроническим вазомоторным ринитом (ХВР) (26 мужчин и 23 женщины) в возрасте от 24 до 55 лет (средний возраст  $43,1 \pm 1,9$  года), 32 больных хроническим атрофическим ринитом (ХАР) (12 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 33 до 70 лет (средний возраст  $50,3 \pm 2,9$  года), 39 больных хроническим инфекционным ринитом (ХИР) (18 мужчин и 21 женщин) в возрасте от 30 до 60 лет (средний возраст  $46,3 \pm 2,7$  года).

Контрольной группой служили 40 практически здоровых доноров, не имеющих оториноларингологических жалоб и ринологического анамнеза, у которых отсутствовали изменения слизистой оболочки полости носа по результатам риноэндоскопии (18 мужчин и 22 женщины) в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст  $43,8 \pm 1,3$  лет). Все исследуемые группы были сопоставимы по полу ( $p=0,7$ ) и возрасту ( $p=0,6$ ). Критериями включения в группы пациентов и контрольную группу явились: мужской и женский пол, возраст от 18 до 70 лет, информированное согласие на участие в исследовании. Критериями включения в группы больных являлись подтвержденные диагнозы: ХАлР, ХВР, ХАР, ХИР. Диагноз ХР верифицировался по клиническим данным, данным анамнеза и риноэндоскопии с использованием общепринятой классификации на основании клинических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ (2022). Диагностика ХР осуществлялась врачом оториноларингологом при обращении пациента за лечением, с учетом полного комплекса инструментального обследования. Инфекция ВИЧ, туберкулез, наличие наркотической зависимости и тяжелых соматических заболеваний были использованы в качестве критериев для исключения из вышеупомянутых групп. Исследование одобрено ЛЭК ФИЦ КНЦ СО РАН (протокол №11 от 01.11.2020).

Цельную гепаринизированную кровь больного, взятую при обращении за медицинской помощью до назначения патогенетической терапии, центрифугировали 15 минут при 1700g, отбирали аликвоты плазмы и хранили при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ . Определение показателей ПОЛ-АОЗ проводили в плазме пациентов и лиц контрольной группы, измерения производились на спектрофотометре Thermo Scientific Genesys 10 vis (США). Определение содержания диеновых конъюгатов (ДК) в плазме крови проводили путем реакции плазмы в смеси изопропанол/гептан (1:1) с добавлением HCl и фотометрированием при 232 нм против контрольной пробы. Определение содержания малонового диальдегида (MDA) проводили методом, взаимодействии его с 2-тиобарбитуровой кислотой и образованием хромогена с максимумом поглощения в при длине волны 532 нм. Активность супероксиддисмутазы (SOD) определяли по методике Е.Е. Дубининой и др. [8]. Метод основан на способности SOD конкурировать с нитросиним тетразолом за супероксидные анион-радикалы. Активность каталазы (CAT) определяли по снижению количества пероксида в пробе. Восстановленный глутатион (GSH) определяли в реакции с 5,5'-дитио-бис-2-нитробензойной кислотой. Определение содержания церулоплазмина (CP) проводилось методом, основанным на окислении n-фенилендамина. По скорости синтеза глутатион-S-конъюгатов между восстановленным глутатионом и 1-хлор-2,4-динитробензолом определяли активность глутатион-S-трансферазы (GST). Активность глутатионпероксидазы (GPO) рассчитывали по взаимодей-

ствию гидроперекиси трет-бутила с глутатионом [9].

Для изучения качества жизни пациентов с заболеваниями носа и околоносовых пазух был применен опросник SNOT-22 на русском языке. Полные ответы на все предложенные вопросы были даны всеми пациентами, принявшими участие в клиническом исследовании, после того как они подписали информированное согласие. Исследование фенотипов хронического ринита позволяет использовать опросник для оценки клинической картины и симптомов. В нем 22 пункта, каждый из них оценивается по 6-балльной шкале, отражающей степень проявления симптомов. Выраженность симптомов оценивалась в баллах от 0 (минимальная активность) до 5 (выраженная активность). Последняя колонка определяет 5 основных клинических симптомов, оказывающих наиболее негативное влияние на качество жизни. Максимальное количество баллов, которое можно набрать, составляет 110. Пациенты могут выделить 5 преобладающих клинических симптомов, которые оказывают наиболее выраженное негативное влияние на качество их жизни, при условии, что минимальная оценка равна 0 [3, 7].

Для анализа результатов использовались программы Statistica for Windows 8.0 (StatSoft Inc., США, 2008) и Microsoft Excel (Microsoft, США, 2007). Проведены статистические вычисления с использованием непараметрических критериев Краскеле – Уоллиса (для трех и более групп сравнения) и Манна – Уитни (для

трех и более групп сравнения). Уровень статистической значимости для проверки гипотез составлял менее 0,05 ( $p < 0,05$ ). Числовые данные представлены в виде интерквартильного размаха ( $Q_{25}-Q_{75}$ ) и медианы (Ме). Для исследования силы взаимосвязей показателей вычислялся коэффициент корреляции в каждой группе больных. Достоверность различий коэффициентов корреляции оценивали с помощью критерия Spearman. Статистически достоверными считали значения  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Мы изучили особенности системы ПОЛ – АОЗ в плазме крови больных с ХАлР, ХВР, ХАР и ХИР. Анализ полученных результатов исследования прооксидантной системы в плазме крови у больных различными вариантами хронического ринита (табл. 1) выявил достоверно значимое увеличение медианы концентрации DK и MDA у пациентов с ХАлР, ХАР и ХИР относительно контрольной группы и пациентов с ХВР. Показатель MDA максимально возрастал у больных с диагнозами ХАР и ХИР – в 1,54 раза ( $p < 0,001$ ), в группе пациентов с ХАлР – в 1,33 раза ( $p < 0,001$ ) относительно показателей контрольной группы. Медиана концентрации DK максимально возрастала в группе пациентов с ХАР – в 1,44 раза ( $p < 0,001$ ), с ХИР – в 1,42 раза ( $p < 0,001$ ), а с ХАлР – в 1,33 раз ( $p < 0,001$ ) относительно показателей контрольной группы.

Таблица 1

Показатели прооксидантной системы в плазме крови у больных хроническим ринитом в зависимости от фенотипа (Ме [ $Q_{25}-Q_{75}$ ])

Показатели	Контрольная группа, N=40 (1)	Группа с ХАлР, N=45 (2)	Группа с ХВР, N=49 (3)	Группа с ХАР, N=32 (4)	Группа с ХИР, N=39 (5)
DK, мкмоль/л	0,66 [0,56 - 0,77]	0,88 [0,85-0,97]	0,69 [0,65-0,82]	0,95 [0,84-0,97]	0,94 [0,81-1,12]
		$p_{1-2} < 0,001$	$p_{2-3} < 0,001$	$p_{1-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$	$p_{1-5} < 0,001$ $p_{3-5} < 0,001$
MDA, нмоль/1 г белка	2,24 [1,6-3,01]	2,97 [2,31-3,12]	2,31 [1,91-3,01]	3,45 [3,22-3,74]	3,45 [2,99-3,94]
		$p_{1-2} = 0,006$	$p_{2-3} = 0,009$	$p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$	$p_{1-5} < 0,001$ $p_{2-5} < 0,001$ $p_{3-5} < 0,001$

Примечание: Здесь и далее:  $p_{1-2}$  – значимость различий между группой ХАлР и контрольной группой;  $p_{1-3}$ : – группой ХВР и контрольной группой;  $p_{1-4}$  – группой ХАР и контрольной группой;  $p_{1-5}$  – группой ХИР и контрольной группой;  $p_{2-3}$  – группами ХАлР и ХВР;  $p_{2-4}$  – группами ХАлР и ХАР;  $p_{2-5}$  – группами ХАлР и ХИР;  $p_{3-4}$  – группами ХВР и ХАР;  $p_{3-5}$ : – группами ХВР и ХИР;  $p_{4-5}$  – группами ХАР и ХИР.

При исследовании антиоксидантной системы (табл. 2) было выявлено уменьшение медианы концентрации SOD у всех больных ХР относительно контрольной группы, большее снижение происходило в плазме пациентов с ХАР и ХИР, меньшее в плазме пациентов с ХАлР и ХВР. Показатель SOD был снижен у больных

с диагнозом ХАР в 1,48 раз ( $p < 0,001$ ), с ХИР – в 1,46 раз ( $p < 0,001$ ), с ХВР – в 1,3 раз ( $p < 0,001$ ), с ХАлР – в 1,23 раз ( $p < 0,001$ ) относительно контрольной группы. Медиана концентрации САТ в плазме крови уменьшилась у всех больных ХР относительно контрольной группы, больше в группах пациентов с ХАР и ХИР,

меньше с ХАлР ( $p<0,001$ ). В группах больных ХАР и ХИР САТ снижена в 2 раза ( $p<0,001$ ), ХВР – в 1,78 раз

( $p<0,001$ ), ХАлР – в 1,42 раза( $p<0,001$ ) относительно контрольной группы.

**Таблица 2**

**Показатели антиоксидантной системы в плазме крови у больных хроническим ринитом в зависимости от фенотипа (Me [Q<sub>25</sub>-Q<sub>75</sub>])**

Показатели	Контрольная группа, N=65 (1)	Группа с ХАлР, N=21 (2)	Группа с ХВР, N=20 (3)	Группа с ХАР, N=9 (4)	Группа с ХИР, N=15 (5)
SOD, ед/мин/1г белка	180,8 [147,3-195,87]	146,3 [132-155]	137,5 [128-146,1]	121,8 [107,2-140,5]	123,6 [105,3-138,5]
		$p_{1-2}<0,001$	$p_{1-3}<0,001$	$p_{1-4}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}=0,002$	$p_{1-5}<0,001$ $p_{2-5}<0,001$ $p_{3-5}=0,001$
САТ, мкмоль/с/1 г белка	0,34 [0,26-0,43]	0,21 [0,11-0,32]	0,19 [0,1-0,32]	0,17 [0,1-0,31]	0,17 [0,12-0,24]
		$p_{1-2}<0,001$	$p_{1-3}<0,001$	$p_{1-4}<0,001$	$p_{1-5}<0,001$
СР, мг/л	192,5 [161-249,6]	200,98 [165,3-246,3]	200,98 [156,3-246,7]	151,9 [114,8-248,8]	209,6 [133,2-256,3]
				$p_{1-4}=0,02$ $p_{2-4}=0,02$	
GST, ммоль/мин/1 г белка	40,56 [35,4-43,4]	43,2 [38,6-49,7]	42,26 [36,67-47,8]	34,26 [24,25-43,1]	31,21 [22,41-39,5]
				$p_{2-4}=0,002$ $p_{3-4}=0,006$	$p_{1-5}<0,001$ $p_{2-5}<0,001$ $p_{3-5}<0,001$
GPO, мкмоль/1 г белка	156,2 [113,2-176,3]	134,6 [96,32-165]	135 [112-162,38]	132,3 [111,5-149,1]	126,3 [73,2-147]
					$p_{1-5}<0,001$
GSH, нмоль/мл	23,7 [20,56-25,6]	18,5 [16,9-20,5]	21,3 [19,1-24]	18 [16-20,05]	16,8 [15,3-19,8]
		$p_{1-2}<0,001$	$p_{1-3}=0,01$ $p_{2-3}<0,001$	$p_{1-4}<0,001$ $p_{3-4}<0,001$	$p_{1-5}<0,001$ $p_{2-5}=0,03$ $p_{3-5}<0,001$

При исследовании антиоксидантной системы так же было выявлено достоверное уменьшение медианы концентрации СР у больных ХАР относительно контрольной группы и пациентов с ХАлР, СР в группе пациентов с ХАР был снижен в 1,26 раз относительно группы контроля. В плазме крови определялось достоверно значимое уменьшение медианы концентрации GST у больных ХИР относительно контрольной группы и групп пациентов с ХАлР и ХВР, при ХАР медиана концентрации данного показателя была достоверно ниже, чем у пациентов с ХАлР и ХВР. GST у пациентов с ХИР была снижена в 1,29 раз относительно показателей в группе контроля.

В ходе исследовании было выявлено уменьшение медианы концентрации GPO у больных ХИР относительно контрольной группы, данный показатель у пациентов из группы с ХИР был снижен в 1,23 раз. По

результатам анализа установлено уменьшение медианы концентрации GSH у всех больных ХР относительно контрольной группы, большее снижение происходило в плазме пациентов с ХИР, наименьшее снижение – с ХВР. GSH у пациентов с ХИР была снижена в 1,41 раз, ХАР – в 1,31 раз, ХАлР – в 1,28 раз, ХВР – в 1,11 раз.

Проведя сравнительный анализ качества жизни при помощи теста исхода болезней носа и околоносовых пазух SNOT-22 у пациентов с ХР относительно контрольной группы было выявлено снижение качества жизни по всем сравниваемым показателям: нарушены физический и психологический компоненты здоровья. К физическому компоненту относится: заложенность носа, чихание, ринорея, кашель, выделения из носа, постназальное затекание, густое отделяемое из носа, заложенность ушей, головокружение, боль в ухе, лице-

вая боль/ощущение давления в лице, снижение обоняния и вкуса; к психологическому: ночные пробуждения, трудности при засыпании, разбитость после пробуждения, отсутствие полноценного ночного сна, утомляемость, снижение работоспособности, уныние, снижение концентрации внимания, растерянность, разочарованность/тревожность/раздраженность. У пациентов из групп с диагнозами ХАлР, ХВР и ХИР чаще

преобладали жалобы связанные с физическим компонентом здоровья, а у пациентов из группы с диагнозом ХАР – психологическим. По результатам данного тестирования наименьшее количество симптомов отмечали у себя пациенты с ХВР ( $p_{1-3} < 0,001$ ,  $p_{2-3} < 0,001$ ,  $p_{3-5} < 0,001$ ), наибольшее – пациенты с ХИР относительно контрольной и других групп исследования ( $p_{1-5} < 0,001$ ,  $p_{2-5} < 0,001$ ,  $p_{3-5} < 0,001$ ,  $p_{4-5} < 0,001$ ) (табл. 3).

Таблица 3

**Результаты теста исхода болезней носа и околоносовых пазух SNOT-22 у больных хроническим ринитом в зависимости от фенотипа (Me [Q<sub>25</sub>-Q<sub>75</sub>])**

Показатели	Контрольная группа, N=40 (1)	Группа с ХАлР, N=45 (2)	Группа с ХВР, N=49 (3)	Группа с ХАР, N=32 (4)	Группа с ХИР, N=39 (5)
Результат тестирования (SNOT-22)	0 [0-2]	31 [25-33]	18 [15-23]	20 [16-25]	34 [31-43]
		$p_{1-2} < 0,001$	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	$p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$	$p_{1-5} < 0,001$ $p_{2-5} < 0,001$ $p_{3-5} < 0,001$ $p_{4-5} < 0,001$

В ходе исследования установлено следующее: у пациентов с диагнозами ХАлР, ХАР и ХИР выявлено достоверно значимое увеличение концентрации DK и MDA относительно контрольной группы и пациентов с ХВР, а при ХВР – отсутствие достоверно значимых изменений. Повышенное содержание малонового диальдегида и диеновых коньюгат расценивается, по нашему мнению, как усиление перекисного окисления липидов мембран клеток в сторону накопления прооксидантов.

При анализе антиоксидантной системы нами установлено, что у больных с ХАлР и ХВР происходит достоверно значимое снижение медианы концентрации SOD, CAT и GSH относительно контрольной группы; при ХАР происходит достоверно значимое снижение концентрации SOD, CAT, GSH и CR относительно контрольной группы, а у пациентов с ХИР – достоверно значимое снижение медианы концентрации SOD, CAT, GSH, GST и GPO относительно контрольных цифр. Наибольшее количество изменений выявляется в работе антиоксидантной системы у пациентов с диагнозом ХИР, наименьшее – с диагнозами ХАлР и ХВР. Нарушения в антиоксидантной системе, выявленные при всех ХР, доказывают, по нашему мнению, ее зависимость от интермиттирующего характера гипоксии.

По результатам тестирования пациентов при помощи анкеты оценки качества жизни SNOT-22 во всех группах выявлено снижение качества жизни, при этом наибольшее – у пациентов с диагнозом ХИР, наименьшее – в группе пациентов с ХВР. Обнаружена прямая зависимость ( $r=0,83$ ;  $p=0,001$ ) качества жизни от количества нарушений в системе ПОЛ-АОЗ. Суммируя результаты нашего исследования относительно качества жизни больных, страдающих хроническими ринитами,

можно заключить, что данный параметр является важным индикатором состояния здоровья и зависит от фенотипа заболевания и показателей работы системы «ПОЛ-АОЗ». В то же время, если нарушения физического компонента здоровья выявлено у всех групп больных, то нарушения психологического здоровья больше проявлялись при хроническом атрофическом рините, что указывает, на его прогрессирующее течение с сомнительным исходом. Установление возможных механизмов формирования качества жизни как показателя, имеющего в основном субъективный характер, в условиях объективно существующей болезни является перспективным и многообещающим подходом для определения мероприятий, направленных на улучшение качества жизни человека.

### Выводы

Обнаружены односторонние изменения в системе ПОЛ-АОЗ при всех фенотипах хронических ринитов. Увеличение первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов было выявлено у всех больных, кроме пациентов с хроническим вазомоторным ринитом. Снижение антиоксидантной защиты имелось при хроническом вазомоторном и аллергическом ринитах (по 3 показателям), хроническом атрофическом (по 4), хроническом инфекционном ринитах (по 5). Суммарно наибольшее количество нарушений в системе ПОЛ-АОЗ было установлено при хроническом инфекционном рините – 7 показателей, при хроническом атрофическом – 6, аллергическом – 5, вазомоторном – 3. Выявлена прямая зависимость ( $r=0,83$ ;  $p=0,001$ ) качества жизни от количества нарушений в системе ПОЛ-АОЗ, наибольшее снижение качества жизни выявлено при хроническом инфекционном рините с максимальным дисбалансом в системе ПОЛ-АОЗ.

**Конфликт интересов**

Авторы декларируют отсутствие явных и潛итиальных 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. Гусева А.Л., Дербенева М.Л. Ринит: дифференциальная диагностика и принципы лечения // Медицинский совет. 2020. №16. С.102–108. EDN: ZZHNJA. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-102-108>
2. Rondon C., Campo P., Togias A., Fokkens W.J., Durham S.R., Powe D.G., Mullo J., Blanca M. Local allergic rhinitis: concept, pathophysiology, and management // J. Allergy Clin. Immunol. 2012. Vol.129, Iss.6. P.1460–1467. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.02.032>
3. Zhang T., Yu G.D., Gu P., Tang Q., Jin Y., He X.C. Evaluation and analysis of anxiety, depression and quality of life in vasomotor rhinitis // Zhonghua Er Bi Yan Hou Jing Wai Ke Za Zhi. 2020. Vol.55, Iss.8. P.769–773. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn115330-20191230-00787>
4. Карпова Е.П., Бараташвили А.Д. Фенотипическая классификация ринитов и основные принципы терапии // РМЖ. Медицинское обозрение. 2019. Т.8, №3. С.33–36. EDN: QHKYWS.
5. Крылова Т.А., Завалий М.А., Балабанцев А.Г. Дифференциальная диагностика аллергического и неаллергического хронического ринита // Практическая медицина. 2015. №2-2(87). С.13–18. EDN: UAASIN.
6. Wilson K.F., Spector M.E., Orlandi R.R. Types of rhinitis // Otolaryngol. Clin. North Am. 2011. Vol.44, Iss.3. P.55–59. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2011.03.016>
7. Naletilić N., Podeljak, N., Lugović-Mihic L., Trkulja V., Kalogjera L. Association between symptom severity and intensity of acute psychological distress in newly diagnosed patients with chronic rhinitis and chronic rhinosinusitis // Acta Clin. Croat. 2023. Vol.62, Iss.1. P.193–200. <https://doi.org/10.20471/acc.2023.62.01.22>
8. Морозов А.М., Сороковикова Т.В., Жуков С.В., Морозова А.Д., Рыжова Т.С., Муравлянцева М.М., Пичугова А.Н., Минакова Ю.Е. Актуальный маркеры воспаления в клинической практике // Современные проблемы науки и образования. 2022. №3. С.142. EDN: REDWVG. <https://doi.org/10.17513/spno.31653>
9. Valgimigli L. Lipid peroxidation and antioxidant protection // Biomolecules. 2023. Vol.13, Iss.9. Article number:1291. <https://doi.org/10.3390/biom13091291>
10. Saito Y. Lipid peroxidation products as a mediator of toxicity and adaptive response—the regulatory role of selenoprotein and vitamin E // Arch. Biochem. Biophys. 2021. Vol.703. Article number:108840. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2021.108840>
11. Смирнова И.Г., Буланов Н.М., Волкова К.Б., Гудратова Э.Г., Небритов Е.Г., Страферов А.А., Осипова И.А., Новиков П.И., Свистушкин В.М., Моисеев С.В. Оценка качества жизни больных гранулематозом с полиангитом с поражением верхних дыхательных путей // Клиническая фармакология и терапия. 2021. Т.30, №3. С.38–42. EDN: HIDSZQ. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2021-3-38-42>
12. Piccirillo J.F., Edwards D., Haiduk A., Yonan C., Thawley S.E. Psychometric and clinimetric validity of the 31-item rhinosinusitis outcome measure (RSOM-31) // Am. J. Rhinol. 1995. Vol.9, Iss.6. P.297–308. <https://doi.org/10.2500/105065895781808711>
13. Hopkins C., Gillett S., Slack R., Lund V.J., Browne J.P. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test // Clin. otolaryngology. 2009. Vol.34, Iss.5. P.447–454. <https://doi.org/10.1111/j.1749-4486.2009.01995.x>
14. Piccirillo J.F., Merritt M.G. Jr., Richards M.L. Psychometric and clinimetric validity of the 20-Item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20) // Otolaryngol. Head Neck Surg. 2002. Vol.126, Iss.1. P.41–47. <https://doi.org/10.1067/mhn.2002.121022>

**REFERENCES**

1. Guseva A.L., Derbeneva M.L. [Rhinitis: differential diagnosis and treatment principles]. Meditsinskiy sovet = Medical Council 2020; 16:102–108 (in Russian). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-102-108>
2. Rondon C., Campo P., Togias A., Fokkens W.J., Durham S.R., Powe D.G., Mullo J., Blanca M. Local allergic rhinitis: concept, pathophysiology, and management. J. Allergy Clin. Immunol. 2012; 129(6):1460–1467. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.02.032>
3. Zhang T., Yu G.D., Gu P., Tang Q., Jin Y., He X.C. [Evaluation and analysis of anxiety, depression and quality of life in vasomotor rhinitis]. Zhonghua er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = Chinese journal of otorhinolaryngology head and neck surgery 2020; 55(8):769–773 (in Chinese). <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn115330-20191230-00787>
4. Karpova E.P., Baratashvili A.D. [Phenotypic classification of rhinitis and basic principles of therapy]. RMZH. Meditsinskoe Obozrenie = RMJ. Medical Review 2019; 8(3):33–36 (in Russian).

5. Krylova T.A., Zavaliv M.A., Balabantsev A.G. [Differential diagnosis of allergic and non-allergic chronic rhinitis]. *Prakticheskaya meditsina = Practical medicine.* 2015; 2-2(87): 13–18 (in Russian).
6. Wilson K.F., Spector M.E., Orlandi R.R. Types of rhinitis. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 2011; 44(3): 55–59. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2011.03.016>
7. Naletilić N., Podeljak, N., Lugović-Mihić L., Trkulja V., Kalogjera L. Association between symptom severity and intensity of acute psychological distress in newly diagnosed patients with chronic rhinitis and chronic rhinosinusitis. *Acta Clin. Croat.* 2023; 62(1):193–200. <https://doi.org/10.20471/acc.2023.62.01.22>
8. Morozov AM, Sorokovikova TV, Zhukov SV, Morozova AD, Ryzhova TS, Muravljanceva MM, Pichugova AN, Minakova JuE. [Actual markers of inflammation in clinical practice]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija = Modern problems of science and education.* 2022; 3:142 (in Russian). <https://doi.org/10.17513/spno.31653>
9. Valgimigli L. Lipid peroxidation and antioxidant protection. *Biomolecules* 2023; 13(9):1291. <https://doi.org/10.3390/biom13091291>
10. Saito Y. Lipid peroxidation products as a mediator of toxicity and adaptive response—the regulatory role of selenoprotein and vitamin E. *Arch. Biochem. Biophys.* 2021; 703:108840. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2021.108840>
11. Smirnova I.G., Bulanov N.M., Volkova K.B., Gudratova E.G., Nebratov E.G., Staferov A.A., Osipova I.A., Novikov P.I., Svistushkin V.M., Moiseev S.V. [Quality of life of patients with granulomatosis with polyangiitis and ent disease: a controlled cross-sectional study]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2021; 30(3):38–42 (in Russian). <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2021-3>
12. Piccirillo J.F., Edwards D., Haiduk A., Yonan C., Thawley S.E. Psychometric and clinimetric validity of the 31-item rhinosinusitis outcome measure (RSOM-31). *Am. J. Rhinol.* 1995. 9(6):297–308. <https://doi.org/10.2500/105065895781808711>
13. Hopkins C., Gillett S., Slack R., Lund V.J., Browne J.P. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. *Clin. otolaryngol.* 2009; 34(5):447–454. <https://doi.org/10.1111/j.1749-4486.2009.01995.x>
14. Piccirillo J.F., Merritt M.G. Jr, Richards M.L. Psychometric and clinimetric validity of the 20-Item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20). *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2002; 126(1):41–47. <https://doi.org/10.1067/mhn.2002.121022>

*Информация об авторах:*

**Ольга Валентиновна Смирнова**, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией клинической патофизиологии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; ORCID ID: 0000-0003-3992-9207; e-mail: ovsmirnova71@mail.ru

**Наталья Сергеевна Гончарова**, младший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; ORCID ID: 0000-0003-3547-7813; e-mail: nzeleynk@gmail.com

*Author information:*

**Olga V. Smirnova**, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Clinical Pathophysiology, Research Institute for Medical Problems in the North - Division of Federal Research Center «Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the RAS», ORCID ID: 0000-0003-3992-9207; e-mail: ovsmirnova71@mail.ru

**Natalya S. Goncharova**, Junior Staff Scientist, Research Institute for Medical Problems in the North - Division of Federal Research Center «Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the RAS», ORCID ID: 0000-0003-3547-7813; e-mail: nzelenyk@gmail.com

Поступила 20.03.2024  
Принята к печати 22.04.2024

Received March 20, 2024  
Accepted April 22, 2024

УДК 616.12-008.313.2:612.015.347(547.466.45+577.151.4)]616-08-59-07

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-85-92

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ГИПЕРАММОНИЕМИИ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

А.А.Пан, И.В.Зайкова-Хелимская, С.А.Алексеенко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской  
Федерации, 680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Фибрилляция предсердий (ФП) является самой распространенной разновидностью наджелудочковых тахиаритмий. Несмотря на установленную связь гипераммониемии с нарушением сердечного ритма данные об оценке уровня аммиака у пациентов с ФП в отечественных и мировых базах медицинской литературы в настоящее время отсутствуют. **Цель.** Оценить уровень аммиака в крови у больных с фибрилляцией предсердий и эффективность стандартной терапии в сочетании с L-орнитином-L-аспартатом у пациентов с фибрилляцией предсердий и гипераммониемией. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 88 больных с постоянной или персистирующей формой ФП (47 женщин, 41 мужчин в возрасте  $69,9 \pm 2,2$  лет), которым оценивали содержание аммиака в капиллярной крови (портативный анализатор PocketChem BA PA 4140), а также уровни усталости и активного внимания с помощью валидизированных опросников «Шкала оценки усталости» и «Тест связи чисел». Среди 36 отобранных пациентов с ФП и гипераммониемией, получавших 10-дневный курс лечения, были выделены две рандомизированные группы: пациенты первой группы ( $n=18$ ) получали стандартную терапию (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II, антиаритмические, мочегонные, антикоагулянтные препараты), пациенты второй группы ( $n=18$ ) – дополнительную терапию (L-орнитин-L-аспартат) для снижения гипераммониемии. **Результаты.** В ходе исследования у 79,55% из 88 пациентов была выявлена гипераммониемия, среднее значение показателя составило  $146 \pm 5,45$  мкг/дл (при норме до 75 мкг/дл). Уровень аммиака у женщин ( $115,97 \pm 6,78$  мкг/дл) оказался достоверно ниже, чем у мужчин ( $150,90 \pm 6,62$  мкг/дл) ( $p=0,001$ ). В динамике на фоне стандартной терапии у пациентов первой группы уровень аммиака статистически значимо не изменился ( $153,63 \pm 7,45$  мкг/дл и  $161,53 \pm 9,55$  мкг/дл ( $p=0,103$ )), ухудшился уровень активного внимания ( $p=0,031$ ), прогрессировала ментальная усталость ( $p=0,06$ ). У больных второй группы зафиксировано снижение уровня аммиака со  $158,44 \pm 8,91$  мкг/дл до  $123,94 \pm 11,9$  мкг/дл ( $p=0,035$ ), улучшение активного внимания ( $p=0,002$ ), снижение усталости ( $p=0,02$ ). **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности определения уровня аммиака в крови у пациентов с фибрилляцией предсердий и коррекции гипераммониемии у данной категории пациентов.

*Ключевые слова:* гипераммониемия, фибрилляция предсердий, усталость, L-орнитин-L-аспартат.

## CLINICAL SIGNIFICANCE AND POSSIBILITIES FOR CORRECTION OF HYPERAMMONEMIA IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

А.А.Пан, И.В.Зайкова-Хелимская, С.А.Алексеенко

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Far Eastern State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 35 Muravyov-Amursky Str., Khabarovsk, 680000, Russian Federation

**SUMMARY. Introduction.** Atrial fibrillation (AF) is the most common type of supraventricular tachyarrhythmia.

### Контактная информация

Анастасия Александровна Пан, ассистент кафедры госпитальной терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 680000, Россия, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35. E-mail: gjpbbnbdd@mail.ru

### Correspondence should be addressed to

Anastasiya A. Pan, Assistant of the Department of Hospital Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Far Eastern State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 35 Muravyov-Amursky Str., Khabarovsk, 680000, Russian Federation. E-mail: gjpbbnbdd@mail.ru

### Для цитирования:

Пан А.А., Зайкова-Хелимская И.В., Алексеенко С.А. Клиническое значение и возможности коррекции гипераммониемии у больных с фибрилляцией предсердий // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.92. С.85–92. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-85-92

### For citation:

Pan A.A., Zaikova-Khelimskaia I.V., Alekseenko S.A. Clinical significance and possibilities for correction of hyperammonemia in patients with atrial fibrillation. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (92):85–92 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-85-92

Despite the established link between hyperammonemia and cardiac rhythm disorders, data on ammonia levels in patients with AF are currently lacking in both domestic and international medical literature. **Aim.** To assess the ammonia levels in the blood of patients with atrial fibrillation and evaluate the effectiveness of standard therapy combined with L-ornithine-L-aspartate in patients with atrial fibrillation and hyperammonemia. **Materials and methods.** The study involved 88 patients with permanent or persistent forms of AF (47 women, 41 men, aged  $69.9 \pm 2.2$  years), who underwent assessment of ammonia levels in capillary blood (using the portable analyzer PocketChem BA PA 4140), as well as levels of fatigue and active attention using validated "Fatigue Assessment Scale" and "Number Connection Test". Among 36 selected patients with AF and hyperammonemia, undergoing a 10-day treatment course, two randomized groups were formed: the first group ( $n=18$ ) received standard therapy (angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers, antiarrhythmic, diuretic, anticoagulant drugs), and the second group ( $n=18$ ) received additional therapy (L-ornithine-L-aspartate) to reduce hyperammonemia. **Results.** Hyperammonemia was detected in 79.55% of the 88 patients, with an average value of  $146 \pm 5.45$   $\mu\text{g}/\text{dL}$  (normal up to  $75 \mu\text{g}/\text{dL}$ ). Ammonia levels in women ( $115.97 \pm 6.78 \mu\text{g}/\text{dL}$ ) were significantly lower than in men ( $150.90 \pm 6.62 \mu\text{g}/\text{dL}$ ) ( $p=0.001$ ). During the standard therapy, ammonia levels in the first group did not change significantly ( $153.63 \pm 7.45 \mu\text{g}/\text{dL}$  to  $161.53 \pm 9.55 \mu\text{g}/\text{dL}$ ;  $p=0.103$ ), active attention levels worsened ( $p=0.031$ ), and mental fatigue progressed ( $p=0.06$ ). The second group of patients showed a decrease in ammonia levels from  $158.44 \pm 8.91 \mu\text{g}/\text{dL}$  to  $123.94 \pm 11.9 \mu\text{g}/\text{dL}$  ( $p=0.035$ ), improved active attention ( $p=0.002$ ), and decreased fatigue ( $p=0.02$ ). **Conclusion.** The results indicate the appropriateness of assessing ammonia levels in the blood of patients with atrial fibrillation and correcting hyperammonemia in this category of patients.

*Key words:* *hyperammonemia, atrial fibrillation, fatigue, L-ornithine-L-aspartate.*

Фибрилляция предсердий (ФП) является самой распространенной разновидностью наджелудочковых тахикардий и в общей популяции составляет 1-2% [1]. Данное нарушение ритма имеет значительные последствия для здоровья, как на индивидуальном, так и на популяционном уровне, являясь основным фактором риска тромбоэмбологических инсультов, сердечной недостаточности и смертности [2, 3].

Аммиак является одним из конечных продуктов катаболизма белка. Его метаболизация происходит преимущественно в клетках печени и мышечной ткани путем синтеза мочевины и глутамина, которые выводятся из организма с мочой, калом и выдыхаемым воздухом [4]. Симптомы хронической интоксикации аммиаком наблюдаются при превышении содержания показателя в 2-3 раза, но даже незначительное его повышение (на 30-50%) оказывает неблагоприятное воздействие на организм, а именно на центральную нервную систему, печень, иммунную систему, мышечную ткань [5].

Негативное влияние гипераммониемии (ГА) на нервную систему сопровождается образованием дефектных нейротрансмиттеров, приводящих к изменению активности серотонин- и глутаматергической систем, с нарастанием активности последней, что клинически проявляется головными болями, быстрой утомляемостью, нарушением циркадных ритмов, снижением активного внимания [6, 7].

Негативные последствия повышенного уровня аммиака можно наблюдать и со стороны поперечнополосатой мускулатуры. ГА активирует протеолиз скелетных мышц посредством аутофагии и усиливает экспрессию миостатина, который не только мощно подавляет рост мышечной массы, но и приводит к ее уменьшению, что клинически проявляется синдромом саркопении. Кроме того, аммиак деполяризует мембранный потенциал, это приводит к снижению воз-

будимости мышечных волокон в ответ на электрическую стимуляцию и сократимости мышц [8, 9]. Учитывая, что миокард является мышечной тканью, не исключаются подобные процессы в кардиомиоцитах. Было доказано, что при сердечной недостаточности (СН) уровень аммиака выше, чем у пациентов без СН [10].

В свою очередь, ГА вызывает окислительный стресс в организме, который активирует дополнительные пути развития СН [10]. Формируется порочный круг. Известно, что при фибрилляции предсердий и СН уровень мозгового натрийуретического гормона NT-pro-BNP значительно выше, чем у пациентов без ФП, что свидетельствует о более неблагоприятном течении и исходе СН [11]. В российском исследовании зафиксирована связь между уровнем NT-pro-BNP и уровнем азота мочевины [12]. Установлено, что препараты, направленные на снижение аммиака, могут предотвращать и подвергать обратному процессу развития кардиомиопатий, путем ослабления воздействия окислительного стресса на миокард [10]. Данные об оценке уровня аммиака у пациентов с ФП в отечественных и мировых базах медицинской литературы в настоящее время отсутствуют.

Цель работы состояла в оценке уровня аммиака в крови у больных с фибрилляцией предсердий и эффективности стандартной терапии в сочетании с L-орнитином-L-аспартатом у пациентов с ФП и гипераммониемией.

## Материалы и методы исследования

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека» от 1964 года с дополнениями 2000 года. План исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО ДВГМУ

Минздрава России (протокол №1 от 15.11.2023 года).

Первоначальная задача исследования заключалась в оценке уровня аммиака в крови у лиц с постоянной или персистирующей формой ФП. В сплошном эпидемиологическом исследовании приняли участие 88 больных (47 женщин, 41 мужчин в возрасте  $69,9 \pm 2,2$  лет), госпитализированных в кардиологическое отделение ЧУЗ «КБ «РЖД Медицина» г. Хабаровск».

На втором этапе исследования проводилась оценка динамики аммиака, уровня усталости, активного внимания до и после 10-дневного курса лечения у пациентов с фибрилляцией предсердий и гипераммониемией. Согласие для проведения дальнейшего исследования дали 36 пациентов, которые соответствовали критериям включения и не имели факторов, относящихся к критериям невключения, исключения. Критерии включения были следующими: согласие пациента на участие в исследовании, наличие постоянной или персистирующей формы ФП, больные, у которых уровень аммиака превышал норму более чем в два раза. Критерии невключения: отказ пациента от участия в исследовании, отсутствие постоянной или персистирующей формы ФП, возраст старше 75 лет, лихорадящие больные, перенесенные в течение последнего месяца остное нарушение мозгового кровообращения или инфаркт миокарда, хроническая болезнь почек 4-5 стадий, оперативные вмешательства на сердце менее 1 года, выраженные когнитивные нарушения. Критерии исключения: выявленные во время госпитализации остное нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, инфекционный эндокардит, повышение температуры тела, спонтанное восстановление синусового ритма, больные, не прошедшие полный курс приёма L-орнитина-L-аспартата. Среди пациентов с ФП и ГА были выделены две рандомизированные группы: пациенты первой группы ( $n=18$ ) получали стандартное лечение (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II, антиаритмические, мочегонные, антикоагулянтные препараты), пациенты второй группы ( $n=18$ ) – дополнительную терапию L-орнитином-L-аспартатом в дозе 5 граммов 3 раза в день после еды курсом в 10 дней (производитель Merz Pharma, Германия). L-орнитин-L-аспартат является базисным препаратом, позволяющим в качестве моно- или полiterапии корректировать уровень гипераммониемии. Стабильная соль орнитина и аспарагиновой кислоты предоставляет важный субстрат синтеза для глутамина и мочевины, основных компонентов дезаминирования [4]. Препарат официально зарегистрирован на территории Российской Федерации и разрешен клиническими рекомендациями для лечения ГА [4].

Больным через 10 дней проводился повторный забор крови для определения уровня аммиака. Кроме этого, всем пациентам были проведены лабораторные и инструментальные исследования согласно стандарту оказания медицинской помощи при ФП.

Для оценки уровня усталости пациенты заполняли валидизированный опросник «Шкала оценки усталости» (Fatigue Assessment Scale), который состоял из 10 вопросов. При подсчете результатов использовалась пятибалльная шкала Лайкера в диапазоне от 1 («никогда») до 5 («всегда»). Показатели  $\geq 22$  баллов свидетельствовали о наличии усталости. Преимущества данного опросника в том, что он включает в себя оценку как физической, так и ментальной усталости [13]. Для оценки уровня активного внимания использовался стандартизованный опросник «Тест связи чисел» (ТСЧ). Большой на время в порядке возрастания соединял цифры от 1 до 25. Прохождение ТСЧ более чем за 40 секунд свидетельствовало о наличии нарушения активного внимания [14].

Уровень аммиака капиллярной крови оценивали с помощью портативного анализатора PocketChem BA PA 4140 (производитель Arkray Factory Inc., Япония). Норма аммониемии определялась по инструкции, прилагаемой к тест-полоскам Ammonia Test Kit II (производитель Arkray Factory Inc., Япония), и соответствовала диапазону от 0 до 75 мкг/дл. Степень тяжести ГА определялась согласно классификации Российского консенсуса «Гипераммониемия у взрослых»: I степень (лёгкая) – уровень аммиака до 140 мкг/дл, II степень (средняя) – до 280 мкг/дл, III степень (тяжёлая) – более 280 мкг/дл [4]. В аппарате используется метод одноволновой рефлексионной фотометрии. Диапазон измерений включает от 10 до 400 мкг/дл. Методика исследования включала забор капиллярной крови из пальца натощак, далее образец биологического материала с помощью стеклянного капилляра переносился на тест-полоску, и через 3 минуты 20 секунд результат анализа высвечивался на экране прибора. Во избежание некорректных результатов, во время забора крови не допускались интенсивные надавливающие, массажные, растирающие движения на палец исследуемого.

Оценка нормальности распределения всех переменных перед проведением анализа производилась с помощью метода Колмогорова-Смирнова. Для представления данных использовали среднюю величину показателя ( $M$ ) и значение ошибки средней ( $\pm m$ ). Достоверность различий между данными двух несвязанных групп определяли с помощью U-критерия Манна-Уитни, достоверность изменений данных связанных групп в динамике оценивали методом Вилкоксона. Сравнение групп по качественному признаку проводилось с использованием точного критерия Фишера двустороннего. Номинальные и порядковые переменные на проверку ассоциации и статистической значимости осуществлялись путем метода Кенделла. Наличие и степень ассоциации вышеописанных переменных с ГА подвергались оценке корреляции Спирмена с расчётом коэффициента степени ассоциации и р-значения для оценки значимости связи. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistic,

v.24.0., США. Различия результатов считали статистически достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Среди 88 больных с фибрилляцией предсердий у 70 (79,55%) выявлен повышенный уровень аммиака. Среднее значение показателя составило  $146 \pm 5,45$  мкг/дл (при норме до 75 мкг/дл). По степени тяжести гипераммониемии распределение было следующим: I степень составила 56,52%, II степень – 39,13%, III степень – 4,35%.

Были отмечены гендерные особенности распределения ГА в возрастно-половой структуре. Установлено, что в возрасте 45–59 лет среди всех пациентов 90% случаев повышенного уровня аммиака приходилось на мужчин и всего 10% на женщин; в возрасте 60–74 лет распространённость ГА у обоих полов находилась в равном соотношении – 48,57% у мужчин и 51,43% у женщин; в возрасте 75–90 лет в 72% случаев превалировало патологическое значение показателя у женщин. В ходе сравнительного анализа было выявлено, что у женщин уровень аммиака ( $115,97 \pm 6,78$  мкг/дл) был достоверно ниже, чем у мужчин ( $150,90 \pm 6,62$  мкг/дл)

( $p=0,001$ ).

Нами не установлено статистически значимых корреляций между уровнем аммиака крови и другими лабораторными исследованиями (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови), а также с такими показателями как возраст, индекс массы тела, данные трансторакальной эхокардиографии (толщина стенки левого желудочка, размеры камер сердца, состояние клапанного аппарата, давление в легочной артерии), сопутствующие заболевания, оперативные вмешательства на сердце в анамнезе, стадия хронической сердечной недостаточности.

В динамике через 10 дней у пациентов первой группы уровень аммиака в крови не имел статистически значимых различий и составил: до лечения –  $153,63 \pm 7,45$  мкг/дл, после –  $161,53 \pm 9,55$  мкг/дл ( $p=0,103$ ). Отмечалось ухудшение активного внимания с  $125,06 \pm 9,13$  секунд до  $135,22 \pm 9,31$  секунд ( $p=0,031$ ), снижение уровня общей усталости за счет физического показателя с  $28,28 \pm 1,49$  баллов до  $24,61 \pm 1,36$  баллов ( $p=0,001$ ), при этом прослеживалась тенденция к прогрессированию ментальной усталости: с  $12,94 \pm 1,03$  баллов до  $14,83 \pm 0,91$  баллов ( $p=0,06$ ) (рис. 1).

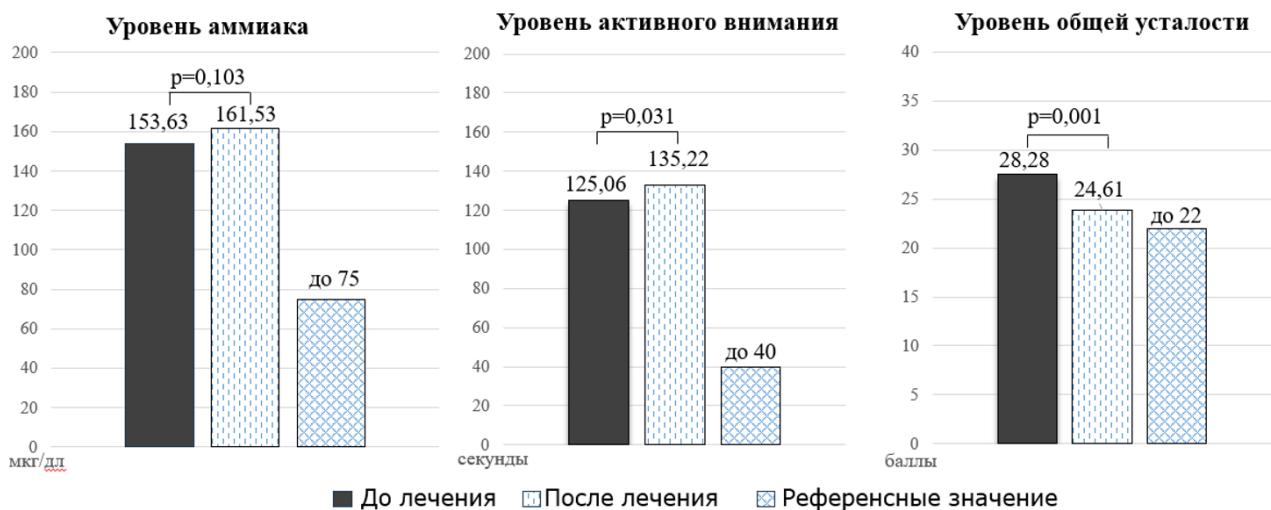


Рис. 1. Динамика уровня аммиака, активного внимания, усталости у пациентов первой группы (n=18), получавших в течение 10 дней стандартную терапию.

Примечание:  $p$  – значимость различий показателя до и после лечения (парный метод Вилкоксона).

У пациентов второй группы зафиксировано значимое уменьшение уровня аммиака со  $158,44 \pm 8,91$  мкг/дл до  $123,94 \pm 11,9$  мкг/дл ( $p=0,035$ ), уровня общей усталости с  $31,44 \pm 1,76$  балла до  $25,56 \pm 1,93$  балла ( $p=0,02$ ), в том числе физического и ментального показателей, с  $19,5 \pm 1,03$  баллов до  $13,44 \pm 0,94$  баллов ( $p=0,006$ ) и с  $14 \pm 0,9$  баллов до  $12,83 \pm 1,02$  баллов ( $p=0,016$ ) соответственно; улучшение активного внимания со

$154,56 \pm 16,26$  секунд до  $132,72 \pm 14,15$  секунд ( $p=0,002$ ) (рис. 2). При этом если до начала лечения LOLA корреляции между активным вниманием и общей усталостью не было найдено ( $r=0,321$ ,  $p=0,194$ ), то после лечения выявлена достоверная умеренно положительная ассоциация между вышеперечисленными показателями ( $r=0,495$ ,  $p=0,037$ ), что является дополнительным критерием эффективного лечения.



Рис. 2. Динамика уровня аммиака, активного внимания, усталости у пациентов второй группы (n=18), получавших в течение 10 дней дополнительный к стандартной терапии препарат LOLA.

Примечание: р – значимость различий показателя до и после лечения (парный метод Вилкоксона).

Полученная разница уровней ментальной усталости и активного внимания, свидетельствуют о том, что препарат L-орнитин-L-аспартат оказывает положительное влияние на данные показатели. В ряде работ была продемонстрирована прямая корреляция ГА и уровня усталости, показана эффективность данного препарата [15, 16]. В нашем исследовании у пациентов, принимающих L-орнитина-L-аспартата, в динамике улучшилось активное внимание, и снизился уровень ментальной усталости, что является существенным фактом для больных, длительно страдающих хроническим заболеванием и, зачастую, нестабильным эмоциональным фоном. L-орнитин-L-аспартат обладает анаболическим действием на мышцы, мембраностабилизирующим эффектом, увеличивает энергетический потенциал клеток, усиливает утилизацию молочной кислоты, способствует нормализации кислотно-основного равновесия внутри клетки, повышает синтез L-аргинина и оксида азота, что приводит к замедлению саркопении [4, 17]. Кроме того, входящий в состав препарата аспартат встраивается в цикл Кребса, увеличивая синтез макроэргов, снижает образование молочной кислоты, что, в свою очередь, уменьшает проницаемость гематоэнцефалического барьера для токсических веществ [4].

Гипераммониемия создает неблагоприятные условия для работы сердечной мышцы, приводит к развитию окислительного стресса, «стресса» эндоплазматического ретикулума, оказывает ингибирующее действие на синтез белка в кардиомиоцитах [10]. При физических нагрузках поступление аммиака в кровь может увеличиваться в четыре раза [10], фибрилляция предсердий представляет избыточную нагрузку для миокарда.

Полученные нами данные о наличии ГА у пациентов с фибрилляцией предсердий представляют клини-

ческий интерес, так как ГА может являться фактором, ухудшающим работу сердца. При назначении стандартной терапии в лечении фибрилляции предсердий отмечалась тенденция к увеличению уровня гипераммониемии, а значит, сохранялись более неблагоприятные условия для работы миокарда. Дополнительная терапия L-орнитина-L-аспартатом снижала исходно повышенный уровень аммиака у пациентов с ФП. Вышеперечисленные эффекты препарата непосредственно создают благоприятный фон для работы сердца и организма в целом. Для уточнения влияния ГА на сердечную деятельность у пациентов с ФП необходимо проведение дальнейших исследований.

## Выводы

Впервые у пациентов с постоянной или персистирующей формой фибрилляции предсердий проведена оценка уровня аммиака в крови и установлена высокая частота выявления гипераммониемии (79,07%), при этом значение данного показателя у мужчин было выше, чем у женщин.

Стандартная терапия при фибрилляции предсердий в динамике сопровождалась нарастанием уровня аммиака, ухудшением активного внимания и прогрессированием ментальной усталости, а также снижением общей и физической усталости.

Препаратор L-орнитин-L-аспартат у пациентов с фибрилляцией предсердий и ГА показал свою эффективность в снижении уровня аммиака, улучшил активное внимание и уменьшил уровень общей, физической и ментальной усталости.

Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности определения уровня аммиака в крови у пациентов с фибрилляцией предсердий и коррекции гипераммониемии у данной категории больных.

**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. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., Голицын С.П., Голухова Е.З., Горев М.В., Давтян К.В., Драпкина О.М., Кропачева Е.С., Кучинская Е.А., Лайович Л.Ю., Миронов Н.Ю., Мишина И.Е., Панченко Е.П., Ревишвили А.Ш., Рзаев Ф.Г., Татарский Б.А., Уцумуева М.Д., Шахматова О.О., Шлевков Н.Б., Шпектор А.В., Андреев Д.А., Артюхина Е.А., Барбараши О.Л., Галявич А.С., Дупляков Д.В., Зенин С.А., Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Новикова Н.А., Попов С.В., Филатов А.Г., Шляхто Е.В., Шубик Ю.В. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2021. Т.26, №7. С.190–260. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594>
2. Jung M., Yang P.S., Kim D., Sung J.H., Jang E., Yu H.T., Kim T.H., Uhm J.S., Pak H.N., Lee M.H., Joung B. Multimorbidity in atrial fibrillation for clinical implications using the Charlson Comorbidity Index // Int. J. Cardiol. 2024. Vol.1, Iss.398. Article number: 131605. <https://doi.org/1016/j.ijcard.2023.131605>
3. Терещенко С.Н., Галявич А.С., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А., Гендлин Г.Е., Гиляревский С.Р., Глезер М.Г., Готье С.В., Гупало Е.М., Довженко Т.В., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Жиров И.В., Затейников Д.А., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Коротеев А.В., Либис Р.А., Лопатин Ю.М., Мареев В.Ю., Мареев Ю.В., Мацкеплишвили С.Т., Насонова С.Н., Нарусов О.Ю., Недошивин А.О., Овчинников А.Г., Орлова Я.А., Перепеч Н.Б., Самко А.Н., Сайдова М.А., Сафиуллина А.А., Ситникова М.Ю., Скворцов А.А., Скибицкий В.В., Стукалова О.В., Тарловская Е.И., Терещенко А.С., Чесникова А.И., Фомин И.В., Шевченко А.О., Шапошник И.И., Шария М.А., Шляхто Е.В., Явелов И.С., Якушин С.С. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2020. Т.25, №11. С.311–374. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>
4. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Алексеенко С.А., Буеверов А.О., Плотникова Е.Ю., Долгушина А.И., Ильченко Л.Ю., Ермолова Т.В., Тарасова Л.В., Ли Е.Д., Цыганова Ю.В., Ахмедов В.А., Агеева Е.А., Лосев В.М., Куприянова И.Н., Серикова С.Н., Корочанская Н.В., Вологжанина Л.Г., Циммерман Я.С., Сас Е.И., Журавель С.В., Оковитый С.В., Оsipенко М.Ф., Радченко В.Г., Солдатова Г.С., Ситкин С.И., Селиверстов П.В., Шавкута Г.В., Бутова Е.Н., Кожевникова С.А. Российский консенсус «Гипераммониемия у взрослых» (Версия 2021) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021. №3. С.97–118. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-187-3-97-118>
5. Thomsen K.L., Eriksen P.L., Kerbert A.J., De Chiara F., Jalan R., Vilstrup H. Role of ammonia in NAFLD: An unusual suspect // JHEP Rep. 2023. Vol.5, Iss.7. Article number: 100780. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100780>
6. Hamdani E.H., Popek M., Frontczak-Baniewicz M., Utheim T.P., Albrecht J., Zielińska M., Chaudhry F.A. Perturbation of astroglial Slc38 glutamine transporters by NH4+ contributes to neurophysiologic manifestations in acute liver failure // FASEB J. 2021. Vol.35, Iss.7. Article number:e21588. <https://doi.org/10.1096/fj.202001712RR>
7. Rogers R.R., Beardsley K.G., Cumbie P.E., Ballmann C.G. Ammonia inhalants enhance psychophysiological responses and performance during repeated high intensity exercise // Res. Q. Exerc. Sport. 2023. Vol.94, Iss.4. P.1035–1041. <https://doi.org/10.1080/02701367.2022.2104447>
8. Оковитый С.В., Шустов Е.Б. Орнитинзависимые механизмы коррекции мышечного утомления и восстановления после физических нагрузок // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2020. Т.97, №4. С.74–83. <https://doi.org/10.17116/kurort20209704174>
9. Rau M. Sarkopenie bei chronischen Lebererkrankungen [Sarcopenia in chronic liver diseases] // Inn. Med. (Heidelb). 2023. Vol.64, Iss.6. P. 525–531. <https://doi.org/10.1007/s00108-023-01526-w>
10. Bing O.H.L. Hypothesis: role for ammonia neutralization in the prevention and reversal of heart failure // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 2018. Vol.314, Iss.5. P.H.1049–H.1052. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00003.2018>
11. Rorth R., Jhund P.S., Yilmaz M.B., Kristensen S.L., Welsh P., Desai A.S., Køber L., Prescott M.F., Rouleau J.L., Solomon S.D., Swedberg K., Zile M.R., Packer M., McMurray J.J.V. Comparison of BNP and NT-proBNP in patients with heart failure and reduced ejection fraction // Circ. Heart. Fail. 2020. Vol.13, Iss.2. Article number:e006541. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006541>
12. Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А., Столбова С.К., Русинов И.С. Ассоциации уровней NT-proBNP и гепсидина с клинико-лабораторными параметрами у больных хронической сердечной недостаточностью с разной степенью систолической дисфункции левого желудочка // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020. Т.19, №4. С.71–77. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2587>

13. Рубанова А.В., Рубанов И.Г., Амангельди Ж.Б., Амирбеккызы Ж., Омарова С.М., Пузанкова Е.Ю., Хелилов З.М., Исмаилова С.М., Джубанова Г.И., Абикулова А.К. Оценка степени хронической утомляемости у больных с заболеваниями печени с использованием опросника ФАС // Вестник Казахского национального медицинского университета. 2020. № 1. С. 261–265. EDN: RXXYUC.
14. Бакулин И.Г., Иванова К.Н. Современные подходы к диагностике и лечению минимальной печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени // РМЖ. Медицинское обозрение. 2022. Т.6, №5. С.272–277. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-5-272-277>
15. Галеева З.М., Галиуллин О.Ф., Езюкова Е.Г., Тухбатуллина Р.Г. Гипераммониемия в клинической практике: анализ собственных клинических наблюдений // Медицинский алфавит. 2019. Т.4, №38(413). С.23–26. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-38\(413\)-23-26](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-38(413)-23-26)
16. Плотникова Е.Ю., Синькова М.Н., Исаков Л.К. Астения и утомление при гипераммониемии: этиопатогенез и методы коррекции // Медицинский совет. 2021. №21-1. С.95–104. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-95-104>.
17. Надинская М.Ю., Маевская М.В., Бакулин И.Г., Бессонова Е.Н., Буеверов А.О., Жаркова М.С., Оковитый С.В., Островская А.С., Гуляева К.А., Ивашкин В.Т. Диагностическое и прогностическое значение гипераммониемии у пациентов с циррозом печени, печеночной энцефалопатией и саркопенией (соглашение специалистов) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024. Т.34, №1. С.86–101. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-86-101>

## REFERENCES

1. Arakelyan M.G., Bockeria L.A., Vasilieva E.Yu., Golitsyn S.P., Golukhova E.Z., Gorev M.V., Davtyan K.V., Drapkina O.M., Kropacheva E.S., Kuchinskaya E.A., Lajovich L.Yu., Mironov N.Yu., Mishina I.E., Panchenko E.P., Revishvili A.Sh., Rzayev F.G., Tatarsky B.A., Utsumueva M.D., Shakhmatova O.O., Shlevkov N.B., Shpektor A.V., Andreev D.A., Artyukhina E.A., Barbarash O.L., Galyavich A.S., Duplyakov D.V., Zenin S.A., Lebedev D.S., Mikhailov E.N., Novikova N.A., Popov S.V., Filatov A.G., Shlyakhto E.V., Shubik Yu.V. [2020 Clinical guidelines for atrial fibrillation and atrial flutter]. *Russian Journal of Cardiology* 2021; 26(7):190–260 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594>
2. Jung M., Yang P.S., Kim D., Sung J.H., Jang E., Yu H.T., Kim T.H., Uhm J.S., Pak H.N., Lee M.H., Joung B. Multimorbidity in atrial fibrillation for clinical implications using the Charlson Comorbidity Index. *Int. J. Cardiol.* 2024 1; 398:131605. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.131605>
3. [2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure]. *Russian Journal of Cardiology* 2020; 25(11):311–374 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>
4. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Alekseenko S.A., Bueverov A.O., Plotnikova E.Yu., Dolgushina A.I., Ilchenko L.Yu., Ermolova T.V., Tarasova L.V., Lee E.D., Tsyanova Yu.V., Akhmedov V.A., Ageeva E.A., Losev V.M., Kupriyanova I.N., Serikova S.N., Korochanskaya N.V., Vologzhanina L.G., Zimmerman Ya.S., Sas E.I., Zhuravel S.V., Okovity S.V., Osipenko M.F., Radchenko V.G., Soldatova G.S., Sitkin S.I., Seliverstov P.V., Shavkuta G.V., Butova E.N., Kozhevnikova S.A. [Russian Consensus “Hyperammonemia in Adults” (Version 2021)]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology* 2021; 3:97–118 (In Russian). <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-187-3-97-118>
5. Thomsen K.L., Eriksen P.L., Kerbert A.J., De Chiara F., Jalan R., Vilstrup H. Role of ammonia in NAFLD: An unusual suspect. *JHEP Rep.* 2023; 5(7):100780. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100780>
6. Hamdani E.H., Popek M., Frontczak-Baniewicz M., Utheim T.P., Albrecht J., Zielińska M., Chaudhry F.A. Perturbation of astroglial Slc38 glutamine transporters by NH<sub>4</sub><sup>+</sup> contributes to neurophysiologic manifestations in acute liver failure. *FASEB J.* 2021; 35(7):e21588. <https://doi.org/10.1096/fj.202001712RR>
7. Rogers R.R., Beardsley K.G., Cumbie P.E., Ballmann C.G. Ammonia inhalants enhance psychophysiological responses and performance during repeated high intensity exercise. *Res. Q. Exerc. Sport.* 2023; 94(4):1035–1041. <https://doi.org/10.1080/02701367.2022.2104447>
8. Okovity S.V., Shustov Ye.B. [Ornithine-dependent mechanisms of muscle fatigue correction and recovery from physical activity]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury = Problems of Balneology, Physiotherapy and Exercise Therapy* 2020; 97(4):74–83 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/kurort20209704174>
9. Rau M. Sarkopenie bei chronischen Lebererkrankungen [Sarcopenia in chronic liver diseases]. *Inn. Med. (Heidelb.)* 2023; 64(6):525–531 (In German). <https://doi.org/10.1007/s00108-023-01526-w>
10. Bing O.H.L. Hypothesis: role for ammonia neutralization in the prevention and reversal of heart failure. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2018; 314(5):H1049–H1052. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00003.2018>
11. Rorth R., Jhund P.S., Yilmaz M.B., Kristensen S.L., Welsh P., Desai A.S., Køber L., Prescott M.F., Rouleau J.L., Solomon S.D., Swedberg K., Zile M.R., Packer M., McMurray J.J.V. Comparison of BNP and NT-proBNP in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Circ. Heart. Fail.* 2020; 13(2):e006541. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006541>

12. Podzolkov V.I., Dragomiretskaya N.A., Stolbova S.K., Rusinov I.S. [Associations of NT-proBNP and hepcidin levels with clinical and laboratory parameters in patients with heart failure with various severity of left ventricular systolic dysfunction]. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2020; 19(4):2587 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2587>
13. Rubanova A.V., Rubanov I.G., Amangeldi Zh.B., Amirbekkyzy Zh., Omarova S.M., Puzankova E.Yu., Khelilov Z.M., Ismailova S.M., Dzhubanova G.I., Abikulova A.K. [Extent assessment of chronic fatigue in patients with liver diseases using fas questionnaire]. *Vestnik Kazahskogo naciona'l'nogo medicinskogo universiteta = Vestnik KazNMU.* 2020; 1:261–265 (In Russian).
14. Bakulin I.G., Ivanova K.N. [Up-to-date diagnostic and treatment approaches to minimal hepatic encephalopathy in cirrhosis]. *Russkii meditsinskii zhurnal. Meditsinskoye obozreniye = Russian Medical Inquiry* 2022; 6(5):272–277 (in Russian). <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-5-272-277>
15. Galeeva Z.M., Galiullin O.F., Yezukova E.G., Tukhbatullina R.G. [Hyperammonemia in clinical practice: analysis of own clinical observations]. *Meditinskii al'fabit* 2019; 4(38):23–26 (in Russian) [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-38\(413\)-23-26](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-38(413)-23-26)
16. Plotnikova E.Yu., Sinkova M.N., Isakov L.K. [Asthenia and fatigue in hyperammonemia: etiopathogenesis and methods of correction]. *Meditinskii sovet = Medical Council.* 2021; 21(1):95–104 (in Russian). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-95-104>
17. Nadinskaia M.Yu., Maevskaia M.V., Bakulin I.G., Bessonova E.N., Bueverov A.O., Zharkova M.S., Okovityi S.V., Ostrovskaya A.S., Gulyaeva K.A., Ivashkin V.T. [Diagnostic and prognostic value of hyperammonemia in patients with liver cirrhosis, hepatic encephalopathy, and sarcopenia (experts' agreement)]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii = Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology* 2024; 34(1):86–101 (in Russian). <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-86-101>

*Информация об авторах:*

**Анастасия Александровна Пан**, ассистент кафедры госпитальной терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: gjpbnbdd@mail.ru

**Ирина Васильевна Зайкова-Хелимская**, д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: irinavh@mail.ru

**Сергей Алексеевич Алексенко**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: sa.alexeenko@gmail.com

*Author information:*

**Anastasiya A. Pan**, Assistant of the Department of Hospital Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Far Eastern State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: gjpbnbdd@mail.ru

**Irina V. Zaikova-Khelimskaia**, MD, PhD, DSc (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Far Eastern State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: irinavh@mail.ru

**Sergei A. Alekseenko**, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Far Eastern State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: sa.alexeenko@gmail.com

Поступила 07.03.2024

Принята к печати 16.04.2024

Received March 07, 2024

Accepted April 16, 2024

УДК 618.11:618.344-006.86(001.891.7)

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-93-99

## НЕГЕСТАЦИОННАЯ ФОРМА ХОРИОКАРЦИНОМЫ ЯИЧНИКА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Ю.А.Ковалева, А.С.Нечайкин, С.В.Абрамова, М.В.Лабзина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва», 430005, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевистская, д. 68

**РЕЗЮМЕ.** Негестационная форма хориокарциномы яичника является необычайно редкой злокачественной герминогенной опухолью, которая характеризуется особо агрессивным течением, затруднительной диагностикой и невозможностью прогнозирования исходов на ранних этапах развития заболевания. Цель: обратить внимание специалистов на возможность чистой негестационной хориокарциномы яичников имитировать внематочную яичниковую беременность. Представлена история болезни пациентки с диагностированной негестационной формой хориокарциномы яичника, имитировавшей внематочную беременность, зафиксированная в З гинекологическом отделении ГБУЗ Республики Мордовия «РКБ №4» (г. Саранск). Наше клиническое наблюдение дополняет уже известные знания по поводу этого редкого заболевания и, таким образом, мы надеемся, что полученная информация будет являться дополнительным поводом для повышения уровня медицинской настороженности в плане диагностики данного заболевания.

**Ключевые слова:** гинекология, онкология, трофобластическая болезнь, опухоль яичников, хориокарцинома, негестационная хориокарцинома яичников.

## NON-GESTATIONAL OVARIAN CHORIOCARCINOMA (A CLINICAL CASE)

Y.A.Kovaleva, A.S.Nechaykin, S.V.Abramova, M.V.Labzina

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «National Research Ogarev Mordovia State University», 68 Bolshevikskaya Str., Saransk, 430005, Russian Federation

**SUMMARY.** Non-gestational ovarian choriocarcinoma is an exceptionally rare malignant germ cell tumor characterized by a particularly aggressive course, difficult diagnosis, and the inability to predict outcomes at the early stages of the disease. Objective: To draw the attention to the possibility of pure non-gestational ovarian choriocarcinoma mimicking an ectopic ovarian pregnancy. We present the case history of a patient with diagnosed non-gestational ovarian choriocarcinoma mimicking ectopic pregnancy, recorded in the 3rd gynecological department of the State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Mordovia "Republican Clinical Hospital № 4" (Saransk). Our clinical observation adds to the already known information about this rare disease and, thus, we hope that the information provided will be an additional reason to increase the level of medical vigilance in terms of diagnosis of this disease.

**Key words:** gynecology, oncology, trophoblastic disease, ovarian tumor, choriocarcinoma, non-gestational ovarian choriocarcinoma.

Хориокарцинома – злокачественная опухоль, одна из разновидностей трофобластической болезни, представляющая собой новообразование из элементов

плодного яйца (трофобласта) [1]. Хориокарцинома яичника может быть как гестационного, так и негестационного происхождения. Большинство случаев имеют

### Контактная информация

Юлия Андреевна Ковалева, студентка 6 курса, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», 430005, Россия, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевистская, 68. E-mail: juyuk0004@gmail.com

### Correspondence should be addressed to

Yulia A. Kovaleva, 6th year student, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «National Research Ogarev Mordovia State University», 68 Bolshevikskaya Str., Saransk, 430005, Russian Federation. E-mail: juyuk0004@gmail.com

### Для цитирования:

Ковалева Ю.А., Нечайкин А.С., Абрамова С.В., Лабзина М.В. Негестационная форма хориокарциномы яичника (клинический случай) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.92. С.93–99. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-93-99

### For citation:

Kovaleva Y.A., Nechaykin A.S., Abramova S.V., Labzina M.V. Non-gestational ovarian choriocarcinoma (a clinical case). *Bületeren'fiziologii i patologii dyhanija* = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration 2024; (92):93–99 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-93-99

гестационное происхождение и обычно метастазируют в яичник из хориокарциномы матки или труб. Напротив, чистая негестационная хориокарцинома яичника встречается крайне редко, её диагностика у женщин репродуктивного возраста очень затруднена [2].

Среди всех хориокарцином яичников можно выделять первичную гестационную хориокарциному, связанную с беременностью в яичниках, метастатическую хориокарциному, которая образуется в результате переноса опухолевых клеток из матки или труб, и негестационную хориокарциному, дифференцирующуюся в трофобластические структуры [3, 4].

Гестационная и негестационная хориокарцинома имеют относительно различную этиологию, биологическую активность и прогноз. Гестационная хориокарцинома может возникнуть после любого типа беременности, включая доношенную беременность, внематочную беременность или аборт. Напротив, негестационная хориокарцинома может развиваться из зародышевых клеток в гонадах, иметь внегонадную локализацию, либо редко встречаться в паренхиматозных органах вследствие дедифференцировки соматической карциномы [5-7]. Ряд исследований указывают на важность отсутствия истории беременности у пациенток с негестационной хориокарциномой [8], однако патогенез большинства негестационных хориокарцином не связан с наличием или отсутствием беременности [9, 10]. Диагностический критерий отсутствия беременности является строгим, но, возможно, не всегда полностью учитывает некоторые случаи опухолей гонадных или экстрагонадных половых клеток. Важно учитывать разнообразие происхождения опухолей при диагностике и принятии решений о лечении.

Из-за редкости негестационной хориокарциномы ее клинические характеристики остаются неясными, а симптомы часто неспецифичны. Имеются данные об аномальных маточных кровотечениях, болях в животе, эндокринных нарушениях, обнаружении новообразований в малом тазу и преждевременном половом созревании [11]. Опухоли зародышевых клеток встречаются в яичниках и срединных локализациях, таких как средостение, забрюшинное пространство и шишковидная железа [12]. В нескольких отчетах о случаях также сообщалось, о локализации негестационной хориокарциномы в матке, шейке матки, желудке, поджелудочной железе и прямой кишке с компонентами соматической карциномы или без них [7, 12, 13].

В некоторых исследованиях был сделан вывод, что негестационная хориокарцинома менее чувствительна к химиотерапии и имеет относительно плохой прогноз по сравнению с гестационной [4]. Данный вид хориокарциномы необходимо отличать от гестационной хориокарциномы ввиду их патологического сходства, но принципиально разных методов лечения [14]. В результате, негестационную хориокарциному часто ошибочно диагностируют как внематочную беременность, так как для двух этих патологий характерны общие клини-

ческие проявления, такие как кровотечение, боли в животе, наличие образования в придатках и положительные тесты на беременность, а также очень схожая гистологическая картина [15].

Настоящее клиническое наблюдение является казуистическим, и представляет особый интерес, так как негестационная хориокарцинома обладает особо злокачественным и агрессивным течением. Данная трофобластическая опухоль очень сложна для ранней диагностики и прогнозирования, так как на ранних стадиях развития невозможно выявить специфические для нее симптомы. Исходя из того, что публикации на представленную тему немногочисленны, мы считаем необходимым поделиться нашим наблюдением, дабы акцентировать внимание на возможность возникновения такого варианта развития событий. В результате чего будет возможна ранняя диагностика и своевременное эффективное лечение женщин с данной патологией.

Цель: обратить внимание специалистов на возможность чистой негестационной хориокарциномы яичников имитировать внематочную яичниковую беременность.

#### **Описание клинического случая**

Пациентка Г., 1988 года рождения, обратилась в дежурную больницу Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Мордовия «Республиканская клиническая больница №4» (ГБУЗ Республики Мордовия «РКБ №4») города Саранска в конце марта 2023 года с жалобами на тянувшие боли внизу живота, преимущественно слева, скучные кровянистые выделения из половых путей, задержку менструации, положительные тесты на беременность (24.02.2023, 19.03.2023, 20.03.2023). Ранее на приеме у гинеколога при проведении ультразвукового исследования органов малого таза (УЗИ ОМТ) в проекции левого яичника было выявлено аваскулярное кистозно-солидное тубоовариальное образование общим размером 102x91 мм, поставлен предварительный диагноз «О00.9 Внематочная беременность слева неуточненная». В стационаре было проведено повторное УЗИ ОМТ, при котором были получены признаки субсерозной миомы матки 11x8 мм, свободной жидкости в полости матки, многокамерной кисты слева размером 50x47 мм, объемного аваскулярного образования параметральной области слева размером 95x75x80 мм с нечеткими контурами.

Акушерско-гинекологический анамнез: менархе в 14 лет, менструальный цикл установлен сразу, регулярный, менструации по 6 дней, через 28-30 дней, умеренно болезненные, умеренные. Последняя менструация 25.12.2022. Секреторная функция не нарушена. Половая жизнь с 18 лет, состоит в браке. Детородная функция: беремостей – 4, роды – 2, неразвившаяся беременность – 1, медицинский аборт – 1. Методы контрацепции – не предохраняется. С декабря 2022 г. отметила задержку менструации. За ме-

дицинской помощью не обращалась, обследования не проводились. Гинекологические заболевания: субмукозная миома матки. Перенесенные операции: гистерорезектоскопия, удаление субмукозного узла в 2021 г.

При поступлении общее состояние больной удовлетворительное. Живот при пальпации чувствительный в левой подвздошной области. Гинекологический статус: наружные половые органы развиты правильно, оволосение по женскому типу, влагалище свободное. Осмотр шейки матки при помощи зеркал: шейка матки цилиндрическая, длина влагалищной части до 2,0 см, не деформирована, плотная. Наружный зев цервикального канала закрыт. Слизистая шейки матки визуально не изменена. Выделения слизисто-кровянистые, скучные. Бимануальное влагалищное исследование: тело матки в *anteflexio*, не увеличено, мягкое, смещаемое, безболезненное. Придатки справа: не увеличены, подвижные, безболезненные. Придатки слева: в области придатков слева и позади матки пальпируется опухолевидное образование, эластической консистенции, размерами 12,0x10,0 см, ограниченное в подвижности, чувствительное. Движения за матку безболезненные. Задний свод заполнен, чувствительный.

Было проведено экстренное лабораторно-инструментальное исследование: первичное определение группы крови и резус-принадлежности (AB(IV), Rh(+)), общий анализ крови (гемоглобин – 137 г/л, лейкоциты – 6,9x10<sup>9</sup>/л, эритроциты – 4,5x10<sup>12</sup>/л, тромбоциты – 200x10<sup>9</sup>/л, гематокрит – 38%, MCV – 85,1 фл, MCH – 30,0 пг, MCHC – 352 г/л, RDW – 14,0 фл, MPV – 8,7 фл, сегментоядерные (с/я) нейтрофилы 43%, лимфоциты 48%, моноциты 9%), общий анализ мочи (гемоглобин – 137 г/л, лейкоциты – 6,9x10<sup>9</sup>/л, эритроциты – 4,5x10<sup>12</sup>/л, тромбоциты – 200x10<sup>9</sup>/л, гематокрит

– 38%, MCV – 85,1 фл, MCH – 30,0 пг, MCHC – 352 г/л, RDW – 14,0 фл, MPV – 8,7 фл, с/я нейтрофилы 43%, лимфоциты 48%, моноциты 9%), экспресс тест из носа и зева на COVID-19 (отрицательно), коагулограмма (ПТИ – 94%, фибриноген – 3,7 г/л, МНО – 1,1, АЧТВ – 26,9 сек.), анализ крови на RW (отрицательно), ВИЧ 109 (отрицательно), анализ крови на IgM и IgG к SARS-CoV-2 (отрицательно), мазки на гонококк (отрицательно), степень чистоты влагалища (отрицательно), онкоцитологию (отрицательно), кал на яйца гельминтов (отрицательно), электрокардиограмма (ритм синусовый, ЧСС – 65 уд/мин, нормальное положение электрической оси сердца).

При повторном УЗИ ОМТ отмечалось: тело матки в *anteflexio*, размерами 56x45x50 мм, контур ровный, структура неоднородная; по передней стенке субсерозное образование 11x8 мм, средней эхогенности, с нечеткими контурами; в полости матки прослойка анэхогенного содержимого; шейка матки неоднородная 40x28 мм, с анэхогенными образованиями 11x7 мм, цервикальный канал не расширен. Правый яичник: размеры 34x18x20 мм, не увеличен, V-6,8 см<sup>3</sup>, фолликулярный аппарат дифференцируется. Левый яичник: в параметральной области слева – гипоэхогенное образование 95x75x80 мм с нечеткими контурами, аваскулярное; резко-анэхогенное образование 50x47 мм со множественными перегородками. В малом тазу визуализируется неоднородное содержимое. Заключение: ультразвуковые признаки субсерозной миомы матки 11x8 мм, свободная жидкость в полости матки. Многокамерная киста слева размером 50x47 мм. Объемное аваскулярное образование параметральной области слева размером 95x75x80 мм с нечеткими контурами (рис.1).



Рис. 1. Ультразвуковое исследование органов малого таза пациентки.

На основании жалоб, истории развития заболевания, общего и местного статусов, данных инструментальных методов исследования был выставлен диагноз: О00.2 Яичниковая беременность слева. Было решено провести экстренное оперативное лечение с использованием лапароскопического доступа, объем

операции: левосторонняя аднексэктомия.

Ход операции. Наложен пневмoperitoneum. В брюшную полость в типичных местах введены четыре троакара для манипуляторов и оперативных инструментов. При ревизии органов малого таза обнаружено: в малом тазу до 50 мл темной крови со сгустками. Пе-

редне-маточное пространство без патологии, эндометриоза нет, спаечного процесса нет. Позади-маточное пространство без патологии, эндометриоза нет, спаечного процесса нет. В брюшинных карманах эндометриоза нет. Тело матки не увеличено 4,3x3,7x4,1 см, визуально патологически не изменено. Правые придатки: правая маточная труба визуально патологически не изменена, правый яичник визуально патологически не изменен. Левые придатки: левый яичник увеличен в размерах 11,0x10,0x8,0 см за счет наличия яичниковой беременности в нижнем полюсе яичника. Имеется дефект в нижней трети яичника, откуда истекает темная кровь. Содержимое яичника – ткань хориона (рис. 2). Четкие структуры не идентифицировались. Здоровой яичниковой ткани нет. Левая маточная труба увеличена в размерах 9,0x2,0x3,0 см, распластана на

увеличенном левом яичнике. Учитывая наличие яичниковой беременности слева, отсутствие здоровой яичниковой ткани, распластанную левую маточную трубу, консиллиумом врачей решено произвести левостороннюю аднексэктомию. Произведено: удаление левых придатков с левосторонней яичниковой беременностью путем поэтапной коагуляции воронко-тазовой связки слева, собственной связки левого яичника, мезосальпинкса, маточного угла слева. Левые придатки вместе с яичниковой беременностью отправлены на гистологическое исследование. Далее проведено стандартное завершение операции с введением улавливающего дренажа в брюшную полость. Общая кровопотеря – 100 мл. Продолжительность оперативного вмешательства 2 часа 25 минут.

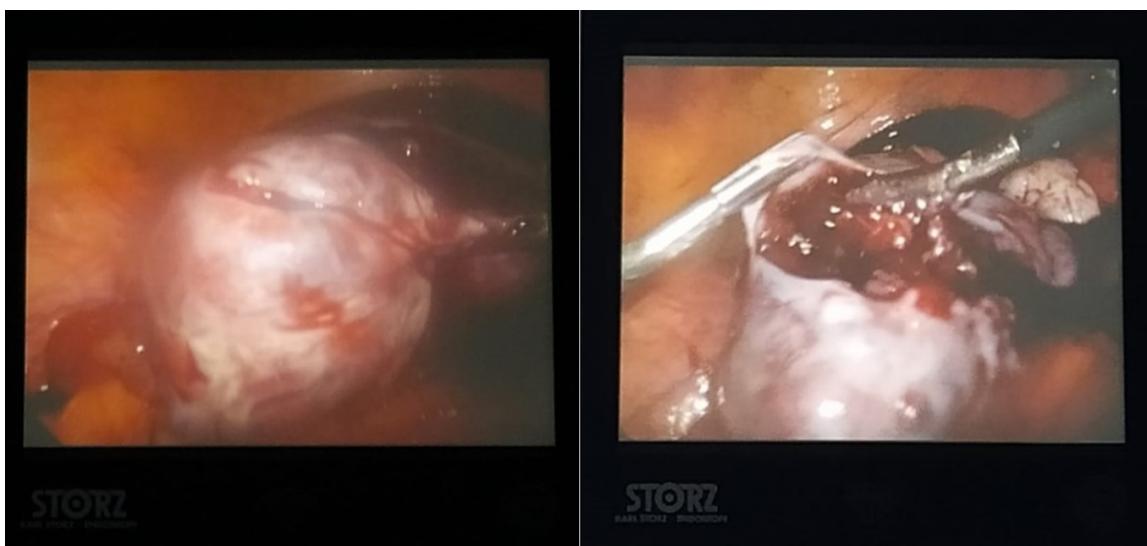


Рис. 2. Пациентка Г. Дефект нижней трети яичника с истекающей темной кровью. Ткань хориона в яичнике.

Послеоперационный период протекал без осложнений, ведение – стандартное.

Результат прижизненного патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала. Микроскопическое описание: в ткани яичника картина злокачественной опухоли, в которой совмещены элементы эмбрионального рака, опухоли желточного мешка, элементы схожие с цитотрофобластом, многоядерные синцитиотрофобlastы. Заключение: В ткани яичника картина злокачественной дисгерминомы G3, опухоль инфильтрирует корковый слой яичника, в просвете сосудов опухолевые эмболы. В маточной трубе отек стенки и опухолевые эмболы.

По результатам гистологического исследования был выставлен заключительный клинический диагноз: Негестационная форма хориокарциномы левого яичника II стадия (T2NxMx). Операция: Лапароскопия. Левосторонняя аднексэктомия. Дренирование брюшной полости.

Пациентка выписана с улучшением. Были даны ре-

комендации: консультация гинеколога-онколога Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Мордовия «Республиканский онкологический диспансер», половой, физический покой в течение 1 месяца, продолжить прием Ацекардол 100 мг внутрь по 1 таблетке 1 раз в день (на ночь) в течение 1 месяца, эзофагогастроудоэноскопия, колоноскопия амбулаторно, КТ брюшной полости с контрастированием, МРТ органов малого таза с контрастированием, анализ крови на CA-125, НЕ4, ингибин В амбулаторно, УЗИ молочных желез, забрать стекло-блоки для пересмотра онкологов по месту жительства.

### Заключение

В результате анализа представленного выше клинического наблюдения можно говорить о том, что ранняя диагностика негестационной хориокарциномы вызывает значительные трудности среди медицинских работников. Редкость данной патологии и малое

количество публикаций на представленную тему приводит к недостаточной онкологической бдительности врачей и пациентов. Более тщательная диагностика с акцентированием внимания на анамнез заболевания, мониторинг уровня β-субъединицы хорионического гонадотропина человека и изменения роста опухоли, основанный на данных, полученных с помощью УЗИ, а также применение лапароскопического метода диагностики делает возможным раннее выявление наличия негестационной хориокарциномы.

Наше клиническое наблюдение дополняет уже известные знания по поводу этого редкого заболевания и, таким образом, мы надеемся, что полученная информация будет являться дополнительным поводом для повышения уровня медицинской настороженности в плане диагностики данного заболевания.

### Информированное согласие

От пациента получено письменное добровольное информированное согласие, в том числе на использование медицинских данных, публикацию в медицинском журнале, включая его электронную версию (результатов обследования, лечения и наблюдения) в научных целях (дата подписания — 30.03.2023).

### 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. Гинекология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Соловьева, В.Е. Радзинского, И.Б. Манухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 1056 с. <https://doi.org/10.33029/9704-5739-9-GIN-2020-1-056>
2. Тришин В.М., Сергеева И.В., Горгиджанян Р.С., Кира К.Е. Негестационная форма хориокарциномы яичника: описание случая // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. 2012. Т.7, №3. С. 139–140. EDN: RPCFLT.
3. Anjum A.S., Maqsood H., Younus S., Anjum S., Fatima M.A. Rare case of non-gestational metastatic ovarian choriocarcinoma: case report and literature review with a special emphasis on imaging // Cureus. 2021. Vol.13, Iss.2. Article number:e13121. <https://doi.org/10.7759/cureus>
4. Nishino K., Yamamoto E., Ikeda Y., Niimi K., Yamamoto T., Kajiyama H. A poor prognostic metastatic nongestational choriocarcinoma of the ovary: a case report and the literature review // J. Ovarian Res. 2021. Vol.14, Iss.1. Article number:56. <https://doi.org/10.1186/s13048-021-00810-3>
5. Онкогинекология: национальное руководство / под ред. А.Д. Каприна, Л.А. Ашрафяна, И.С. Стилиди. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 384 с. <https://doi.org/10.33029/9704-5329-2-ONR-2019-1-384>
6. Cronin S., Ahmed N., Craig, A.D., King, S., Huang, M., Chu, C.S., Mantia-Smaldone G.M. Non-gestational ovarian choriocarcinoma: a rare ovarian cancer subtype // Diagnostics (Basel). 2022. Vol.12, Iss.3. Article number:560. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12030560>
7. Wang L., Wan Y., Sun Y., Zhang X., Cheng X., Wu M., Liu G. Pure nongestational uterine choriocarcinoma in post-menopausal women: a case report with literature review // Cancer. Biol. Ther. 2019. Vol.20, Iss.9. P.1176–1182. <https://doi.org/10.1080/15384047.2019.1617564>
8. Malik R., Verma M., Chauhan M., Sinha P. Choriocarcinoma of the ovary masquerading as ectopic pregnancy // Gynecol. Minim. Invasive. Ther. 2022. Vol.11, Iss.4. P.247–249. [https://doi.org/10.4103/gmit.gmit\\_93\\_21](https://doi.org/10.4103/gmit.gmit_93_21)
9. Euscher E.D. Germ cell tumors of the female genital tract // Surg. Pathol. Clin. 2019. Vol.12, Iss.2. P.621–649. <https://doi.org/10.1016/j.path.2019.01.005>
10. Sakurai S., Asano R., Furugori M., Shigeta H. A rare case of gestational ovarian choriocarcinoma coexistent with intrauterine pregnancy // Taiwan J. Obstet. Gynecol. 2022. Vol.61, Iss.4. P.708–712. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2021.09.036>
11. Liu X., Zhang X., Pang Y., Ma Y., Zhang X., Liu P. Clinicopathological factors and prognosis analysis of 39 cases of non-gestational ovarian choriocarcinoma // Arch. Gynecol. Obstet. 2020. Vol.301. P.901–912. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05502-9>
12. Shao Y., Xiang Y., Jiang F., Wan X., Yang J., Feng F., Ren T., Zhao J. Clinical features of a Chinese female non-gestational choriocarcinoma cohort: a retrospective study of 37 patients // Orphanet. J. Rare Dis. 2020. Vol.15. Article number:325. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01610-6>
13. Марьенко А.С., Артеменкова П.К., Карташцева Т.А., Зейналов Р.А. Трофобластическая болезнь // Сибирский онкологический журнал. 2008. №S1. С.85–86. EDN: JJYQDX.
14. Yu X., Du Q., Zhang X., Liu Y., Shen Y. Pure primary non-gestational choriocarcinoma originating in the ovary: A case report and literature review // Rare Tumors. 2021. Vol.13. Article number:20363613211052506.

<https://doi.org/10.1177/20363613211052506>

15. Yee L.S., Zakaria R., Mohamad N., Fong O.W. Non-gestational choriocarcinoma of the ovary: A case report // J. Taibah. Univ. Med. Sci. 2021. Vol.16, Iss.4. P.632–636. <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2021.01.001>

## REFERENCES

1. Savel'eva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., Radzinskiy V.E., Manukhin I.B., editors. [Gynecology: a national guideline. Concise edition]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020 (in Russian). <https://doi.org/10.33029/9704-5739-9-GIN-2020-1-056>
2. Trishin V.M., Sergeyeva I.V., Gorgidzhanyan R.S., Kira K.Ye. Non-gestational choriocarcinoma of the ovary: a case report. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra im. N.I. Pirogova = Bulletin of Pirogov national medical & Surgical center*. 2012; 7(3):139–140 (in Russian).
3. Anjum A.S., Maqsood H., Younus S., Anjum S., Fatima M. A rare case of non-gestational metastatic ovarian choriocarcinoma: case report and literature review with a special emphasis on imaging. *Cureus* 2021; 13(2):e13121. <https://doi.org/10.7759/cureus.13121>
4. Nishino K., Yamamoto E., Ikeda Y., Niimi K., Kajiyama H. A poor prognostic metastatic nongestational choriocarcinoma of the ovary: a case report and the literature review. *J. Ovarian. Res.* 2021; 14:56. <https://doi.org/10.1186/s13048-021-00810-3>
5. Kaprina A.D., Ashrafyan L.A., Stilidi I.S., editors. [Gynecologic oncology: a national guideline]. Moscow: GEO-TAR- Media; 2019 (in Russian). <https://doi.org/10.33029/9704-5329-2-ONR-2019-1-384>
6. Cronin S., Ahmed N., Craig A.D., King S., Huang M., Chu C.S., Mantia-Smaldone G.M. Non-gestational ovarian choriocarcinoma: a rare ovarian cancer subtype. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12(3):560. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12030560>
7. Wang L., Wan Y., Sun Y., Zhang X., Cheng X., Wu M., Liu G. Pure nongestational uterine choriocarcinoma in post-menopausal women: a case report with literature review. *Cancer Biol. Ther.* 2019; 20(9):1176–1182. <https://doi.org/10.1080/15384047.2019.1617564>
8. Malik R., Verma M., Chauhan M., Sinha P. Choriocarcinoma of the ovary masquerading as ectopic pregnancy. *Gynecol. Minim. Invasive Ther.* 2022; 11(4):247–249. [https://doi.org/10.4103/gmit.gmit\\_93\\_21](https://doi.org/10.4103/gmit.gmit_93_21)
9. Euscher E.D. Germ cell tumors of the female genital tract. *Surg. Pathol. Clin.* 2019; 12(2):621–649. <https://doi.org/10.1016/j.path.2019.01.005>
10. Sakurai S., Asano R., Furugori M., Shigeta H. A rare case of gestational ovarian choriocarcinoma coexistent with intrauterine pregnancy. *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2022; 61(4):708–712. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2021.09.036>
11. Liu X., Zhang X., Pang Y., Ma Y., Zhang X., Liu P. Clinicopathological factors and prognosis analysis of 39 cases of non-gestational ovarian choriocarcinoma. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2020; 301:901–912. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05502-9>
12. Shao Y., Xiang Y., Jiang F., Wan X., Yang J., Feng F., Ren T., Zhao J. Clinical features of a Chinese female non-gestational choriocarcinoma cohort: a retrospective study of 37 patients. *Orphanet J. Rare Dis.* 2020; 15:325. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01610-6>
13. Mar'yenko A.S., Artemenkova P.K., Kartavtseva T.A., Zeynalov R.A. [Trophoblastic disease]. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian journal of oncology* 2008; S1:85–86 (in Russian).
14. Yu X., Du Q., Zhang X., Liu Y., Shen Y. Pure primary non-gestational choriocarcinoma originating in the ovary: A case report and literature review. *Rare Tumors.* 2021; 13:20363613211052506. <https://doi.org/10.1177/20363613211052506>
15. Yee L.S., Zakaria R., Mohamad N., Fong O.W. Non-gestational choriocarcinoma of the ovary: A case report. *J. Taibah. Univ. Med. Sci.* 2021; 16(4):632–636. <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2021.01.001>

---

### Информация об авторах:

**Юлия Андреевна Ковалева**, студентка 6 курса, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва»; e-mail: juyuk0004@gmail.com

**Андрей Степанович Нечайкин**, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии имени профессора А.П. Марусова, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва»; e-mail: nechaykinas@rambler.ru

### Author information:

**Yulia A. Kovaleva**, 6th year student, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «National Research Ogarev Mordovia State University»; e-mail: juyuk0004@gmail.com

**Andrey S. Nechaykin**, PhD (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology named after Professor A.P. Marusov, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «National Research Ogarev Mordovia State University»; e-mail: nechaykinas@rambler.ru

**Светлана Викторовна Абрамова**, канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой акушерства и гинекологии имени профессора А.П. Марусова, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва»; e-mail: elasv@yandex.ru

**Маргарита Владимировна Лабзина**, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии имени профессора А.П. Марусова, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва»; e-mail: LudmilaM1@yandex.ru

Поступила 03.02.2024  
Принята к печати 03.05.2024

**Svetlana V. Abramova**, PhD (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology named after Professor A.P. Marusov, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «National Research Ogarev Mordovia State University»; e-mail: elasv@yandex.ru

**Margarita V. Labzina**, PhD (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology named after Professor A.P. Marusov, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «National Research Ogarev Mordovia State University»; e-mail: LudmilaM1@yandex.ru

Received February 03, 2024  
Accepted May 03, 2024

УДК 616.428-002.18-003.24-007.61:616-073.756.8(001.89)

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-100-106

**ИДИОПАТИЧЕСКАЯ МУЛЬТИЦЕНТРИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ КАСТЛЕМАНА.  
ОСОБЕННОСТИ ЛУЧЕВОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ С ПОСТПРОЦЕССИНГОМ.  
ДЕМОНСТРАЦИЯ СОБСТВЕННОГО НАБЛЮДЕНИЯ**

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

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

**РЕЗЮМЕ.** Идиопатическая мультицентрическая болезнь Кастилемана (ИМБК) – один из подтипов редкого неклонального лимфопролиферативного заболевания с поражением лимфатических узлов различных групп. В статье рассмотрены особенности диагностики ИМБК с применением мультиспиральной компьютерной томографии, предложены параметры постпроцессинговой обработки. Продемонстрирован случай ИМБК, осложненный бронхолитиазом, с эффективной визуализацией изменений методом мультиспиральной компьютерной томографии с формированием изображений мультипланарной реконструкции и объемного рендеринга.

*Ключевые слова:* болезнь Кастилемана, компьютерная томография, постпроцессинговая обработка.

**IDIOPATHIC MULTICENTRIC CASTLEMAN'S DISEASE. FEATURES OF RADIOLOGICAL IMAGING WITH POSTPROCESSING. PRESENTATION OF OWN OBSERVATION**

**A.V.Lenshin, A.V.Ilyin, E.A.Ignat'eva, Yu.M.Perelman**

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

**SUMMARY.** Idiopathic multicentric Castleman's disease (iMCD) is one of the subtypes of a rare non-clonal lymphoproliferative disorder affecting lymph nodes of various groups. This article discusses the diagnostic features of iMCD using multislice computed tomography (MSCT) and suggests parameters for postprocessing. A case of iMCD complicated by broncholithiasis, with effective visualization of changes using MSCT technique including images of multiplanar reconstruction and volume rendering, is demonstrated.

*Key words:* Castleman's disease, computed tomography, postprocessing.

Болезнь Кастилемана (БК) или ангиофолликулярная лимфоидная гиперплазия – редкое неклональное лимфопролиферативное заболевание, имеющее различные подтипы в зависимости от этиологии, патогенеза и клинической картины. БК может поражать лимфатические узлы любого участка тела, в том числе шеи, груди, живота и таза, имитируя как доброкачественные, так и злокачественные процессы [1, 2]. БК включает, по крайней мере, три различных подтипа: уницентрическую болезнь Кастилемана, мультицентрическую бо-

лезнь Кастилемана, связанную с вирусом герпеса человека 8 и идиопатическую мультицентрическую болезнь Кастилемана (ИМБК). Они различаются количеством и расположением пораженных лимфатических узлов, а также наличием вируса герпеса человека. Определение подтипов БК имеет большое значение, поскольку они значительно отличаются по симптомам, клиническим проявлениям, механизму заболевания, подходам к лечению и прогнозу [2, 3].

ИМБК – подтип БК, лимфопролиферативное забо-

**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., Перельман Ю.М. Идиопатическая мультицентрическая болезнь Кастилемана. Особенности лучевой визуализации с постпроцессингом. Демонстрация собственного наблюдения // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.92. С.100–106. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-100-106

**For citation:**

Lenshin A.V., Ilyin A.V., Ignat'eva E.A., Perelman J.M. Idiopathic multicentric Castleman's disease. Features of radiological imaging with postprocessing. Presentation of own observation. *Bulleten'fiziologii i patologii dyhanija* = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration 2024; (92):100–106 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-100-106

левание, проявляющееся увеличением лимфатических узлов, характерными признаками при микроскопическом анализе увеличенных лимфатических узлов, а также рядом симптомов и клинических данных [1, 2, 4–7]. ИМБК не связана с вирусом герпеса человека 8 и представляет собой редкое и опасное для жизни заболевание, включающее системные воспалительные симптомы, поликлональную лимфопролиферацию, цитопению и дисфункцию многих систем органов, вызванную «цитокиновым штормом».

### **История**

Болезнь Кастлемана названа в честь американского врача Бенджамина Кастлемана (1906–1982), который впервые описал это заболевание в 1956 году [8], представив первый случай массивного опухолевидного образования в медиастинальной области у мужчины 40 лет. Гистологическое исследование опухолевидного образования обнаружило гиперплазию лимфоидной ткани с гиалинизированными зародышевыми центрами. Спустя 2 года на основе полученных данных была выделена нозологическая единица, которая получила название «болезнь Кастлемана» или ангиофолликулярная лимфоидная гиперплазия.

В 2012 году была основана «Сеть сотрудничества по болезни Кастлемана» – крупнейшая организация, занимающаяся продвижением исследований, лечением БК, а также улучшением способов ухода за пациентами с БК. Всемирный день болезни Кастлемана был учрежден в 2018 году и проводится каждый год 23 июля. Эта дата была выбрана для демонстрации первой серии случаев Бенджамина Кастлемана в 1956 году, описывающей это заболевание [8].

### **Эпидемиология**

ИМБК – редкое заболевание, на которое приходится от одной трети до половины всех случаев БК, что составляет около 1100 новых случаев ежегодно в США, и может встречаться у людей любого возраста. По литературным данным, заболеваемость ИМБК составила 3,4 и 3,1 случая на миллион в 2017 и 2018 годах, соответственно. Распространенность ИМБК оценивалась в 6,9 и 9,7 случаев на миллион в 2017 и 2018 годах соответственно. В 2017 году ИМБК введена в Международную классификацию болезней (МКБ-10) [6, 7].

### **Диагностика**

Достоверная диагностика ИМБК является сложной задачей, поскольку в настоящее время не существует стандартных диагностических критериев или диагностических биомаркеров, а также имеет место значительное сходство этого заболевания со злокачественными, аутоиммунными и инфекционными заболеваниями.

В 2018 году разработаны «Международные, основанные на фактических данных, консенсусные рекомендации по лечению идиопатической мультицентрической болезни Кастлемана» [9]. Рабочая группа из 34 международных экспертов разработала первые научно обоснованные диагностические крите-

рии ВГЧ-8-негативной ИМБК на основе обзора 244 пациентов, а также 88 образцов тканей лимфатических узлов для гистопатологического исследования. Предложено 2 больших и 11 малых критериев, а также активное исключение нарушений, которые могут имитировать ИМБК. Основные критерии включают характерную гистопатологию лимфатических узлов и мультицентрическую лимфаденопатию. Увеличенные лимфатические узлы чаще всего обнаруживаются в области средостения, шеи, ключиц, подмышек и паха. Малые критерии включают клинические особенности и лабораторные отклонения.

Идиопатическая БК подробно освещена в работах отечественных и зарубежных авторов [1, 4, 5]. Н. Huang с соавторами [12] ретроспективно проанализировали большую группу больных БК (262 наблюдения). По их данным, при БК часто наблюдается внутригрудное поражение, а связанное с БК диффузное паренхиматозное заболевание легких встречается редко, и о нем мало сообщается. Авторами также выявлено мультифокальное лёгочное поражение у 22 пациентов с БК. При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) высокого разрешения наиболее часто встречалась лимфаденопатия (81,8%), множественные узелки разного размера (72,7%), кисты (59,1%) и участки снижения пневматизации по типу «матового стекла» (54,5%).

В последние 10 лет немалая роль в диагностике БК отводится радиологическим методам и, в частности, МСКТ, что определяет доминирующую значимость метода [2, 7, 9–15]. В своей практической работе, в том числе в амбулаторных условиях, мы широко использовали базовые программные продукты рабочей станции «Vitrea» МСКТ «Toshiba Activion 16». Были получены изображения объемного рендеринга, проекции максимальной интенсивности и мультипланарной реконструкции (МПР). Оригинальные поперечные и постобработанные изображения легли в основу иллюстраций в настоящей публикации.

### **Демонстрация собственного наблюдения идиопатической мультицентрической болезни Кастлемана**

Мужчина К., 62 лет, был обследован в трех медицинских учреждениях: ГБУ РС(Я) «Якутский республиканский онкологический диспансер», ГАУЗ АО «Благовещенская городская клиническая больница», Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания (ДНЦ ФПД).

При первичном обследовании в «Якутском республиканском онкологическом диспансере» больной предъявлял жалобы на сухой кашель, редко с отхождением мокроты, иногда с прожилками крови, повышение температуры тела до 39,5°C, слабость. Считал себя больным в течение 7 месяцев. При пальпации отмечалось увеличение всех групп лимфатических узлов. Наряду с комплексом лечебно-диагностических мероприятий пациенту произведена экскизионная био-

псия подмышечного лимфоузла. Полученные гистологические препараты образцов ткани были направлены на консультацию в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург), выставлен диагноз: болезнь Кастлемана. При фибробронхоскопии в онкологическом диспансере г. Якутска диагноз болезни Кастлемана подтверждён. Больной находился на лечении по месту жительства в Якутии, выписан с улучшением состояния.

Впоследствии, через полгода, во время пребывания в Амурской области, наступило ухудшение состояния сопровождающееся повышением температуры тела в течение месяца, которое пациент связывал с переохлаждением. Скорой помощью доставлен для диагностики и лечения в Благовещенскую городскую клиническую больницу, где дважды, с интервалом в 1 месяц, была выполнена фибробронхоскопия. Заключение врачей-эндоскопистов – рак правого легкого. При эндобронхиальной биопсии диагноз в обоих случаях не верифицирован.

Пациент был направлен на консультацию в ДНЦ ФПД. В консультативной поликлинике Центра была выполнена МСКТ мягких тканей шеи, грудной клетки, брюшной и паховой областей. Для оценки динамики течения процесса через 1 месяц проведено повторное МСКТ-исследование. В обоих случаях производилась постпроцессинговая обработка изображений. При первичном

МСКТ-исследовании в ДНЦ ФПД было выявлено поражение шейных, паховых (рис. 1), бронхопульмональных, медиастинальных (рис. 2, 3), забрюшинных лимфатических узлов (рис. 4). В нижней доле правого легкого (рис. 3-А), помимо увеличенных бронхопульмональных лимфоузлов, определялись сгруппированные очаговые уплотнения на фоне «воздушной ловушки». На рисунке 3-Б (отмечено стрелкой) продемонстрирована медиастинальная лимфаденопатия и очаговое уплотнение в нижней доле правого легкого. Нижнедолевой бронх справа был сужен. Через 1 месяц (рис. 3-В) отмечалось уменьшение нижней доли правого легкого, в верхнем сегменте нижней доли правого легкого визуализировались сгруппированные центрилобулярные и ацинарные очаги различных размеров (отмечены стрелкой на рисунке), интерстициальные изменения легочной ткани и утолщение междолевой борозды.

При повторном МСКТ-исследовании в ДНЦ ФПД было отмечено увеличение объема изменений в нижней доле правого легкого (рис. 5), а также была выяснена причина бронхостеноза справа, принятая эндоскопистами за раковую опухоль – это внедренный в просвет бронха бронхолит (кальциевый фрагмент) с ателектазом S7 и S8. Данных, указывающих на опухоловую ткань, не выявлено.

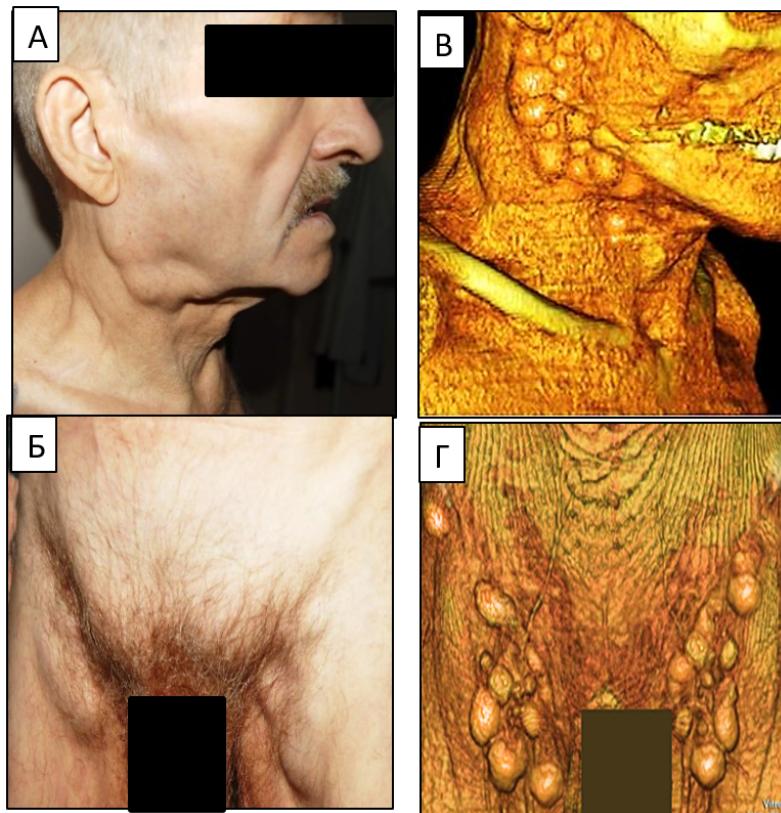


Рис. 1. Первичное исследование пациента К. в ДНЦ ФПД: генерализованная форма ИМБК – шейная (А) и паховая лимфаденопатия (Б); МСКТ, объёмный рендеринг области шеи (В), паховой области (Г).

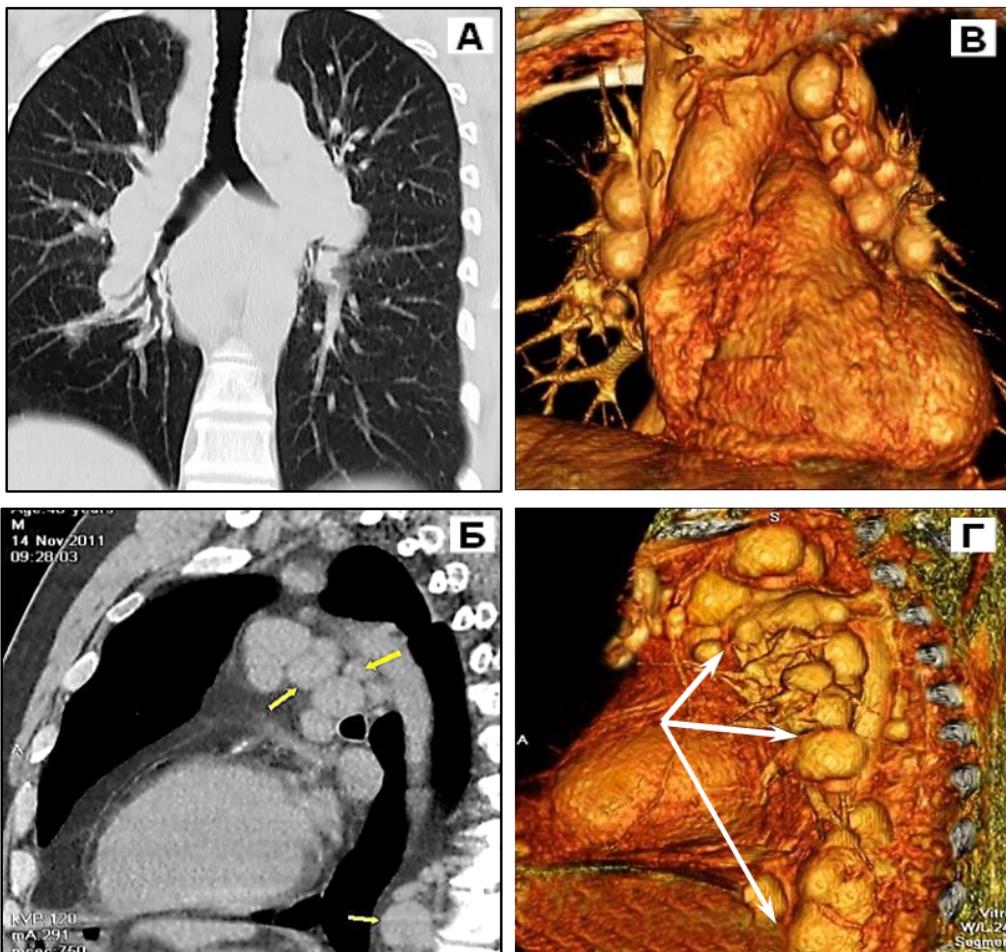


Рис. 2. МСКТ органов грудной клетки пациента К., первичное исследование в ДНЦ ФПД: А и Б – мультиплана-  
рная реконструкция во фронтальной и левой боковой плоскостях – медиастинальная и бронхопульмональная  
лимфаденопатия; В и Г – объемный рендеринг во фронтальной и левой боковой плоскостях (значительно более  
эффективные и детализированные изображения, которые по неизвестным причинам используется в практической  
рентгенологии крайне редко).

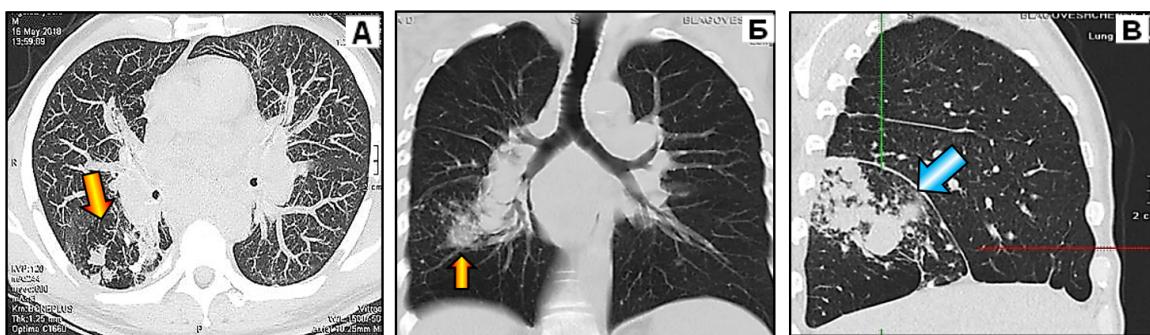


Рис. 3. МСКТ органов грудной клетки пациента К. А и Б – первичное исследование. А – аксиальный срез в ре-  
жиме максимальной интенсивности и легочного электронного окна. В нижней доле правого легкого, помимо уве-  
личенных бронхопульмональных лимфоузлов определяются сгруппированные очаговые уплотнения на фоне «воздушной ловушки» (отмечено стрелкой). Б – МПР во фронтальной плоскости, мягкотканное электронное окно.  
Определяется медиастинальная лимфаденопатия и очаговое уплотнение в нижней доле правого лёгкого (отмечено стрелкой). Нижнедолевой бронх справа сужен. В – повторное исследование. МПР в правой боковой проекции,  
мягкотканное электронное окно. Нижняя доля правого лёгкого уменьшена в размерах. В верхнем сегменте нижней  
доли правого легкого визуализируются сгруппированные центрилобулярные и ацинарные очаги различных раз-  
меров (отмечены стрелкой), интерстициальные изменения лёгочной ткани и утолщение междолевой борозды.



Рис. 4. МСКТ, объёмный рендеринг. Первичное исследование пациента К. в ДНЦ ФПД. Забрюшинная лимфаденопатия.

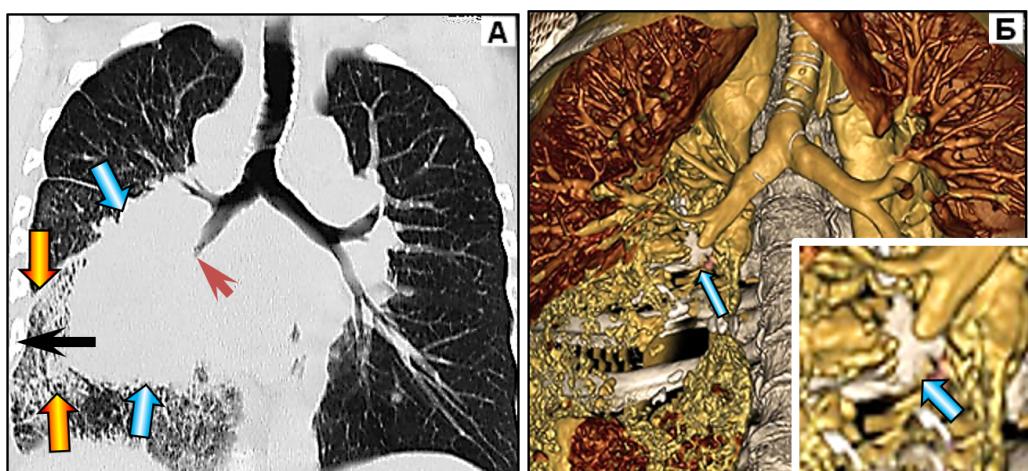


Рис. 5. Повторное динамическое исследование в ДНЦ ФПД через 1 месяц. А – МПР во фронтальной плоскости, окклюзия нижнедолевого бронха справа (красная стрелка), с ателектазом S7 и S8 нижней доли (синие стрелки) на фоне «матового стекла» (желтые стрелки). Адгезивный плеврит (черная стрелка). Б – объёмный рендеринг, бронхолитиаз, полная окклюзия нижнедолевого бронха справа (причина ателектаза).

### Заключение

В последнее десятилетие отмечается тенденция к увеличению количества публикаций, характеризующих ИМБК. Немало работ посвящено имидж-диагностике данной патологии и, в частности, подчеркивается ведущая роль компьютерной томографии. Согласно нашему опыту, использование современных постпроцессинговых реконструкций МСКТ значительно расширяет диагностические возможности компьютерной томографии. В нашем наблюдении визуализация различных групп лимфатических узлов характеризуется высокой специфичностью, доступной для анализа специалистами различного профиля. Успешна и диагностика бронхолитиаза нижней доли правого лёгкого, стенозирующего просвет нижнедолевого бронха и

имитирующего картину рака легкого при эндоскопии.

Ранняя диагностика ИМБК способствует повышению эффективности адекватно назначенного лечения и выживаемости, несмотря на агрессивность течения болезни.

### 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. Liu A.Y., Nabel C.S., Finkelman B.S., Ruth J.R., Kurzrock R., van Rhee F., Krymskaya V.P., Kelleher D., Rubenstein A.H., Fajgenbaum D.C. Idiopathic multicentric Castleman's disease: a systematic literature review // *Lancet Haematol.* 2016. Vol.3. P.163–175. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(16\)00006-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(16)00006-5)
2. Carbone A., Borok M., Damania B., Gloghini A., Polizzotto M.N., Jayanthan R.K., Fajgenbaum D.C., Bower M. Castleman disease // *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2021. Vol.7. Article number: 84. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00317-7>
3. Lang E., van Rhee F. Idiopathic multicentric Castleman disease: an update in diagnosis and treatment advances // *Blood Rev.* 2024. Vol.64: Article number: 101161. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2023.101161>
4. Васильев В.И., Пальшина С.Г., Павловская А.И., Кокосадзе Н.В., Чальцев Б.Д., Шорникова Л.А. Идиопатическая мультицентрическая болезнь Кастлемана // Терапевтический архив. 2020. Т.92, №5. С.78–84. EDN: CUIDFY. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.05.000440>
5. Михайлов А.М., Бессмелльцев С.С., Семенова Н.Ю., Хмельницкая Н.М., Один В.И., Поляков А.С. Идиопатическая, ВИЧ и герпес-вирус-8-негативная болезнь Кастлемана как аутоиммунный продуктивный васкулит // Гематология и трансфузиология. 2022. Т.67, №S2. С.255. EDN: YZKTTTS.
6. Feigenbaum D.K., Uldric T.S., Bagg A., Frank D., Wu D., Srkalovic G., Simpson D., Liu A.Y., Menke D., Chandra-kasan S., Lechowicz M.J., Wong R.S.M., Pierson S., Paessler M., Rossi J., Ide M., Ruth J., Croglio M., Suarez A., Krymskaya V., Chadburn A., Colleoni G., Nasta S., Jayanthan R., Nabel C.S., Casper C., Dispensieri A., Fossa A., Kelleher D., Kurzrock R., Voorhees P., Dogan A., Yoshizaki K., van Rhee F., Oksenhendler E., Jaffe E.S., Elenitoba-Johnson K., Lim M.S. International evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease // *Blood.* 2017. Vol.129, Iss.12. P.1646–1657. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-10-746933>
7. Mukherjee S., Martin R., Sande B., Paige J., Fajgenbaum D. Epidemiology and treatment features of idiopathic multicentric Castleman disease in the era of IL-6-targeted therapy // *Blood Adv.* 2022. Vol.6, Iss.2. P.359–367. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004441>
8. Castleman B., Iverson D., Menendez V.P. Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma // *Cancer.* 1956. Vol.9, Iss.4. P.822–830. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(195607/08\)9:4<822:aid-cncr2820090430>3.0.co;2-4](https://doi.org/10.1002/1097-0142(195607/08)9:4<822:aid-cncr2820090430>3.0.co;2-4)
9. van Rhee F., Munshi N.C. Castleman Disease // *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 2018. Vol.32, Iss.1. P. 13–14. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2017.10.001>
10. Madan R., Chen J.H., Trotman-Dickenson B. The spectrum of Castleman's disease: mimics, radiologic pathologic correlation and role of imaging in patient management // *Eur. J. Radiol.* 2012. Vol.81, Iss.1. P.123–131. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2010.06.018>
11. Hill A.J., Tirumani S.H., Rosenthal M.H., Shinagare A.B., Carrasco R.D., Munshi N.C., Ramaiya N.H. Multi-modality imaging and clinical features in Castleman disease: single institute experience in 30 patients // *Br. J. Radiol.* 2015. Vol.88, Iss. 1049. Article number: 20140670. <https://doi.org/10.1259/bjr.20140670>
12. Huang H., Feng R., Li J., Song X., Li S., Xu K., Cao J., Zhang L., Bi Y., Xu Z. Castleman disease-associated diffuse parenchymal lung disease // *Medicine (Baltimore).* 2017. Vol.96, Iss.39. Article number: e8173. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008173>
13. Kligerman S.J., Auerbach A., Franks T.J., Galvin J.R. Castleman Disease of the thorax: clinical, radiologic and pathologic correlation: from the radiologic pathology archives // *Radiographics.* 2016. Vol.36, Iss.5. P.1309–1332. <https://doi.org/10.1148/radiographics.2016160076>
14. Simpson D. Epidemiology of Castleman disease // *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 2018. Vol.32, Iss.1. P.1–10. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2017.09.001>
15. Dispensieri A., Fajgenbaum D.C. Overview of Castleman disease // *Blood.* 2020. Vol.135, Iss.16. P.1353–1364. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000931>

## REFERENCES

1. Liu A.Y., Nabel C.S., Finkelman B.S., Ruth J.R., Kurzrock R., van Rhee F., Krymskaya V.P., Kelleher D., Rubenstein A.H., Fajgenbaum D.C. Idiopathic multicentric Castleman's disease: A systematic literature review. *Lancet Haematol.* 2016; 3:163–175. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(16\)00006-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(16)00006-5)
2. Carbone A., Borok M., Damania B., Gloghini A., Polizzotto M.N., Jayanthan R.K., Fajgenbaum D.C., Bower M. Castleman disease. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2021; 7:84. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00317-7>
3. Lang E., van Rhee F. Idiopathic multicentric Castleman disease: An update in diagnosis and treatment advances. *Blood Rev.* 2024; 64:101161. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2023.101161>
4. Васильев В.И., Пальшина С.Г., Павловская А.И., Кокосадзе Н.В., Чальцев Б.Д., Шорникова Л.А. [Idiopathic multicentric Castleman's disease]. *Terapevticheskiy arkhiv* 2020; 92(5):78–84 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.05.000440>

5. Mihajlov A.M., Bessmel'cev S.S., Semenova N.Ju., Hmel'nickaja N.M., Odin V.I., Poljakov A.S. [Idiopathic, HIV and herpes virus-8-negative Castleman's Disease as an autoimmune productive vasculitis]. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian journal of hematology and transfusiology* 2022; 67(S2):255 (in Russian).
6. Feigenbaum D.K., Uldric T.S., Bagg A., Frank D., Wu D., Srkalovic G., Simpson D., Liu A.Y., Menke D., Chandra-kasan S., Lechowicz M.J., Wong R.S.M., Pierson S., Paessler M., Rossi J., Ide M., Ruth J., Croglio M., Suarez A., Krymskaya V., Chadburn A., Colleoni G., Nasta S., Jayanthan R., Nabel C.S., Casper C., Dispenzieri A., Fossa A., Kelleher D., Kurzrock R., Voorhees P., Dogan A., Yoshizaki K., van Rhee F., Oksenhendler E., Jaffe E.S., Elenitoba-Johnson K., Lim M.S. International evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood* 2017; 129(12): 1646–1657. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-10-746933>
7. Mukherjee S., Martin R., Sande B., Paige J., Fajgenbaum D. Epidemiology and treatment features of idiopathic multicentric Castleman disease in the era of IL-6-targeted therapy. *Blood Adv.* 2022; 6(2):359–367. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004441>
8. Castleman B., Iverson D., Menendez V.P. Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 1956; 9(4):822–830. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(195607/08\)9:4<822::aid-cncr2820090430>3.0.co;2-4](https://doi.org/10.1002/1097-0142(195607/08)9:4<822::aid-cncr2820090430>3.0.co;2-4)
9. van Rhee F., Munshi N.C. Castleman Disease // *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 2018; 32(1):13–14. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2017.10.001>
10. Madan R., Chen J.H., Trotman-Dickenson B. The spectrum of Castleman's disease: mimics, radiologic pathologic correlation and role of imaging in patient management. *Eur. J. Radiol.* 2012; 81(1):123–131. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2010.06.018>
11. Hill A.J., Tirumani S.H., Rosenthal M.H., Shinagare A.B., Carrasco R.D., Munshi N.C., Ramaiya N.H. Multi-modality imaging and clinical features in Castleman disease: single institute experience in 30 patients. *Br. J. Radiol.* 2015; 88(1049):20140670. <https://doi.org/10.1259/bjr.20140670>
12. Huang H., Feng R., Li J., Song X., Li S., Xu K., Cao J., Zhang L., Bi Y., Xu Z. Castleman disease-associated diffuse parenchymal lung disease. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(39): e8173. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008173>
13. Kligerman S.J., Auerbach A., Franks T.J., Galvin J.R. Castleman Disease of the thorax: clinical, radiologic and pathologic correlation: from the radiologic. *Radiographics* 2016; 36(5):1309–1332. <https://doi.org/10.1148/rg.2016160076>
14. Simpson D. Epidemiology of Castleman disease. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 2018; 32(1):1–10. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2017.09.001>
15. Dispenzieri A., Fajgenbaum D.C. Overview of Castleman disease. *Blood*. 2020; 135(16):1353–1364. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000931>

**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

**Елена Александровна Игнатьева**, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: ignatyevalena6618@gmail.com

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

**Author information:**

**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**, 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

**Elena A. Ignat'eva**, Roentgenologist of Department of X-Ray Diagnostics, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: ignatyevalena6618@gmail.com

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

УДК 616.155.392.2:578.834.1]-616.085

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-107-116

## ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19

**В.В.Войцеховский<sup>1</sup>, Т.В.Есенина<sup>2</sup>, К.М.Мишкурова<sup>3</sup>, Е.А.Филатова<sup>2</sup>, Н.А.Федорова<sup>2</sup>, А.А.Синюк<sup>4</sup>, М.В.Саяпина<sup>1</sup>, Д.М.Касумова<sup>1</sup>, И.Ю.Русаловская<sup>1</sup>, А.Р.Рагбарова<sup>1</sup>**

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

<sup>2</sup>*Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница», 675028, г. Благовещенск, ул. Воронкова, 26*

<sup>3</sup>*Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Благовещенская городская клиническая больница», 675000, г. Благовещенск, ул. Больничная 32*

<sup>4</sup>*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22*

**РЕЗЮМЕ.** Цель. Изложить собственный опыт терапии пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) в период пандемии COVID-19. **Материал и методы.** В 1-ю группу были включены 20 пациентов, получавших терапию по протоколам FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб) – 15 человек и RB (ритуксимаб и бендамустин) – 5 человек. Во 2-ю группу вошли 10 пациентов, получавших ибрутиниб в дозе 420 мг/сутки, постоянный прием. **Результаты.** В обеих группах больных ХЛЛ отмечены высокая частота заболеваемости пневмонией, ассоциированной с COVID-19 (90 и 80% соответственно для групп 1 и 2, p=0,06), и тяжелое течение пневмонии (84% у больных 1 группы и 66,7% у больных 2 группы, p=0,0052). В то же время ни одному пациенту, получавшему терапию ибрутинибом не потребовалась искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Среди пациентов, получавших терапию с использованием ритуксимаба, ИВЛ потребовалась в 10 случаях. Среди пациентов 1 группы летальность составила – 55,5%. Среди пациентов, получавших терапию ибрутинибом, летальный исход вследствие присоединения пневмонии либо вследствие прогрессирования гемобластоза не зарегистрирован. **Заключение.** Ингибиторы тирозинкиназы Брутона являются наиболее безопасными и эффективными при терапии пациентов с ХЛЛ в период пандемии COVID-19. Это обусловлено иммуномодулирующим действием ибрутиниба; большей вероятностью достижения полного ответа у таких пациентов, по сравнению с пациентами, получающими лечение по протоколам FCR и RB; возможностью проведения терапии в амбулаторных условиях и сведением к минимуму необходимости посещения лечебных учреждений.

*Ключевые слова:* хронический лимфолейкоз, терапия, пандемия COVID-19, пневмония.

## THERAPY FOR PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA DURING THE COVID-19 PANDEMIC

**V.V.Voitsekhovsky<sup>1</sup>, T.V.Yesenina<sup>2</sup>, K.M.Mishkurova<sup>3</sup>, E.A.Filatova<sup>2</sup>, N.A.Fedorova<sup>2</sup>, A.A.Sinyuk<sup>4</sup>, M.V.Sayapina<sup>1</sup>, D.M.Kasumova<sup>1</sup>, I.Yu.Rusalovskaya<sup>1</sup>, A.R.Ragbarova<sup>1</sup>**

### 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: voicheh-67@mail.ru

### Correspondence should be addressed to

Valeriy V. Voitsekhovskiy, MD, PhD, DSc. (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: voicheh-67@mail.ru

### Для цитирования:

Войцеховский В.В., Есенина Т.В., Мишкурова К.М., Филатова Е.А., Федорова Н.А., Синюк А.А., Саяпина М.В., Касумова Д.М., Русаловская И.Ю., Рагбарова А.Р. Терапия пациентов с хроническим лимфолейкозом в период пандемии COVID-19 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.92. С.107–116. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-107-116

### For citation:

Voitsekhovsky V.V., Yesenina T.V., Mishkurova K.M., Filatova E.A., Fedorova N.A., Sinyuk A.A., Sayapina M.V., Kasumova D.M., Rusalovskaya I.Yu., Ragbarova A.R. Therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia during the COVID-19 pandemic. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (92):107–116 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-107-116

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Amur State Medical Academy» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

<sup>2</sup>State Autonomous Healthcare Institution of the Amur Region «Amur Regional Clinical Hospital», 26 Voronkova Str., Blagoveshchensk, 675028, Russian Federation

<sup>3</sup>State Autonomous Healthcare Institution of the Amur Region «Blagoveshchensk City Clinical Hospital», 32 Bol'nichnaya Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

<sup>4</sup>Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

**SUMMARY.** Aim. To present our own experience in treating patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) during the COVID-19 pandemic. **Materials and methods.** The first group included 20 patients receiving therapy according to the FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab) – 15 people and RB (rituximab and bendamustine) – 5 people. The second group consisted of 10 patients receiving ibrutinib at a dose of 420 mg/day continuously. **Results.** Both groups of CLL patients showed a high incidence of COVID-19 associated pneumonia (90 and 80% respectively for groups 1 and 2, p=0.06) and a severe course of pneumonia (84% in patients of group 1 and 66.7% in patients of group 2, p=0.0052). At the same time, none of the patients receiving ibrutinib therapy required mechanical ventilation. Among the patients receiving rituximab therapy, mechanical ventilation was required in 10 cases. Among the patients in group 1, the mortality rate was 55.5%. Among the patients receiving ibrutinib therapy, no deaths due to pneumonia or progression of hematoblastosis were registered. **Conclusion.** Bruton's tyrosine kinase inhibitors are the safest and most effective in treating patients with CLL during the COVID-19 pandemic. This is due to the immunomodulatory action of ibrutinib; a higher likelihood of achieving a complete response compared to patients receiving FCR and RB protocols; the possibility of outpatient treatment and minimizing the need to visit medical facilities.

**Key words:** chronic lymphocytic leukemia, therapy, COVID-19 pandemic, pneumonia.

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – это лимфопролиферативное заболевание, представленное клоном клеток с фенотипом зрелых В-лимфоцитов. Болезнь характеризуется накоплением опухолевой популяции лимфоцитов преимущественно в крови, костном мозге, лимфатических узлах, печени и селезенке [1]. Цели терапии ХЛЛ определяются выраженностью опухолевой прогрессии, возрастом и наличием коморбидности [2]. Около 30% больных имеют медленно прогрессирующее течение ХЛЛ и нуждаются только в наблюдении до появления признаков прогрессии [2]. Показаниями к цитостатическому лечению являются: стадия С по J.L. Binet и соавторов [3]; симптомы интоксикации; нарастающая анемия и/или тромбоцитопения, обусловленная инфильтрацией костного мозга; атоиммунная анемия и/или тромбоцитопения, резистентная к преднизолону; большие размеры селезенки (6 см и более, ниже края реберной дуги); массивная и/или нарастающая лимфаденопатия; время удвоения числа лимфоцитов менее 6 мес.; экстранодальное поражение [2].

Цитостатическое лечение ХЛЛ в 21 столетии претерпело значительные изменения. Появление антиметаболита из группы антагонистов пуринов – флударабина и моноклонального анти-CD20 антитела – ритуксимаба позволило добиваться длительной полной ремиссии заболевания, что было не возможно в 20 столетии, когда использовались в основном циклофосфамид и хлорамбуцил [4]. С 2005 г. комбинация трех препаратов флударабин, циклофосфамид и ритуксимаб (FCR) является первой линией терапии больных ХЛЛ, нуждающихся в лечении, предусматривающих 4-8 циклов в качестве индукции ремиссии. Медиана общей выживаемости (Ме ОВ) у пациентов без факторов вы-

сокого цитогенетического риска – 10,5 лет [5]. Однако оба препарата имеют свои побочные действия, ограничивающие их применение у пожилых людей с коморбидной патологией, которыми является большинство больных ХЛЛ [6, 7]. Особенно серьезным осложнением является гематологическая токсичность флударабина (тромбоцитопения, нейтропения), из-за чего часто приходится редуцировать его дозу или удлинять интервалы между циклами [6, 7]. Поэтому в реальной клинической практике лечение приходится проводить в условиях дневного или круглосуточного стационара, что не очень хорошо для больных ХЛЛ с выраженным иммунодефицитом, т.к. есть высокая вероятность присоединения внутрибольничной инфекции [6, 7]. Кроме того, к протоколу FCR оказываются нечувствительными (первичная и вторичная резистентность) пациенты с высоким цитогенетическим риском, наличием делеции 17p хромосомы (del17p) (Ме ОВ – 2,6 лет), мутацией белка TP53 (Ме ОВ – 4,8 лет), делеции 11 q хромосомы (del11q) (Ме ОВ – 6 лет), немутированного статуса свободных тяжелых цепей иммуноглобулинов (IGHV) (Ме ОВ – 6,4 г.) [5]. Использование комбинации ритуксимаба и бендамустина (RB) позволило избежать гематологической токсичности, характерной для флударабина, но не увеличить продолжительность жизни пациентов с наличием неблагоприятных цитогенетических маркеров [8, 9].

Появление новых препаратов для лечения ХЛЛ – ингибиторов тирозинкиназы Брутона (ИТКБ) – ибрутиниба, акалабрутиниба, занубрутиниба и селективного ингибитора антиапоптозного белка В-клеточной лимфомы (BCL-2) венетоклакса позволило достичь стойкой ремиссии и у этой группы больных [4, 10-12].

В настоящее время, согласно международным и национальным рекомендациям, у пациентов в возрасте моложе 65 лет при отсутствии неблагоприятных цитогенетических маркеров и высокой коморбидности в первой линии рекомендовано лечение по протоколам FCR и RB. При наличии del17p, TP53, del11q, немутированного статуса IGHV, у пациентов в возрасте старше 65 лет с высокой коморбидностью показана терапия ИТКБ или венетоклаксом [2, 4, 10]. В рецидиве ХЛЛ у всех применяются ИТКБ или венетоклакс, в монотерапии или в различных комбинациях. Преимущество назначения ИТКБ – возможность его применения амбулаторно. Главным недостатком является высокая стоимость ИТКБ и венетоклакса, отсутствие обоих препаратов в федеральном списке обеспечения, что затрудняет их применение в дотационных регионах.

Оппортунистические инфекции остаются главной причиной осложнений у пациентов с ХЛЛ, что обусловлено выраженным вторичным иммунодефицитом при этом заболевании [12, 13]. Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 поставила гематологов в новые условия – с решением задачи по новой тактике ведения онкогематологических больных в условиях пандемии. Вследствие выраженного иммунодефицита, пациенты с ХЛЛ оказались больше подвержены инфицированию COVID-19 и ассоциированной с ней пневмонией. Неблагоприятными прогностическими факторами течения коронавирусной инфекции при ХЛЛ являются: возраст старше 73 лет, высокая коморбидность, стадия С по J.L. Binet и соавторам, рецидив/прогрессия заболевания, наличие в анамнезе одной и более линий иммунохимиотерапии, усугубляющей иммунодефицит [14]. В период пандемии COVID-19 лечение ХЛЛ начинают, ориентируясь на международные критерии. При необходимости назначения терапии предпочтение следует отдавать лечению, которое может быть проведено в амбулаторных условиях, требует более редких визитов в клинику и меньшее количество лабораторных обследований (с целью снижения контактов с возможной инфекцией) [14, 15]. Комбинированная терапия с моноклональными антителами вызывает значительную лимфодеплазию, в связи с чем, рекомендуется воздержаться от их применения в период пандемии [14, 15]. У больных ХЛЛ в период пандемии COVID-19 оптимальным малотоксичным является лечение ИТКБ [14, 15].

Следует отметить, что кроме положительного противоопухолевого ответа, ибрутиниб и акалабрутиниб вызывают изменения гуморального и клеточного иммунитета, приводящие к частичному восстановлению всех звеньев иммунитета и снижению риска инфекций [14, 15]. Существует гипотеза, что ИТКБ снижают тяжесть течения COVID-19 за счет блокады активации макрофагов [15]. Если пациент постоянно принимает ИТКБ и прекращает прием во время инфекции, прогрессия ХЛЛ может сопровождаться высвобождением

цитокинов [15]. В ряде исследований было показано, что у пациентов, которым был отменен ИТКБ, развивалась тяжелая дыхательная недостаточность и летальный исход, в то же время, пациенты продолжавшие лечение ИТКБ, имели меньшее время пребывания в условиях стационара, минимальные потребности в кислороде и исход был благоприятным [15, 16].

Цель исследования: изложить собственный опыт терапии пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) в период пандемии COVID-19.

### Материалы и методы исследования

Проведено ретроспективное исследование с анализом амбулаторных карт и историй болезни пациентов с ХЛЛ при осложнении пневмонией, ассоциированной с инфекцией COVID-19, находившихся на лечении в гематологическом отделении Амурской областной клинической больницы и инфекционном госпитале на базе городской клинической больницы г. Благовещенска в 2020-2022 гг. 30 пациентов были разделены на две группы. В 1-ю группу были включены 20 пациентов, получавших терапию по протоколам FCR (15 чел.), RB (5 чел.); из них 15 – первичных больных, 5 – с рецидивами. Во 2-ю группу вошло 10 больных получавших монотерапию ибрутинибом в дозе 420 мг/сутки, у 6 из них был первый рецидив, у 4 – второй. Распределение больных по возрастному и половому составу, стадиям ХЛЛ (классификация J. Binet et al., 1981) представлено в таблице 1.

Определение наличия генетического материала (РНК) вируса SARS-CoV-2 в мазке со слизистой носо- и ротовоглотки проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Во всех случаях пневмония, ассоциированная с SARS-CoV-2, была подтверждена методом компьютерной томографии (КТ).

Процедура статистической обработки проводилась с помощью прикладного пакета программ STATISTICA 10.0. Для сравнения качественных признаков использовался двусторонний точный критерий Фишера и  $\chi^2$ . Критический уровень значимости ( $p$ ) менее 0,05.

### Результаты исследования и их обсуждение

В первой группе 15 пациентам терапия FCR проводилась первично. Выполнено от одного до шести циклов по данному протоколу. Пять человек в связи с рецидивом были переведены на терапию по протоколу RB. На момент инфицирования SARS-CoV-2 полную ремиссию заболевания удалось добиться у 6 пациентов, частичную ремиссию – у 9, отсутствие эффекта – у пяти человек. В этой группе пневмонию, ассоциированную с COVID-19, перенесли 18 чел. (90%), из них – тринадцать однократно, у троих зарегистрировано 2 случая пневмонии и у двух – 3 случая. Итого, у 18 пациентов первой группы зарегистрировано 25 случаев пневмонии, ассоциированной с COVID-19.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных хроническим лимфолейкозом, включенных в исследование

Показатель	Больные ХЛЛ			
	1 группа (n=20)		2 группа (n=10)	
	Абс. количество	%	Абс. количество	%
<b>Стадирование по J. Binet et al. (1981)</b>				
A	-	-	-	-
B	12	60	7	70
C	8	40	3	3
<b>Возраст (лет)</b>				
40-49	4	20	2	20
50-59	6	30	4	40
60-69	5	25	4	40
70-79	5	25	-	-
<b>Пол</b>				
мужской	12	60	7	70
женский	8	40	3	30

Примечание: статистически значимых различий между группами не выявлено,  $p>0,05$ .

Во второй группе у всех 10 пациентов зарегистрирован рецидив ХЛЛ. Ранее все получали терапию по протоколу FCR и четверо, со вторым рецидивом, – терапию по RB. У 1 пациента верифицирована del17p, у двух мутация белка TP53, у шести – немуттированный статус IGHV, у одного – del11q. Ибрутиниб всем был назначен в дозе 420 мг непрерывным приемом, до развития непереносимости или рецидива. Длительность приема ибрутиниба на момент присоединения пневмонии: два года и более – 3 пациента, от одного до двух лет – 5, менее года – 2 пациента. Одному больному доза ибрутиниба была снижена до 280 мг в связи с развитием тромбоцитопении и геморрагического синдрома. У остальных серьезных осложнений на препарат не зарегистрировано. Полная ремиссия на момент инфицирования SARS-CoV-2 была достигнута у шести человек, частичная у четырех. Во второй группе пневмонию, ассоциированную с COVID-19, перенесли 8 человек (80%). Пятеро пациентов перенесли пневмонию однократно. Рецидивирующее течение пневмонии, ассоциированной с COVID-19, отмечено у 3 человек (у двух – 2 эпизода, и у одного – 3). И того, у 8 пациентов второй группы зарегистрировано 12 случаев пневмонии, ассоциированной с COVID-19.

Распределение больных ХЛЛ по статусу ECOG (пятибалльная шкала, которая используется для оценки

общего состояния онкологического больного, разработана Eastern Cooperative Oncology Group) [17] на момент начала терапии и при присоединении новой коронавирусной инфекции COVID-19, осложнившейся пневмонией приведено в таблице 2.

У всех больных ХЛЛ инфекция COVID-19 клинически начиналась с проявлений ОРВИ: лихорадка различной выраженности, тяжелая интоксикация, заложенность носа, слабость, реже – головная боль, миалгии, сухой кашель, «отсутствие» вкусовых и обонятельных ощущений. В дальнейшем присоединялась одышка, отмечалось быстрое прогрессирование заболевания: тяжелые явления интоксикации с нарастанием дыхательной недостаточности. Так же, как и у больных COVID-19-ассоциированной пневмонией без гемобластоза преобладало поражение интерстициальной ткани легких, которое плохо визуализировалось с помощью традиционной рентгенографии. Клинически наблюдалась картина выраженной дыхательной недостаточности при минимальных патологических изменениях на традиционных рентгенограммах. Гораздо более информативным методом диагностики являлась КТ органов грудной полости. Изменения при КТ легких клетки диагностировались в 100% случаев у пациентов обеих групп. Преобладали изменения легочной ткани по типу «матового стекла» и субсегментарные зоны консоли-

дации. При крайне тяжелом течении диагностировали билатеральные мультилобальные и субсегментарные зоны консолидации легочной ткани. Клинические, лабораторные и рентгенологические проявления COVID-19-ассоциированной пневмонии при ХЛЛ представлены в таблице 3. В связи с особенностями ге-

мобластоза данные клинического анализа крови в данном исследовании не учитывались. За исключением потребности в ИВЛ ( $p=0,011$ ) и поражения легких при КТ более 75% ( $p=0,011$ ) статистически значимых различий между группами не было выявлено.

Таблица 2

Статус ECOG пациентов с ХЛЛ при присоединении пневмонии, ассоциированной с COVID-19

Статус ECOG	1 группа (n=18)				2 группа (n=8)			
	до начала терапии ХЛЛ		на фоне терапии ХЛЛ, на момент присоединения пневмонии		до начала терапии ХЛЛ		на фоне терапии ХЛЛ, на момент присоединения пневмонии	
	абс. кол-во	%	абс. кол-во	%	абс. кол-во	%	абс. кол-во	%
0	-	-	5	27	-	-	4	50
1	4	22	6	34,5	4	50	4	50
2	10	56	4	22	4	50	-	-
3	2	11	2	11	-	-	-	-
4	2	11	1	5,5	-	-	-	-

В первой группе двустороннее поражение легких было отмечено в 20 случаях (80%), одностороннее – в 5 (20%); тяжелое течение пневмонии – в 21 (84%), средней степени тяжести – в четырех случаях (16%). Необходимость в проведении ИВЛ потребовалась 10 пациентам. Летальный исход был констатирован у 10 человек (55,5% от всех перенесших пневмонию в этой группе). Во второй группе двустороннее поражение легких отмечено у 8 больных (66,7%), одностороннее в четырех (33,3%) случаях. Тяжелое течение пневмонии зарегистрировано у 7 больных (59%), средней степени тяжести – в пяти (41%) случаях. Летальные исходы, обусловленные COVID-19-ассоциированной пневмонией, либо прогрессией ХЛЛ в этой группе не были зарегистрированы. Летальный исход не связанный с прогрессированием ХЛЛ и инфекцией COVID-19 был зарегистрирован у 1 пациента и связан с травмой.

Таким образом, в обеих группах больных ХЛЛ была отмечена и высокая заболеваемость COVID-19-ассоциированной пневмонией – 90 и 80%, соответственно ( $p=0,06$ ), и тяжелое течение пневмонии – 84 и 66,7% ( $p=0,0052$ ). В тоже время ни одному пациенту, получавшему терапию ибрутинибом, не потребовалась ИВЛ. Среди лиц, которые получали терапию с использованием ритуксимаба, ИВЛ проводилась в 10 случаях. Среди пациентов первой группы (терапия по протоколам FCR и RB) летальность составила 55,5%. Среди

больных, находившихся на терапии ибрутинибом, летальный исход при присоединении пневмонии либо вследствие прогрессирования гемобластоза не был зарегистрирован.

Благоприятный исход в группе пациентов получающих терапию ибрутинибом может быть обусловлен следующими факторами:

1. Иммуномодулирующее действие ибрутиниба. В то время как протоколы лечения, содержащие ритуксимаб, наоборот способствуют прогрессированию иммунодефицита.

2. Большая вероятность достижения полного ответа на применяемую терапию у таких пациентов по сравнению с больными, получающими лечение по протоколам FCR и RB.

3. Возможность проведения терапии ибрутинибом в амбулаторных условиях и сведение к минимуму необходимости посещать лечебные учреждения, где возможна концентрация пациентов с вирусной инфекцией. Протоколы, содержащие ритуксимаб, в большинстве случаев проводятся в стационарных условиях, где возможно инфицирование.

4. Более молодой возраст пациентов получавших ибрутиниб – до 70 лет. Возраст старше 73 лет является предиктором неблагоприятного исхода пневмонии ассоциированной с COVID-19. В первой группе летальный исход констатирован у четырех из пяти пациентов в возрастной группе старше 70 лет.

Таблица 3

**Клинические, рентгенологические и лабораторные проявления инфекции COVID-19, ассоциированной с пневмонией при ХЛЛ**

Проявление	Всего пневмоний ассоциированных с COVID-19			
	1 группа n=25		2 группа n=12	
	абс. кол-во	%	абс. кол-во	%
<b>Клинические</b>				
лихорадка	25	100	12	100
слабость	25	100	12	100
миалгии	18	72	8	67
заложенность носа	21	84	10	83
потеря обоняния и / или вкуса	16	64	6	50
головная боль	18	72	10	83
кашель	25	100	12	100
выделение мокроты	11	44	5	42
слизистая	2	8	3	25
серозно-гнойная	8	32	2	17
ржавая	1	4	-	-
одышка	25	100	12	100
хрипцы	9	36	4	33
гипотония	15	60	5	41
тахикардия	25	100	12	100
цианоз	20	80	10	83
ИВЛ	10 p=0,011	40	-	-
<b>Рентгенологические</b>				
КТ1 (поражение четверти легких)	4	16	3	25
КТ 2 (поражение от 25 до 50%)	6	24	5	42
КТ 3 (поражено 50-75%)	5	20	4	33
КТ 4 (поражение легких более 75%)	10 p=0,011	40	-	-
<b>Лабораторные</b>				
Повышение Д-димера (нг/мл )	25	100	12	100
до 1000	2	8	2	17
более 1000	10	40	4	34
более 2000	13	52	6	49
С-реактивный белок мг/л				
менее 100	13	52	7	59
более 100	12	40	5	41
Ферритин (мкг/л)				
более 300	13	52	7	70
более 500	12	48	3	30
Повышение билирубина	13	52	4	34
Повышение креатинина	10	40	2	17

## Заключение

Таким образом, ингибиторы тирозинкиназы Брутона являются наиболее безопасными и эффективными при терапии пациентов с ХЛЛ в период пандемии COVID-19. Это обусловлено иммуномодулирующим действием ибрутиниба; большей вероятностью достижения полного ответа у таких пациентов, по сравнению с пациентами, получающими протоколы FCR и RB; возможностью проведения терапии в амбулаторных условиях и сведением к минимуму необходимость посещать лечебные учреждение, где возможна концентрация пациентов с вирусной инфекцией.

## 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. Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Сорокина Т.В. Диагностика и лечение хронического лимфолейкоза // Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови / под. ред. В.Г.Савченко. М.: НМИЦГ, 2018. С.323–359.
2. Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов. Клинические рекомендации. URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/06/hronicheskij-limfocitarnyj-lejkoz.pdf>
3. Binnet J.L., Auquer A., Dighiero G.H., Chastang S., Piguet H., Goasguen J., Vaugier G., Potron G., Colona P., Oberling F., Thomas M.J., Tchernia G., Jacquillat C., Boivin P., Lesty C., Duault M.T., Monconduit M., Belabbes S., Gremy F. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from multivariable survival analysis // Cancer. 1981. Vol.48, Iss.1. P.198–206. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19810701\)48:1<198::aid-CNCR2820480131>3.0.co;2-v](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19810701)48:1<198::aid-CNCR2820480131>3.0.co;2-v)
4. Хронический лимфолейкоз. Современная диагностика и лечение / под ред. Е.А.Никитина, В.В.Птушкина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 480 с.
5. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data // Lancet Oncol. 2016. Vol.17, Iss.6. P.779–790. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30029-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30029-8)
6. Войцеховский В.В., Есенина Т.В., Филатова Е.А., Мишкурова К.М., Федорова Н.А., Ярославцева А.В. Проблема коморбидности при лечении больных хроническим лимфолейкозом // Дальневосточный медицинский журнал. 2017. №3. С.18–22. EDN: ZIGBJP.
7. Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г., Поддубная И.В., Юдин А.А., Дмитриева Е.А. Значение коморбидности для больных хроническим лимфолейкозом // Кардиология. 2018. Т.58. №10S. С.51–60. <https://doi.org/10.18087/cardio.2568>
8. Сёмочкин С.В., Аршанская Е.Г., Захаров О.Д., Котельникова А.Н., Куликова С.С., Ованесова Е.В., Кочкирева Ю.Б., Иванова В.Л. Комбинация бендамустина и ритуксимаба в терапии рецидивирующего и рефрактерного хронического лимфолейкоза: результаты ретроспективного исследования // Онкогематология. 2015. №1. С.16–23. EDN: TXNEIH.
9. Eichhorst B., Fink A., Busch R., Lange E., Köppler H., Kiehl M., Söklér M., Schlag R., Vehling-Kaiser U., Köchling G., Plöger C., Gregor M., Plesner T., Trneny M., Fischer K., Döhner H., Kneba M., Wendtner C., Klapper W., Kreuzer K., Stilgenbauer S., Böttcher S., Hallek M. Chemoimmunotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) versus bendamustine and rituximab (BR) in previously untreated and physically fit patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): results of a planned interim analysis of the CLL10 trial, an international, randomized study of the German CLL Study Group (GCLLSG) // Blood. 2013. Vol.122, Iss.21. Article number:526. <https://doi.org/10.1182/blood.V122.21.526.526>
10. Eichhorst B., Robak T., Montserrat E., Ghia P., Niemann C.U., Kater A.P., Gregor M., Cymbalista F., Buske C., Hillmen P., Hallek M., Mey U. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. 2021. Vol.32, Iss.1. P.23–33. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.019>
11. Никитин Е.А. Ибрутиниб в лечении хронического лимфолейкоза // Клиническая онкогематология. 2017. Т.10, №3. С.282–286. EDN: ZFTJQF.
12. Войцеховский В.В., Заболотских Т.В., Григоренко А.А., Филатова Е.А. Бронхолегочные осложнения хронических лейкозов. Благовещенск: ДальГАУ, 2019. 167 с. EDN: VVQBFA.
13. Войцеховский В.В., Григоренко А.А., Ткачева С.И., Каленбет Л.И., Кострова И.В. Нарушение эндобронхиальной микрогемоциркуляции у больных хроническим лимфолейкозом // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2012. Вып.46. С.52–57. EDN: PJFCIP.
14. Кочнева О.Л., Барях Е.А., Мисюрина Е.Н., Желнова Е.И., Яцков К.В., Чуднова Т.С., Поляков Ю.Ю., Макешова А.Б., Мингалимов М.А., Иванова Д.Д., Шимановская Л.Т., Зотина Е.Н., Толстых Т.Н., Гришина Е.Ю., Гаглоева

Д.Э., Якимец В.Н., Конева А.И., Каримова Е.А. Хронический лимфолейкоз в сочетании с COVID-19: особенности течения и факторы неблагоприятного прогноза // Онкогематология. 2023. №18(С). С.64–73. [https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4\(Suppl\)-64-73](https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4(Suppl)-64-73)

15. Ведение пациентов онкогематологического профиля в период пандемии COVID-19 / под ред. И.В.Поддубной. М.: «Эконом-Информ», 2022. 140 с.

16. Thibaud S., Tremblay D., Bhalla S., Zimmerman B., Sigel K., Gabrilove J. Protective role of Bruton tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic lymphocytic leukaemia and COVID-19 // Br. J. Haematol. 2020. Vol.190, Iss.2. e73–e76. <https://doi.org/10.1111/bjh.16863>

17. Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C., Horton J., Davis T.E., McFadden E.T., Carbone P.P. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group // Am. J. Clin. Oncol. 1982. Vol.5, Iss.6. P.649–655.

## REFERENCES

1. Moiseeva T.N., Al-Radi L.S., Sorokina T.V. [Diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia. In: Savchenko V.G., editor. Diagnostic algorithms and protocols for the treatment of diseases of the blood system]. Moscow: NMRCH; 2018: 323–359 (in Russian).
2. [Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocyte lymphoma. Clinical recommendations] (in Russian). Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/06/chronicheskij-limfocitarnyj-lejkoz1.pdf?ysclid=ltv2v7yykp921709434>
3. Binnet J.L., Auquer A., Dighiero G.H., Chastang S., Piguet H., Goasguen J., Vaugier G., Potron G., Colona P., Oberling F., Thomas M.J., Tchernia G., Jacquillat C., Boivin P., Lesty C., Duault M.T., Monconduit M., Belabbes S., Gremy F. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from multivariable survival analysis. *Cancer* 1981; 48(1):198–206. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19810701\)48:1<198::aid-CNCR2820480131>3.0.co;2-v](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19810701)48:1<198::aid-CNCR2820480131>3.0.co;2-v)
4. Nikitina Ye.A., Ptushkina V.V., editors. [Chronic lymphocytic leukemia. Modern diagnostics and treatment]. Moscow: GEOTAR-Media; 2023 (in Russian).
5. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2016; 17(6):779–790. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30029-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30029-8)
6. Voitsekhovsky V.V., Yesenina T.V., Filatova E.A., Mishkurova K.M., Fedorova N.A., Yaroslavtseva A.V. [The problem of comorbidity in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia]. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal = Far Eastern Medical Journal* 2017; 3:18–22 (in Russian).
7. Emelina E.I., Gendlin G.E., Nikitin I.G., Poddubnaia I.V., Udin A.A., Dmitrieva E.A. [Significance of comorbidity for patients with chronic lymphocytic leukemia]. *Kardiologiya = Kardiologiiia* 2018; 58(10S):51–60 (in Russian). <https://doi.org/10.18087/cardio.2568>
8. Sëmochkin S.V., Arshanskaya YE.G., Zakharov O.D., Kotelnikova A.N., Kulikova S.S., Ovanesova YE.V., Kochkareva YU.B., Ivanova V.L. [Combination of bendamustine and rituximab in the treatment of relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a retrospective study]. *Onkogematoziya = Oncohematology* 2015; 1:16–23 (in Russian).
9. Eichhorst B., Fink A., Busch R., Lange E., Köppler H., Kiehl M., Sökler M., Schlag R., Vehling-Kaiser U., Köchling G., Plöger C., Gregor M., Plesner T., Trneny M., Fischer K., Döhner H., Kneba M., Wendtner C., Klapper W., Kreuzer K., Stilgenbauer S., Böttcher S., Hallek M. Chemoimmunotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) versus bendamustine and rituximab (BR) in previously untreated and physically fit patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): results of a planned interim analysis of the CLL10 trial, an international, randomized study of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Blood* 2013; 122(21):526. <https://doi.org/10.1182/blood.V122.21.526.526>
10. Eichhorst B., Robak T., Montserrat E., Ghia P., Niemann C.U., Kater A.P., Gregor M., Cymbalista F., Buske C., Hillmen P., Hallek M., Mey U. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2021; 32(1):23–33. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.019>
11. Nikitin E.A. [Ibrutinib in the treatment of chronic lymphocytic leukemia]. *Klinicheskaya onkogematoziya = Clinical oncohematology* 2017; 10(3):282–286 (in Russian).
12. Voytsekhovskiy V.V., Zabolotskikh T.V., Grigorenko A.A., Filatova Ye.A. [Bronchopulmonary complications of chronic leukemia]. *Blagoveshchensk: Dal'GAU*; 2019 (in Russian).
13. Voitsekhovsky V.V., Grigorenko A.A., Tkacheva S.I., Kalenbet L.I., Kostrova I.V. [Endobronchial microhemocirculation features in the patients with chronic lymphocytic leukemia]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2012; 46:52–57 (in Russian).
14. Kochneva O.L., Baryakh E.A., Misurina E.N., Zhelnova E.I., Yatskov K.V., Chudnova T.S., Polyakov Yu.Yu., Makshova A.B., Mingalimov M.A., Ivanova D.D., Shimanovskaya L.T., Zotina E.N., Tolstykh T.N., Grishina E.Yu., Gagloeva D.E., Yakimets V.N., Koneva A.I., Karimova E.A. [Chronic lymphocytic leukemia in combination with covid-19: clinical features and unfavorable prognosis factors]. *Onkogematoziya = Oncohematology* 2023; 18(S):64–73 (in Russian).

sian). [https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4\(Suppl\)-64-73](https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4(Suppl)-64-73)

15. Poddubnaya I.V., editor. [Management of oncohematologic patients during the COVID-19 pandemic]. Moscow: «Econom-Inform»; 2022 (in Russian).

16. Thibaud S., Tremblay D., Bhalla S., Zimmerman B., Sigel K., Gabrilove J. Protective role of bruton tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic lymphocytic leukaemia and COVID-19. Br. J. Haematol. 2020; 190(2):e73–e76. <https://doi.org/10.1111/bjh.16863>

17. Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C., Horton J., Davis T.E., McFadden E.T., Carbone P.P. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am. J. Clin. Oncol. 1982; 5(6):649–655.

---

**Информация об авторах:**

**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

**Татьяна Владимировна Есенина**, зав. гематологическим отделением, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: gematology@bk.ru

**Кристина Михайловна Мишкурова**, врач-гематолог, зав. отделением платных услуг, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Благовещенская городская клиническая больница»; e-mail: mishkurova555@gmail.com

**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

**Наталья Анатольевна Федорова**, врач-гематолог, гематологическое отделение Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: natalia\_fedorova04@mail.ru

**Анастасия Андреевна Синюк**, канд. мед. наук, зав. клинико-диагностической лабораторией, младший научный сотрудник лаборатории молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: amur.asua@gmail.com

**Мария Владиславовна Саяпина**, студентка 6 курса, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: khudoleeva.07@mail.ru

**Диана Мухтаровна Касумова**, студентка 6 курса, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: donyakas27@gmail.com

**Ирина Юрьевна Русловская**, студентка 6 курса, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: bloom\_301@mail.ru

**Author information:**

**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

**Tatiana V. Esenina**, MD, Head of Department of Hematology, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: gematology@bk.ru

**Kristina M. Mishkurova**, Hematologist, Head Department of Paid Services, State Autonomous Healthcare Institution of the Amur Region «Bla-goveshchensk City Clinical Hospital»; e-mail: mishkurova555@gmail.com

**Ekaterina A. Filatova**, PhD (Med.), Hematologist of Department of Hematology, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: ekaterina.gladun.86@mail.ru

**Natalia A. Fedorova**, MD, Hematologist of Department of Hematology, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: natalia\_fedorova04@mail.ru

**Anastasia A. Sinyuk**, PhD (Med.), Head Clinical Diagnostic Laboratory, Junior Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: amur.asua@gmail.com

**Maria V. Sayapina**, 6<sup>th</sup> year student, Amur State Medical Academy; e-mail: khudoleeva.07@mail.ru

**Diana M. Kasumova**, 6<sup>th</sup> year student, Amur State Medical Academy; e-mail: donyakas27@gmail.com

**Irina Yu. Rusalovskaya**, 6<sup>th</sup> year student, Amur State Medical Academy; e-mail: bloom\_301@mail.ru

**Анастасия Равильевна Рагбарова**, студентка 6 курса, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: ragbarovaa@mail.ru

*Поступила 02.04.2024  
Принята к печати 13.05.2024*

**Anastasia R. Ragbarova**, 6<sup>th</sup> year student, Amur State Medical Academy;  
e-mail: ragbarovaa@mail.ru

*Received April 02, 2024  
Accepted May 13, 2024*

---

УДК 574.2:57.04:575.174.015.3]:618.2(571.6)

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-117-133

## АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ГЕНОВ СИСТЕМЫ ДЕТОКСИКАЦИИ (*GSTM1*, *GSTT1*) С УЧЕТОМ ЭТНИЧЕСКОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ И ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ РЕГИОНА ПРОЖИВАНИЯ

С.В.Супрун<sup>1</sup>, О.С.Кудряшова<sup>1</sup>, Е.Н.Супрун<sup>1,2</sup>, Е.Б.Наговицына<sup>1</sup>, Г.П.Евсеева<sup>1</sup>, О.А.Лебедько<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет», 680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35

**РЕЗЮМЕ.** Гены суперсемейства глутатион-S-трансфераз (*GSTM1*, *GSTT1*) кодируют ферменты системы 2 фазы детоксикации, их мутации повышают чувствительность организма к воздействию повреждающих факторов и развитию различных заболеваний. Цель работы: представить эколого-этнические особенности распределения полиморфных вариантов данных генов на основе анализа отечественной и зарубежной литературы. В статье описаны функциональные эффекты генетических полиморфизмов, показана различная частота встречаемости полиморфных вариантов генов *GSTM1* и *GSTT1* в зависимости от расовой принадлежности в России и мире. Особое внимание удалено особенностям распространенности полиморфизмов генов детоксикации у коренного и пришлого населения Приамурья. На основании проведенного анализа данных литературы сделан вывод о важности учета этнической принадлежности, условий проживания и состояния генов «предрасположенности» для разработки персонифицированного подхода к прогнозированию, профилактике и лечению.

*Ключевые слова:* гены системы детоксикации, *GSTM1*, *GSTT1*, коренное, пришлое население, расы.

## ANALYSIS OF THE PREVALENCE OF DETOXIFICATION SYSTEM GENES (*GSTM1*, *GSTT1*) WITH REGARD TO ETHNICITY AND ENVIRONMENTAL CHARACTERISTICS OF THE REGION OF RESIDENCE

S.V.Suprun, O.S.Kudryashova, E.N.Suprun, G.P.Evseeva, O.A.Lebed'ko

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

**SUMMARY.** Glutathione S-transferase superfamily genes (*GSTM1*, *GSTT1*) encode phase II detoxification system enzymes; their mutations increase the sensitivity of the organism to the impact of damaging factors and the development of various diseases. Objective: to present the ecological and ethnic features of the distribution of polymorphic variants of these genes based on the analysis of domestic and foreign literature. The article describes the functional effects of genetic polymorphisms and shows the different frequency of polymorphic variants of *GSTM1* and *GSTT1* genes depending on race in Russia and the world. Special attention is given to the prevalence features of detoxification gene polymorphisms

### Контактная информация

Степания Викторовна Супрун, д-р мед. наук, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, 680022, Россия, г. Хабаровск, ул. Воронежская 49, корп. 1. E-mail: evg-suprun@yandex.ru

### Correspondence should be addressed to

Stefania V. Suprun, MD, PhD, DSc (Med.), Main Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection, 49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation. E-mail: evg-suprun@yandex.ru

### Для цитирования:

Супрун С.В., Кудряшова О.С., Супрун Е.Н., Наговицына Е.Б., Евсеева Г.П., Лебедько О.А. Анализ распространенности генов системы детоксикации (*GSTM1*, *GSTT1*) с учетом этнической принадлежности и экологических особенностей региона проживания // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.92. С.117–133. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-117-133

### For citation:

Suprun S.V., Kudryashova O.S., Suprun E.N., Evseeva G.P., Lebed'ko O.A. Analysis of the prevalence of detoxification system genes (*GSTM1*, *GSTT1*) with regard to ethnicity and environmental characteristics of the region of residence. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (92):117–133 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-117-133

among the indigenous and migrant populations of the Amur region. Based on the literature data analysis, the conclusion is made about the importance of considering ethnic background, living conditions, and the state of "predisposition" genes for developing a personalized approach to prediction, prevention, and treatment.

*Key words:* detoxification system genes, GSTT1, GSTM1, indigenous population, migrant population, races.

Группа «генов предрасположенности», включающая гены системы детоксикации, является предикторами многих мультифакториальных заболеваний и патологических состояний, в связи с чем, пользуется особым вниманием современных исследователей. К настоящему времени из этой группы наиболее изучены гены системы глутатион-S-трансфераз (GSTs) – II фазы детоксикации. Помимо глутатион-опосредованной биотрансформации ксенобиотиков ферменты суперсемейства GSTs участвуют в метаболизме эндогенных веществ (стериоидов, простагладинов), а также в антиоксидантной защите клетки, регулируя и обезвреживая продукты перекисного окисления липидов и свободнорадикального окисления. Основные гены из этой группы: *GSTM1* (глутатионтрансфераза класса  $\mu$ -1), *GSTT1* (глутатионтрансфераза класса 0-1). Как и большинство генов человека, они обладают значительной генетической вариабельностью первичной молекулярной структуры, что определяет существование ферментов с измененной аминокислотной последовательностью, приводящей либо к полной потере их функциональной активности, либо вовсе к отсутствию соответствующего энзима [1–4]. Полиморфизмы генов семейства глутатион-S-трансфераз совместимы с жизнью, но при сочетании с повреждающим воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды (техногенное загрязнение, инфекции, курение и др.) способствует клиническим проявлениям того или иного мультифакторного заболевания [5–14].

Цель данного исследования: представить эколого-этнические особенности распределения полиморфных вариантов генов II фазы детоксикации на основе анализа отечественной и зарубежной литературы.

Нами проведен поиск отечественной и зарубежной литературы в базах данных и поисковых системах: PubMed/MedLine, ResearchGate и eLibrary. Поиск был основан на ключевых словах и понятиях: гены системы детоксикации, *GSTT1*, *GSTM1*, коренное и пришлое население, расы. В работах, нацеленных на поиск ассоциаций делекционных полиморфизмов *GSTs*-генов с риском развития того или иного патологического состояния/заболевания, к анализу принимались данные групп контроля (условно здоровые). Для выбора актуальной информации и проведения сравнительной характеристики результатов тщательно проработаны 125 найденных статей с различными подходами к группировке пациентов и оценке данных. В нашем обзоре обобщены сведения 67 работ авторов, изучавших и располагающих данными по распространенности полиморфизмов генов системы детоксикации (*GSTM1*, *GSTT1*) у населения, проживающего в различных эко-

логических районах и странах, различных этнических групп и популяций.

### Функциональные эффекты генетических полиморфизмов

Полиморфизмы генов II фазы биотрансформации обусловлены наличием двух аллелей: активного (1+) и нулевого (0-/del). Мутация заключается в делеции гена. Нулевой аллель (*GSTM10/GSTM1-/delGSTM1*, *GSTT10/GSTT1-/delGSTT1* – варианты этих генов) является результатом протяженной делеции, при которой не продуцируются соответствующие ферменты (глутатионтрансферазы), что снижает эффективность детоксикации ряда вредных метаболитов [9]. Такие нарушения приводят к значительному повышению восприимчивости организма к повреждающему действию канцерогенов, токсинов, некоторых лекарственных препаратов и других экзо- и эндогенных веществ с последующим формированием патологических состояний различных органов и систем организма, в том числе акушерской направленности [3, 9–12, 15–17]. В настоящее время активно изучается роль полиморфных аллелей генов *GSTM1* и *GSTT1* в развитии онкологических заболеваний, различной соматической патологии, нарушений репродуктивной системы, в том числе при бесплодии (мужском и женском), осложнениях беременности и постнатального периода, а также для решения вопроса эволюционно-исторического происхождения и развития популяций человека, степени их родства [2, 3, 6, 15–24].

В данной работе мы используем следующие варианты генов *GSTM1* и *GSTT1*: функциональный генотип (*GSTM1+/GSTT1+*), 2 варианта низкофункционального генотипа (*GSTM1-/GSTT1+*, *GSTT1-/GSTM1+*) и сочетанный функционально неполноценный делеционный полиморфизм (генотип *GSTM1-/GSTT1-*), так называемый нулевой аллель. В одних случаях, используемая методика генотипирования позволяла находить гомозиготные варианты генотипов по делециям, в других – использованный метод не дифференцировал гомозиготные по нормальному аллелю и гетерозиготные варианты (в результате чего гомозиготные и гетерозиготные генотипы учитывались вместе [6], однако ряд авторов оценивал выявленные генотипы в отдельности [25, 26]).

### Популяционно-этнические своеобразия генов системы детоксикации

В анализируемых нами работах, изучающих систему генов глутатион-S-трансфераз, преследовались различные цели. Одни исследования были посвящены непосредственно изучению межэтнических различий

по распределению частот полиморфных аллелей генов второй фазы детоксикации среди коренного и пришлого населения, проживающего на территории одного или нескольких соседних регионов [6, 24, 27–34]. Другие пытались установить связь экологически неблагоприятной обстановки в регионе проживания с частотой встречаемости делеционного полиморфизма генов *GSTM1* и *GSTT1*, сопоставляя показатели населения в условно экологически благоприятном районе с населением, ареал обитания которого подвергся воздействию тех или иных аварийно-химически опасных веществ или радиации [35]. Ряд авторов представляли данные, не только констатируя частоту встречаемости полиморфизмов генов системы детоксикации при различной патологии, но и учитывая регион проживания, возрастной период, в том числе детский, и взаимосвязь с другими показателями, характеризующими данные состояния [36–49].

Однако, количество популяционных исследований по изучению этнических особенностей распространения полиморфных вариантов генов суперсемейства глутатион-S-трансфераз (*GSTM1*, *GSTT1*) на сегодняшний день недостаточно, остается много вопросов, ответы на которые были бы научно доказательны и имели практическую значимость. Научно-практический интерес заключается в комплексном анализе полученных результатов, имеющих разнонаправленный характер.

Современные источники свидетельствуют, что полиморфизм «генов предрасположенности» имеет выраженную этническую специфичность [27–29, 40, 26, 50–53]. Согласно литературным данным делеционный полиморфизм *GSTM1* наиболее распространен среди всего населения в целом и отличается частотой распределения в популяциях в различных этнических группах [54]. Представляет интерес и тот факт, что наличие функционально неполноценных вариантов «генов предрасположенности» обусловлены эволюцией человека, долгим процессом его адаптации к меняющимся климатоэкологическим условиям, что, по мнению ученых, обеспечило выживание популяций, наиболее крупными из которых являются расы [55].

Процесс расообразования у человека занимал умы ученых с древних времен. В академических источниках отечественных авторов [56, 57] представлены некоторые исторические данные, начиная с древних египтян середины II тысячелетия до н. э., выделявших 4 типа рас по цвету кожи и, учитывая ареал расселения, названные «черные» (южные народы), «желтые» (народы Востока), «белые» (народы Севера) и «красные» (египтяне). В дальнейшем предложен ряд разнообразных классификаций, в том числе по количеству типов рас, в зависимости от критериев, которые закладывали исследователи в принцип их формирования. Первая научная классификация рас была предложена Франсуа Бернье (1684), который разделил человечество на четыре расы. Позже Карл Линней выделил африканскую, азиатскую, американскую и европейскую популяцию,

а в 1775 году, по мнению Блуменбаха следовало считать 5 наиболее распространенных рас человека. Более чем через 100 лет в 1902 году И. Деникер опубликовал классификацию, которая считается основополагающей для очень многих последующих. В нашей стране наиболее известны три классификации: Г.Ф. Дебец (1958), Я.Я. Рогинский и М.Г. Левин (1978), В.В. Бунак (1980), вторая из которых пользуется наибольшей популярностью. Авторы выделяют три основные группы («большие» расы), основываясь на территории их проживания: экваториальная (австрало-негроидная), евразийская (европеоидная), азиатско-американская (монголоидная) и шесть переходных между ними рас. «Большие» расы, в свою очередь, подразделяются на «малые» [56, 57]. Важным признаком при выделении такой группировки является наличие единого ареала их распространения или происхождения, общие фенотипические признаки. Несмотря на то, что в XXI веке нет общепринятой классификации рас, а в последние годы даже само понятие подвергается сомнению, мы, опираясь на многовековой опыт антропологии, сохраняем три основных типа: европеоидный, монголоидный и негроидный. Европеоидная раса самая большая по численности и хорошо изученная группа составляет 2/3 общей численности населения Земли и распространена практически повсеместно. К монголоидной расе относится коренное население Центральной и Восточной Азии, Индонезии, Сибири, Америки [56].

Этнический состав населения Восточной Азии, Сибири и Дальнего Востока характеризуется своей неоднородностью. Ученые выделяют несколько антропологических типов. По мнению исследователей, формированию этнической общности на данных территориях предшествовали длительные и сложные исторические процессы взаимоотношения соседствующих популяций (в т.ч. китайских, корейских, японских, маньчжурских), изолированность одних малочисленных групп и кочевой образ жизни других. Одновременно происходило создание смешанных (промежуточных) рас вследствие неизбежных процессов метисации в «контактных» зонах с европеоидами [56, 58]. В результате, среди народов Средней и Восточной Сибири наиболее выражен монголоидный тип. Отмечается ослабление монголоидных черт народов к западу от Енисея, но к востоку от него примесь «немонголоидных» типов вновь увеличивается на Тихookeанском побережье континента [58].

Коренные жители Российской Федерации объединены в особую группу «малых народов Севера», в состав которой входят 26 народностей и этнических групп, отличающихся от других своей малочисленностью и особенностями уклада жизни [59].

Индивидуумы, принадлежащие к определенной расе, имеют общие конституционально-морфологические характеристики, схожий набор генов, что в свою очередь определяет не только расовые особенности адаптационных механизмов к климатогеографическим

особенностям региона проживания, но и особенности функционирования ферментных систем и метаболизма, химического состава крови, микро- и макронутриентного (элементного) статуса. Благодаря достижениям современной генетики и бурному развитию ее отраслей (молекулярной, экологической, эволюционной генетике, эпигенетике и т.д.) ученые имеют возможность на молекулярно-генетическом уровне объяснить этнические особенности адаптивного процесса и его нарушений, особенности функционирова-

ния и регуляции различных систем организма [60].

### **Распространенность полиморфизмов генов детоксикации в мировом сообществе**

В таблице 1 представлены межэтнические особенности распределения частот нулевого генотипа GSTM1: от 37,7% до 54,0% – среди представителей европеоидов, от 33,0% до 63,0% – среди монголоидов и от 24,0% до 44,0% – в негроидной популяции [22, 30].

**Таблица 1**

#### **Частота встречаемости полиморфизмов генов системы детоксикации (%) в зависимости от этнической принадлежности и региона проживания**

Страны/расы	Полиморфизмы генов детоксикации			Источники
	<i>delGSTM1</i>	<i>delGSTT1</i>	Сочетанный делециональный полиморфизм	
	<i>GSTM1- /GSTT1+</i>	<i>GSTT1- /GSTM1+</i>	<i>GSTM1- /GSTT1-</i>	
Европа (европеоиды)				
Сербия	34,1	15,9	1,6	Grubisa I. et al 2018 [13]
Италия (Северная)	34,9	7,9	-	Bigatti M.P. et al 2007 [61]
Италия (Рим)	50,0	35,0	-	Polimanti R. et al 2012 [46]
Испания	48,0	21,0	10,6	García-González M.A. et al 2012 [39]
Юго-Западная Азия (европеоиды)				
Иран	37,7	31,8	-	Saadat M. et al 2001 [30]
Турция	54,0	20,0	-	Orhan O. et al 2014 [47]
Ливан	52,5	37,6	16,3	Abdel H.S. et al 2011 [28]
Бахрейн	49,7	28,7	14,4	Abdel H.S. et al 2011 [28]
Центральная Азия (монголоиды)				
Казахстан	58,0	67,0	-	Bolegenova N.K. et al 2009 [35]
Восточная Азия (монголоиды)				
Китай	48-60	46-54		Su T. et al 2016 [64]
Китай	51,0	46,0	-	Setiawan V.W. et al 2000 [36]
Монголия	56,0	43,0	-	Uyanga G. et al 2015 [33]
Южная Корея	58,3	53,6	27,4	Han J.H. et al 2015 [37]
Южная Корея	57,0	53,0	-	Hur J. et al 2013 [21]
Южная Корея	55,6	51,3	-	Lee M. et al 2019 [48]
Япония	45,6	49,4	-	Sata F. et al 2003 [20]
Южная Азия				
европеоиды				
Северная Индия	40,6	32,8	-	Kumar A. et al 2012 [62]
Северная Индия	33,6	12,0	10,8	Sharma A. et al 2012 [63]
Северная Индия	37,7	23,8	-	Agrawal S. et al 2009 [45]
негроиды				
Южная Индия	22,4	17,6	-	Vettrisalvi V. et al 2006 [31]
Бангладеш	22,5	26,5	6,0	Akther L. et al 2019 [49]

Африка				
Тунис (европеоиды)	63,4	37,1	21,0	Abdel H.S. et al 2011 [28]
Тунис (негроиды)	34,6	16,6	4,8	Gara S. et al 2010 [65]
Северная Америка				
Мексика (монголоиды)	55,0	65,0	40,0	Ortega V.R.C. et al 2014 [5]
Южная Америка				
Бразилия (европеоиды)	55,4	22,3	9,9	Gattas J.G. et al 2004 [27]
Бразилия (мулаты)	41,4	17,2	5,8	
Бразилия (негроиды)	32,8	26,3	9,5	

Примечание: Группировка государств по регионам в соответствии с Геосхемой мира ООН.

В таблице 1 показано остаточно сильное варьирование этого вида мутаций у европейцев: от минимальных значений в Сербии (34,1%) [13], до максимальных – в Тунисе (63,4%) [28]. Диапазон частоты встречаемости генотипа *GSTM1-/GSTT1+* у европеоидной расы различен в зависимости от материков и конкретного места проживания. Аналогичный уровень делеционального полиморфизма *GSTM1* (48,0-54,0%) наблюдается в южных районах Европы, таких как центральные территории Италии [46], Испании [39] и северной части Юго-Западной Азии: Турции [47], Ливана и Бахрейна [28]. Несколько ниже частота распространенности анализируемого полиморфизма отмечается в северных регионах Италии – 34,9% [61] и Южной Азии – Северной Индии – 33,6-40,6% [45, 62, 63].

При анализе показателей распределения мутации *GSTM10* среди монголоидной расы (преимущественно коренных жителей Азии) прослеживаются свои особенности, выражающиеся в стабильных, достаточно высоких цифрах в диапазоне от 48,0% до 60,0%, как в странах, территориально близких к границам России: Китае [36, 64], Монголии [33], Казахстане [35], так и в более отдаленной, но имеющей общие генетические корни Южной Корее [21, 37, 48]. У коренного населения Северной Америки – мексиканцев, также относящихся к монголоидной расе, *delGSTM1* встречается с частотой 55,0%, что соответствует аналогичным показателям ранее упомянутых стран [5]. На несколько более низком уровне фиксируются показатели данного полиморфизма гена *GSTM1* (45,6%) у населения Японии, что, по всей вероятности, связано с древними корнями австролоидов [20].

В проанализированной нами зарубежной литературе показана частота распространенности нулевого аллеля гена *GSTM1* среди негроидной расы. Популяционные данные представлены населением, проживающим на разных материках. Это касается населения Южной Азии, в частности Индии, южная часть которой состоит из населения, обладающего очень темной кожей, и именно их считают коренным населением Индии и относят к экваториальной (негроидной) расе.

На данной территории *delGSTM1* представлена с одинаково наименьшей частотой: Южная Индия – 22,4%, Бангладеш – 22,5% [31, 49]. На Африканском континенте жители Туниса являются представителями не только европеоидной расы, но и негроидной, у которой выявлены свои особенности распространенности генотипа *GSTM1-/GSTT1+*, составляющей 34,6% [65], что почти в 2 раза ниже европеоидов, проживающих на той же территории [28]. Идентичные результаты получил Gattas J.G. и соавторы (2004) в своих популяционных исследованиях у жителей Южной Америки (Бразилии) – 32,8%, при сравнительной характеристике с мулатами (41,4%) и европеоидами (55,4%) [27]. Эти же авторы сообщают, что их данные аналогичны другим исследованиям, описывающим частоту нулевого генотипа *GSTM1* в других африканских популяциях. К сожалению, мы вынуждены констатировать, что на сегодняшний день имеется относительно мало сведений о мутантных аллелях генов детоксикации у представителей негроидной расы.

Нами проведен анализ литературных источников зарубежных авторов по оценке частоты встречаемости полиморфизма гена второй фазы системы детоксикации – *GSTT1*. Минимальная частота делеционального генотипа *GSTT1-/GSTM1+* выявлена среди европеоидного населения Северной Италии [61], максимальные проценты (37,6%) получены у представителей Ливана [28], проживающих как в европейской, так и азиатской частях страны. Остальные анализируемые группы европеоидов, проживающие в Европе (Сербия, центральная часть Италии, Испания) [13, 39, 46], в Юго-Западной (Иран [30], Турция [47], Бахрейн [28]) и Южной Азии (Северная Индия [45, 62, 63]), на Африканском [28] и Южноамериканском [27] континентах, входят в этот диапазон частоты распространения мутации.

Особенностью распространения для монголоидной расы, представленной преимущественно жителями Восточной Азии, является высокий процент мутантного варианта *GSTT1*, при котором даже нижняя граница частоты выявления достаточно велика и

наблюдается в соседней для России Монголии (43,0%) [33]. Несколько выше показатели в Китае (46,0%) [36], Японии (49,4%) [20] и Южной Корее (51,3-53,6%) [21, 48]. Максимально высокий уровень зафиксирован в Центральной Азии – в Казахстане (67,0%) [35] и наиболее отдаленном от нас материке – Северной Америке (до 65,0% среди мексиканцев) [5].

Что же касается частотных характеристик мутантного варианта гена *GSTM1* у негроидов, то литературные данные свидетельствуют о средних показателях его встречаемости в сравнении с европеоидами и монголоидами. Минимальные значения обозначены на Африканском континенте, в Тунисе (16,6%) [65], и у жителей Азиатского материка, в Южной Индии (17,6%) [31]. Максимальные результаты незначительно отличаются от минимальных и установлены для негроидов на разных материках, но с одинаковой частотой, как в Южной Азии (Бангладеш) – 26,5% [49], так и Южной Америке (Бразилия) – 26,3% [27].

Относительно мало информации по выявлению сочетанной делеции GSTs генов (*GSTM1-/GSTM1-*) в зарубежных странах. Такой генотип установлен в этнических группах европеоидов, например, 1,6% – у жителей Сербии [13] и 21,0% – в Тунисе [28]. Отличительно высокие показатели по сочетанному полиморфизму выявлены у представителей монголоидной

расы. Исследования Han J.H. и соавторов (2015) в популяции Южной Кореи показали его распространенность на уровне 27,4% [37], исследования Ortega V.R.C. с соавторами (2014) обнаружили максимальный уровень встречаемости *GSTM1-/GSTM1-* у населения Мексики (40,0%) [5].

#### Распространенность полиморфизмов генов детоксикации среди коренного и пришлого населения России

В таблице 2 мы представили результаты анализа популяционных исследований, посвященных изучению полиморфных аллелей генов II фазы детоксикации среди коренного и пришлого населения Российской Федерации.

Необходимость настоящей работы возникла в связи с изучением особенностей генотипирования системы детоксикации у коренного (нанайцы, относящиеся к монголоидной расе) и пришлого (европеоидная раса) населения Приамурья [60], анализом данных по этому вопросу в различных этнических группах с учетом климатогеографических регионов проживания. В ходе нашей работы для более объективного комплексного анализа использовались показатели групп сравнения (контрольных групп).

Таблица 2

Частота встречаемости полиморфизмов генов системы детоксикации (%) населения России в зависимости от этнической принадлежности и региона проживания

Население	Этническая принадлежность	Полиморфизмы генов детоксикации			Источники
		delGSTM1	delGSTT1	Сочетанный делециональный полиморфизм	
		GSTM1-/GSTM1+	GSTT1-/GSTT1+	GSTM1-/GSTT1-	
Приамурье (Хабаровский край)					
Коренные (монголоиды)	Нанайцы	28,3	16,7	35,0	Супрун С.В., 2018 [60]
Пришлые (европеоиды)	Русские (город)	42,2	11,7	4,7	
	Русские (село)	38,8	20,9	9,0	
Западная Сибирь (Кемеровская обл.)					
Коренные (монголоиды)	Шорцы	4,7	7,1	0	Ахматъянова В.Р., 2008 [26]
	Телеуты	10,8	21,1	1,9	
Пришлые (европеоиды)	Русские	53,9	57,5	22,4	
Западная Сибирь (Кемеровская обл., южные районы, Горная Шория)					
Коренные (монголоиды)	Шорцы	48,1	50,7	4,5	Лузина Ф.А. и др., 2020 [54]
Пришлые (европеоиды)	Русские	66,8	64,1	17,9	

Западная (Ямало-Ненецкий АО) и Восточная Сибирь (Красноярский край)				
Коренные (монголоиды)	Селькупы	20,0	14,8	2,7
	Лесные ненцы	35,3	9,9	2,9
	Нганасаны	9,1	12,4	2,7
Пришлые (европеоиды)	Русские	48,1	38,7	22,9
Восточная Сибирь (Иркутская обл.)				
Коренные (монголоиды)	Буряты	48,1	22,2	9,2
Пришлые (европеоиды)	Русские	60,9	18,8	17,6
Восточная Сибирь (Иркутская обл.)				
Коренные (монголоиды)	Буряты	48,7	30,5	-
Пришлые	Русские	44,7	22,4	-
Восточная (Иркутская обл., Забайкальский край) и Западная (Кемеровская обл.) Сибирь				
Коренные (монголоиды)	Буряты восточные	21,7	26,3	16,3
	Буряты западные	42,2	12,0	15,4
	Телеуты	36,2	10,6	14,9
Пришлые (европеоиды)	Русские	32,8	8,2	9,8
Республика Саха (Якутия)				
Коренные (монголоиды)	Якуты	24,6	20,0	16,9
Республика Башкортостан				
Коренные (монголоиды)	Татары	40,9	24,1	-
	Башкиры	63,4	21,9	-
Пришлые (европеоиды)	Русские	44,2	22,5	-

Территория Российской Федерации занимает Восточную Европу и Северную Азию. Население характеризуется неоднородностью этнических групп. Согласно Всероссийской переписи населения 2020 года [66] в стране проживают представители 194 народностей и национальностей. Данное обстоятельство делает особо интересным изучение генов системы детоксикации, в том числе их делеционных полиморфизмов, с учетом национальной принадлежности и климатогеографических особенностей региона проживания. Мы проанализировали популяционные данные по Сибири, Дальнему Востоку и части Восточной Европы в связи с разделением всего проживающего населения на пришлых, т.е. мигрирующих из центральной части России (преимущественно славянского этноса: русские, украинцы, белорусы) и коренных, в том числе представителей «малочисленных народов Севера, Сибири и Дальнего Востока». Частота встречаемости мутантного аллеля гена *GSTM1* у пришлого населения европеоидной расы Сибирской популяции у разных авторов отличается, и составляет, по

одним данным 32,8% – среди жителей Восточной (Иркутская область, Забайкальский край) и Западной (Кемеровская область) Сибири [29], по другим – 66,8% в Западной Сибири (Кемеровская область, Горная Шория) [54], что в 2 раза больше.

Что касается анализа встречаемости мутаций у коренных (малых и малочисленных) народов Сибири с точки зрения деления на расы, то он представляет определенные сложности, поскольку для них характерно сочетание генетического субстрата автохтонов (древнейшего коренного населения) преимущественно монголоидного и алтайского происхождения с генетическим наследием кочевников-завоевателей (турки, скифы), в связи с чем они образуют так называемую переходную или контактную расу [67, 68]. Состав анализируемой группы многонационален и имеет свои генетические особенности, в том числе в полиморфизмах генов системы детоксикации. С наименьшей частотой deleция гена *GSTM1* зарегистрирована у шорцев (4,7%), у телеутов (10,8%) [26] и нганасанов (9,1%) [2], проживающих преимущественно в районах Западной

Сибири. Однако, по данным Лузиной Ф.А. и соавторов, обследовавших население горных районов Кемеровской области, на границе с Алтайским краем, генотип *delGSTM1* зарегистрирован у 48,1% шорцев, что в 10,2 раза больше [54], чем в ранее проведенных исследованиях [26] этого же этноса. Максимальный процент распространенности данной мутации отмечается у башкиров (63,4%) [34], что многократно превышает минимальные значения представителей монголоидной расы в анализируемых нами отечественных источниках. Интерес представляют данные по такой национальности, как буряты, проживающие в различных районах Сибири – на западе и востоке региона. Они заключаются в 2-кратном преобладании частоты *delGSTM1* у «западных бурят» (42,2%) в сравнении с «восточными» (21,7%) [29]. По нашему мнению, имеющиеся существенные различия показателей в популяции малых народов свидетельствуют не только о генетических своеобразиях этносов, но и о влиянии климатогеографических особенностей территорий проживания в течение многих поколений их существования.

Представляем результаты сравнительной характеристики расовой принадлежности народов, заселяющих Сибирь и Дальний Восток с относительно низкой плотностью заселенности. По данным ряда авторов отмечена тенденция или достоверно значимая разница носителей *delGSTM1* между пришлым населением (европеоиды) с более высоким значением частоты встречаемости и более низкими показателями у малочисленных народов, относящихся к переходной расе. Так у шорцев Кемеровской области (Западная Сибирь) частота встречаемости делеционного полиморфизма гена *GSTM1* в 11,4 раза меньше (4,7%), у телеутов в 5 раз меньше (10,8%) аналогичного показателя у европеоидов (53,9%) того же региона проживания [26]. Подобная направленность показана в работе Ф.А. Лузиной и соавторов, в которой носительство *delGSTM1* выявлено в 48,1% случаев у коренных жителей Западной Сибири – шорцев, что в 1,4 раза ниже, чем у пришлых европеоидов (66,8%) [54]. У Корчагиной Р.П. и соавторов – при сравнении различных групп малочисленных народов установлено: нганасаны – встречааемость нулевого аллеля ниже в 5,3 раза (9,1%) по сравнению с пришлыми европеоидами (48,1%), селькуты – в 2,4 раза, лесные ненцы – в 1,4 раза (35,3%) [2]. Преобладание делеционного полиморфизма *GSTM1* в 1,4 раза также отмечено у европеоидов Приамурья (38,8%) в сельской местности по сравнению с коренными нанайцами (28,3%) [60]. При изучение данного вопроса выявлен интересный факт, представленный Е.В. Беляевой и соавторами, свидетельствующий о различной частоте встречаемости *delGSTM1*, вероятнее всего связанный с разными методами расчета (табл. 2). Исследования 2017 года этих авторов [6] показали такую же тенденцию: более высокие показатели частоты мутации у пришлых европе-

оидов по сравнению с монголоидами – в 1,3 раза. Однако, в 2023 году [24] встречаемость нулевого аллеля у данных групп населения практически не отличалась. Примечательно, что статистические показатели по распространению *delGSTM1* в популяциях коренных жителей и русских Восточной Сибири [29] (телеуты – 36,2%, европеоиды – 32,8%) были идентичны показателям [34], полученным в результате исследования в этнических группах республики Башкортостан (татары – 40,9%, русские – 44,2%).

Немаловажный интерес представляет география распространения нулевого генотипа *GSTT1*. Его частота широко варьирует в разных популяциях и также имеет расовые и региональные отличия. У европеоидов (пришлое население) восточной части России процент его встречаемости, согласно анализируемым литературным данным, составил 8,2% у жителей Сибири [29], 11,7% – у городского населения Приамурья [60] и 57,5-64,1% – у жителей Западной Сибири [26, 54]. Среди коренных представителей малочисленных народов минимальная встречааемость *delGSTT1* выявлена у шорцев Западной Сибири (Кемеровская область) (в 7,1% случаев) [26] и лесных ненцев (9,9%) в северных районах Западной (Ямало-Ненецкий АО) и Восточной Сибири (Красноярский край) [2]. При этом другой автор в 2020 году [54] представила результаты исследования у шорцев, проживающих в южных районах Горной Шории в той же Западной Сибири (Кемеровская обл.), которые оказались самыми высокими – 50,7%, как для данной национальности, так и для коренных жителей (монголоидов) России в целом.

Проведена параллель соотношений встречаемости анализируемого генотипа *GSTT1-/GSTM1+* у пришлого и коренного населения Восточной и Западной Сибири. Минимальные её значения отмечены и у пришлых (8,2%) [29] и у коренных жителей (7,1%) [26]. Наибольшая частота делеционного полиморфизма *GSTT1* оказалась сосредоточена в южных районах Западной Сибири (Горная Шория) [54].

По распределению сочетанного полиморфизма генов суперсемейства глутатион-S-трансфераз среди европеоидов (пришлое население, преимущественно русские), монголоидов (коренное население) и представителей достаточно большой переходной расы (коренные жители Сибири) нами найдено крайне мало информации. Исходя из имеющихся данных, наибольший процент встречаемости данного варианта генотипирования *GSTM1-/GSTT1-* отмечается среди европеоидов и составляет 22,4-22,9% [2, 26]. Незначительное число европеоидного населения обладают функционально неполноценным делеционным полиморфизмом. Среди проживающих в городских условиях он встречается в 4,7% случаев [60], в сельских – в 9,0-9,8% [29, 60]. Среди представителей малых коренных народов Сибири (относящихся к переходной расе) данная мутация полностью отсутствует у шорцев, её низкая распространенность (1,9%) выявлены у

телеутов Западной Сибири (Кемеровская область) [26], селькупов и нганасанов (по 2,7%), лесных ненцев (2,9%) [2], чуть более высокая – у представителей бурятской национальности (9,2%) [6]. Интересные выводы были получены нами при обследовании проживающих в Приамурье нанайцев, которые относятся к монголоидной расе [60]. Встречаемость сочетанного делеционального полиморфизма *GSTM1-/GSTT1-* у них достигла 35,0%, что в несколько раз превышает таковой показатель среди представителей переходной и монголоидной рас на других территориях восточной части страны. К нашему сожалению, исследователи других стран недостаточно часто изучают частоту сочетанного носительства нулевых генов *GSTM1* и *GSTT1*, что осложняет сравнительный анализ имеющихся данных. Согласно доступным нам источникам литературы аналогичные исследования проведены в Южной Корее, где установлена встречаемость мутации на уровне 27,4% [37] и в Мексике – 40,0% [5]. На основании этих результатов можно предположить какие-либо единые генетические корни, однако данная гипотеза нуждается в дальнейшем изучении и подтверждении. Разная интерпретация сравниваемых данных не позволяет конкретизировать точные результаты в связи с различными подходами к их оценке. В связи с этим, этнические расовые различия между европеоидами и монголоидами представлены на примере собственных данных. А именно, статистически значимо высокая частота встречаемости сочетанного полиморфизма *GSTM1-/GSTT1-* у нанайского населения, относящегося к монголоидной расе, в 3,9 раза превышает аналогичный показатель у пришлого (европеоидный тип расы) сельского и в 7,4 раза городского населения, проживающего в той же биогеохимической провинции, но с разным уровнем антропогенной нагрузки [60].

### Заключение

Таким образом, анализ данных популяционных исследований, проведенных в России и в мире, позволил представить существующую эколого-этническую специфику распространения полиморфных генов суперсемейства глутатион-S-трансфераз (*GSTM1*- и *GSTT1*-). Частота встречаемости мутантного аллеля гена *GSTM1* среди европеоидов в мире варьирует в диапазоне 33,6–63,4%, у проживающих на территории России – практически в таких же пределах 32,8–66,8%. Среди представителей монголоидной расы населения Азии, Северной Америки частота мутаций *GSTM1* – отмечена у 45,6–60,0%, у коренных жителей Дальнего Востока России – у 28,3%, переходной расы Сибири – у 4,7–63,4%. В негроидной расе частота данной мутации наименьшая в Южной Индии (22,4%), наибольшая – в Тунисе (34,6%). Частота *GSTT1*- варьирует в широком диапазоне: у европеоидов – 7,9–64,1%, у монголоидов,

в том числе представителей малочисленных народов Дальнего Востока и переходной расы Сибири, – от 7,1% до 67,0%. Среди негроидов она колеблется в пределах 16,6–26,5%.

Выявлены особенности распространенности сочетанных делеций *GSTM1-/GSTT1*- генов II фазы системы детоксикации в виде максимальной встречаемости (35,0%) у коренного населения Дальнего Востока (нанайцы, проживающие в Приамурье), что объединяет их по этим показателям с другими представителями монголоидной расы (жители Южной Кореи – 27,4%, Мексики в Северной Америке – 40,0%), но отличает от коренного населения Сибири.

Нет единого мнения среди исследователей о сочетании делеций одновременно по двум генам, *GSTM1* и *GSTT1*. Ряд авторов склоняются к тому, что такой вариант неблагоприятен для индивидуума, т.к. отсутствие соответствующих ферментов повышает чувствительность организма к воздействию повреждающих факторов, и в результате повышает риск мультифакторных заболеваний [6]. Наряду с этим существует мнение, что сочетание двух мутантных аллелей генов одновременно выступает в роли защитного фактора у коренных этносов от воздействия экстремальных климатогеографических условий проживания в сочетании с высоким уровнем техногенной нагрузки [2].

По нашему мнению, популяционные исследования этногеографических особенностей распределения делециональных генотипов системы детоксикации необходимы и обоснованы с точки зрения практической медицины. Полученные данные могут быть использованы при разработке рекомендаций для обоснованного внедрения в практику амбулаторно-поликлинических и стационарных учреждений персонифицированного подхода в прогнозе, профилактике и лечении той или иной соматической патологии, заболеваний репродуктивной системы, осложнений беременности, неонарального и детского периодов с позиций этнической предрасположенности пациента, биогеохимических особенностей региона проживания и с учетом «генов предрасположенности».

### 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. Баранов В.С. Экологическая генетика и предиктивная медицина // Экологическая генетика. 2003. Т.1, №1.

C.22–29. <https://doi.org/10.17816/ecogen1022-29>

2. Корчагина Р.П., Осипова Л.П., Вавилова Н.А., Ермоленко Н.А., Воронина Е.Н., Филипенко Л.М. Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков GSTM1, GSTT1, CYP2D6, вероятных маркеров риска онкологических заболеваний, в популяциях коренных этносов и русских Северной Сибири // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2011. Т.15, №3. С.448–461. EDN: OJNLEX.

3. Gross-Davis C.A. Heavner K., Frank A.L., Newschaffer C., Klotz J., Santella R.M., Burstyn I. The role of genotypes that modify the toxicity of chemical mutagens in the risk for myeloproliferative neoplasms // Int. J. Environ. Res. Public Health. 2015. Vol.12, Iss.3. P.2465–2485. <https://doi.org/10.3390/ijerph120302465>

4. Matejcic M., Parker M.I. Gene – environment interactions in esophageal cancer // Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. 2015. Vol.52, Iss.5. P.211–231. <http://doi.org/10.3109/10408363.2015.1020358>

5. Ortega V.R.C., López L.D.B., Salgado A.V., Sanchez F.M., Cadena J.C. Polymorphisms in glutathione S-transferase M1, T1, and P1 in patients with chronic periodontitis: a pilot study // Int. Sch. Res. Notices. 2014. Vol.2014. Article number:135368. <http://doi.org/10.1155/2014/135368>

6. Беляева Е.В., Ершова О.А., Астахова Т.А., Бугун О.В. Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз в этнических группах, проживающих на территории Восточной Сибири // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2017. Т.21, №5. С.576–580. <https://doi.org/10.18699/vj17.274>

7. Сосна Л.С., Сахарова А.Д. Роль генов детоксикации ксенобиотиков в формировании эндоэкологического статуса человека // Вестник Международного государственного экологического университета им. А.Д. Сахарова. 2014. №2. С.1–5.

8. Al-Achkar W., Ghassan A., Faten M., Abdulsamad W. Influence of CYP1A1, GST polymorphisms and susceptibility risk of chronic myeloid leukemia in Syrian population // Med. Oncol. 2014. Vol.31, Iss.5. Article number:889. <https://doi.org/10.1007/s12032-014-0889-4>

9. Emeille E., Cédric B., Laurent B., Séverine F., Pascal B., Luc M. Copy number variation of GSTT1 and GSTM1 and the risk of prostate cancer in a Caribbean population of African descent // PLoS One. 2014. Vol.9, Iss.9. Article number:e107275. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107275>

10. Krüger M., Pabst A.M., Mahmoodi B., Becker B., Kämmerer P.W., Koch F.P. The impact of GSTM1/GSTT1 polymorphism for the risk of oral cancer // Clin. Oral Investig. 2015. Vol.19, Iss.8. P.1791–1797. <https://doi.org/10.1007/s00784-015-1400-0>

11. Peng J., Liu H.-Z., Zhu Y.-J. Null glutathione S-transferase T1 and M1 genotypes and oral cancer susceptibility in China and India – a metaanalysis // Asian Pac. J. Cancer Prev. 2014. Vol.15, Iss.1. P.287–290. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.1.287>

12. Singh R.D., Haridas N., Shah F.D., Patel J.B., Shukla S.N., Patel P.S. Gene polymorphisms, tobacco exposure and oral cancer susceptibility: a study from Gujarat, West India // Oral Dis. 2014. Vol.20, Iss.1. P.84–93. <https://doi.org/10.1111/odi.12079>

13. Grubisa I., Otasevic P., Vucinic N., Milicic B., Jozic T., Krstic S., Milasin J. Combined GSTM1 and GSTT1 null genotypes are strong risk factors for atherogenesis in a Serbian population // Genet. Mol. Biol. 2018. Vol.41, Iss.1. P.35–40. <https://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2017-0034>

14. Živković A., Djurdjević V., Davidović L., Alavantić D. Effects of glutathione S-transferase T1 and M1deletions on advanced carotid atherosclerosis, oxidative, lipid and inflammatory parameters // Mol. Biol. Rep. 2014. Vol.41, Iss.2. P.1157–1164. <https://doi.org/10.1007/s11033-013-2962-z>

15. Guan L., Fan P., Liu X., Liu R., Chen Y., Ye L., Chen J., Zhu Y., Liu Y., Bai H. Association study between GSTT1 and GSTM1 polymorphisms and risk of preeclampsia in Chinese population // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2016. Vol.204. P.31–35. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.07.491>

16. Sandoval-Carrillo A., Aguilar-Duran M., Vázquez-Alaniz F., Castellanos-Juárez F.X., Barraza-Salas M., Sierra-Campos E., Téllez-Valencia A., La Llave-León O., Salas-Pacheco J.M. Polymorphisms in the GSTT1 and GSTM1 genes are associated with increased risk of preeclampsia in the Mexican mestizo population // Genet. Mol. Res. 2014. Vol.13, Iss.1. P.2160–2165. <https://doi.org/10.4238/2014.January.17.3>

17. Minina V.I., Soboleva O.A., Glushkov A.N., Voronina E.N., Sokolova E.A., Bakanova M.L., Savchenko Y.A., Ryzhkova A.V., Titov R.A., Druzhinin V.G., Sinitsky M.Yu., Asanov M.A. Polymorphisms of GSTM1, GSTT1, GSTP1 genes and chromosomal aberrations in lung cancer patients // J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2017. Vol.143, Iss.11. P.2235–2243. <https://doi.org/10.1007/s00432-017-2486-3>

18. Mazari A.M.A., Zhang L., Ye Z.W., Zhang J., Tew K.D., Townsend D.M. The multifaceted role of glutathione s-transferases in health and disease // Biomolecules. 2023. Vol.13, Iss.4. Article number:688. <https://doi.org/10.3390/biom13040688>

19. Jakovljevic T.S., Jacimovic J., Nikolic N., Milasin J. Lack of association between glutathione s-transferase m1 and t1 gene polymorphisms and susceptibility to preeclampsia: an updated systematic review and meta-analysis // Am. J. Reprod. Immunol. 2020. Vol.84, Iss.6. Article number:e.13303. <https://doi.org/10.1111/aji.13303>

20. Sata F., Yamada H., Kondo T., Gong Y., Tozaki S., Kobashi G., Kato E.H., Fujimoto S., Kishi R. Glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms and the risk of recurrent pregnancy loss // Mol. Hum. Reprod. 2003. Vol.9, Iss.3. P.165–169. <https://doi.org/10.1093/molehr/gag021>
21. Hur J., Kim H., Ha E.H., Park H., Ha M., Kim Y., Hong Y.C., Chang N. Birth weight of Korean infants is affected by the interaction of maternal iron intake and GSTM1 polymorphism // J. Nutr. 2013. Vol.143, Iss.1. P.67–73. <https://doi.org/10.3945/jn.112.161638>
22. Saadat M. GSTM1 null genotype associated with age-standardized cancer mortality rate in 45 countries from five continents: an ecologic study // Int. J. Cancer Res. 2007. Vol.3, Iss.2. P.74–91. <https://doi.org/10.3923/ijcr.2007.74.91>
23. Николаев В.М., Румянцев Е.К., Софронова С.И., Григорьева А.А., Федорова С.А. Поиск ассоциаций дельционных полиморфизмов генов фермента глутатион-S-трансферазы GSTM1 и GSTT1 с риском развития рака легких в популяции якутов // Якутский медицинский журнал. 2021. №3(75). С.25–29. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2021.75.06>
24. Беляева Е.В., Баирова Т.А., Ершова О.А., Самбялова А.Ю., Парамонов А.И., Курашова Н.А., Дашиев Б.Г., Колесников С.И., Колесникова Л.И. Полиморфизм генов системы детоксикации ксенобиотиков в популяциях русских и бурят // Медицинская генетика. 2023. Т.22, №4. С.17–31. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2023.04.17-31>
25. Owens L., Laing I.A., Murdzoska J., Zhang G., Turner S.W., Le Souëf P.N. Glutathione S-transferase genotype protects against in utero tobacco-linked lung function deficits // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2019. Vol.200, Iss.4. P.462–470. <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1332OC>
26. Ахматьянова В.Р., Остапцева А.В., Шабалдин А.В., Глушков А.Н., Дружинин В.Г., Минина В.И., Савченко Я.А., Глушкова О.А., Ульянова М.В., Хрипко Ю.И., Филипенко М.Л. Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз M1 и T1 (GSTM1 и GSTT1) у коренного и пришлого населения Кемеровской области // Генетика. 2008. Т.44, №4. С.539–542. EDN: JVILCN.
27. Gattas J.G., Kato M., Soares-Vieira J.A., Siraque M.S., Kohler P., Gomes L., Rego M.A.V., Bydlowski S.P. Ethnicity and glutathione S-transferase (GSTM1/GSTT1) polymorphisms in a Brazilian population // Braz. J. Med. Biol. Res. 2004. Vol.37, Iss.4. P.451–458. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2004000400002>
28. Abdel H.S., Yaqoob A., Ali M., Handu S., Fadel R., Hijleh M.A., Almawi W. Genetic polymorphism of the glutathione S-ransferase M1 and T1 genes in three distinct Arab populations // Dis. Markers. 2011. Vol.31, Iss.5. P.311–316. <https://doi.org/10.1155/2011/796520>
29. Табиханова Л.Э., Осипова Л.П., Воронина Е.Н., Филипенко М.Л. Распределение полиморфных вариантов генов биотрансформации ксенобиотиков GSTM1, GSTT1 И GSTP1, в популяциях коренных жителей и русских Восточной Сибири // Медицинская генетика. 2019. Т.18, №2. С.24–34. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.24-34>
30. Saadat M., Farhud D.D., Saadat I. Frequency of glutathione-S-transferase M1 (GSTM1) and GSTT1 null genotypes in Fars population (South of Iran) // Iranian J. Publ. Health. 2001. Vol.30, Iss.1-2. P.83–86.
31. Vetriselvi V., Vijayalakshmi K., Solomon F.D., Paul V.P. Genetic variation of GSTM1, GSTT1 and GSTP1 genes in a South Indian population // Asian Pac. J. Cancer Prev. 2006. Vol.7, Iss.2. P.325–328.
32. Ступко Е.Е., Цыренов Т.Б., Лабыгина А.В., Сутурина Л.В., Колесникова Л.И. Частотные характеристики генов второй фазы детоксикации ксенобиотиков у здоровых женщин русской и бурятской этнических групп // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012. Т.85, №3. С.79–82. EDN: PCJOXL.
33. Уянга Г., Зандраа Ж., Ганболд С., Онорсайхан С., Алтанчимэг О., Сувд Д. Особенности частоты распределения полиморфных вариантов генов GSTM1 и GSTT1 среди жителей Монголии // Российский онкологический журнал. 2015. Т.20, №2. С.38–42. EDN: TSKRYL.
34. Кочетова О.В., Корытина Г.Ф., Ахмадишина Л.З., Викторова Т.В., Мустафина О.Е. Анализ полиморфных локусов генов ферментов антиоксидантной защиты в этнических группах Республики Башкортостан // Научные результаты биомедицинских исследований. 2019. Т.5, №2. С.22–33. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2019-5-2-0-3>
35. Болегенова Н.К., Джансугурова Л.Б., Бекманов Б.О., Ау У.У., Берсимбаев Р.И. Ассоциации генетического полиморфизма генов reparации ДНК и генов детоксикации ксенобиотиков с частотой минисателлитных мутаций в популяциях, проживающих вблизи Семипалатинского полигона // Доклады Национальной академии наук Республики Казахстан. 2009. №4. С.40–45.
36. Setiawan V.W., Zhang Z.F., Yu G.P., Li Y.L., Lu M.L., Tsai C.J., Cordova D., Wang M.R., Guo C.H., Yu S.Z., Kurtz R.C. GSTT1 and GSTM1 null genotypes and the risk of gastric cancer: a case-control study in a Chinese population // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2000. Vol.9, Iss.1. P.73–80.
37. Han J.H., Lee H.J., Kim T.S., Kang M.H. The effect of glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms on blood pressure, blood glucose, and lipid profiles following the supplementation of kale (*Brassica oleracea acephala*) juice in South Korean subclinical hypertensive patients // Nutr. Res. Pract. 2015. Vol.9, Iss.1. P.49–56. <https://doi.org/10.4162/nrp.2015.9.1.49>

38. Grubisa I., Otasevic P., Vucinic N., Milicic B., Jozic T., Krstic S., Milasin J. Combined GSTM1 and GSTT1 null genotypes are strong risk factors for atherogenesis in a Serbian population // Genet. Mol. Biol. 2018. Vol.41, Iss.1. P.35–40. <https://doi.org/10.1590/1678-4685-gmb-2017-0034>
39. García-González M.A., Quintero E., Bujanda L., Nicolás D., Benito R., Strunk M., Santolaria S., Sopeña F., Badía M., Hijona E., Pérez-Aísa M.A., Méndez-Sánchez I.M., Thomson C., Carrera P., Piazuelo E., Jiménez P., Espinel J., Campo R., Manzano M., Geijo F., Pellisé M., González-Huix F., Espinós J., Titó L., Zaballa M., Pazo R., Lanas A. Relevance of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 gene polymorphisms to gastric cancer susceptibility and phenotype // Mutagenesis. 2012. Vol.27, Iss.6. P.771–777. <https://doi.org/10.1093/mutage/ges049>
40. Березенко В.С., Ткалик Е.Н., Рoccoха З.И., Диба М.Б. Оценка распространенности полиморфизмов генов системы детоксикации у детей с воспалительными заболеваниями кишечника // Перинатология и педиатрия. 2016. Т.3, №67. С.118–122. EDN: XAKIAХ.
41. Dai X., Bowatte G., Lowe A.J., Matheson M.C., Gurrin L.C., Burgess J.A., Dharmage Sh.C., Lodge C.J. Do glutathione s-transferase genes modify the link between indoor air pollution and asthma, allergies, and lung function? A systematic review // Curr. Allergy Asthma Rep. 2018. Vol.18, Iss.3. Article number:20. <https://doi.org/10.1007/s11882-018-0771-0>
42. Liang S., Wei X., Gong Ch., Wei J., Chen Zh., Chen X., Wang Zh., Deng J. Significant association between asthma risk and the GSTM1 and GSTT1 deletion polymorphisms: An updated meta-analysis of case-control studies // Respirology. 2013. Vol.18, Iss.5. P.774–783. <https://doi.org/10.1111/resp.12097>
43. Sawers L., Ferguson M.J., Ihrig B.R., Young H.C., Chakravarty P., Wolf C.R., Smith G. Glutathione S-transferase P1 (GSTP1) directly influences platinum drug chemosensitivity in ovarian tumour cell lines // Br. J. Cancer. 2014. Vol.111, Iss.6. P.1150–1158. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.386>
44. Kuleape J.A., Tagoe E.A., Puplampu P., Bonney E.Y., Quaye O. Homozygous deletion of both GSTM1 and GSTT1 genes is associated with higher CD4+ T cell counts in Ghanaian HIV patients // PLoS ONE. 2018. Vol.13, Iss.5: Article number:e0195954. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195954>
45. Agrawal S., Tripathi G., Khan F. Relationship between GSTs gene polymorphism and susceptibility to end stage renal disease among North Indians // Ren. Fail. 2009. Vol.29, Iss.8. P.947–953. <https://doi.org/10.1080/08860220701641314>
46. Polimanti R., Piacentini S., Lazzarin N., Vaquero E., Antonietta M., Manfellotto D., Fuciarelli M. Glutathione S-transferase genes and the risk of recurrent miscarriage in Italian women // Fertil Steril. 2012. Vol.98, Iss.2. P.396–400. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.05.003>
47. Orhan O., Atalay M.A., Orhan F., Karkucak M., Centinkaya D.B., Yakut T., Cengiz C. Glutathione S-transferase M1 and T1 gene polymorphisms are not associated with increased risk of gestational diabetes mellitus development // West Indian Med. J. 2014. Vol.63, Iss.4. P.300–306. <https://doi.org/10.7727/wimj.2013.128>
48. Lee M., Ha M., Hong Y., Park H., Kim Y., Kim E.-J., Kim Y., Ha E. Exposure to prenatal secondhand smoke and early neurodevelopment: mothers and children's environmental health (MOCEH) study // Environ Health. 2019. Vol.18, Iss.22. Article number:9. <https://doi.org/10.1186/s12940-019-0463-9>
49. Akther L., Rahman M., Bhuiyan E.S., Hosen B., Nesa A., Kabir Y. Association of glutathione S-transferase theta 1 and glutathione S-transferase mu 1 gene polymorphism with the risk of pre-eclampsia during pregnancy in Bangladesh // J. Obstet. Gynaecol. Res. 2019. Vol.45, Iss.1. P.113–118. <https://doi.org/10.1111/jog.13791>
50. Senhaji N., Kassogue Y., Fahimi M., Serbati N., Badre W., Nadifi S. Genetic polymorphisms of multidrug resistance gene-1(MDR1/ABCB1) and glutathione-s-transferase gene and the risk of inflammatory bowel disease among Moroccan patients // Mediators Inflamm. 2015. Vol.2015. Article number:248060. <https://doi.org/10.1155/2015/248060>
51. Kozovyi R.V., Podolska S.V., Gorovenko N.G. The frequency of alleles in the GSTT1 and GSTM1 genes involved in phase II of xenobiotic transformation in long-lived people of subcarpathia // Adv. Gerontol. 2014. Vol.4. P.123–127. <https://doi.org/10.1134/S207905701402009X>
52. Marko B., Silvija C.-C., Nada B., Ravic K.G., Markos P., Ladic A., Cota M., Krznaric Z., Vucelic B. MDR1 polymorphisms are associated with inflammatory bowel disease in a cohort of Croatian IBD patients // BMC Gastroenterol. 2013. Vol. 27, Iss.13. Article number:57. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-13-57>
53. Mukhamedova A.M., Aukenov N.Ye., Masabaeva M.R. Chayzhunusova N.Zh. Detoxication genes polymorphism and human endoecological status (literature review) // Vestnik KazNMU. 2019. Iss.1. P.428–432. EDN: GZGCIK
54. Лузина Ф.А., Дорошилова А.В., Гуляева О.Н., Ядыкина Т.К., Казицкая А.С., Панев Н.И., Мальцева Н.В. Полиморфизм генов глутатион-С-трансфераз M1 и T1 у коренного и пришлого населения Горной Шории // Медицина в Кузбассе. 2020. Т.19, №1. С.46–51. <https://doi.org/10.24411/2687-0053-2020-10008>
55. Мусаев Б.С., Мурадова Г.Р., Черкесова Д.У. Антропология. М.: Радуга-1, 2011. 272 с.
56. Хрисанфова Е.Н., Перевозчиков И.В. Антропология: М.: Наука, 2005. 400 с. ISBN 5-02-010348-9.
57. Левин М.Г. Антропологические типы Сибири и Дальнего Востока // Советская этнография. 1950. Вып. 2. С. 53–64.
58. Баринова Е.Б. Этнические контакты народов Сибири и Китая в древнейшее время // Вестник Российского

- университета дружбы народов. Серия: История России. 2013. №1. С.96–110. EDN: PWVVUP.
59. Обедков А.П. Проблемы сбережения и устойчивого развития коренных малочисленных народов Севера России // Россия: тенденции и перспективы развития. 2017. №12-3. С.955–963. EDN: YOISHP.
60. Супрун С.В., Кудряшова О.С., Наговицына Е.Б., Лебедько О.А. Геномные особенности системы детоксикации у пришлого и коренного населения Приамурья // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2018. Вып.70. С.42–48. [https://doi.org/10.12737/article\\_5c1265c7b7b8c4.42557839](https://doi.org/10.12737/article_5c1265c7b7b8c4.42557839)
61. Bigatti M.P., Santovito A. Glutathione S-transferase T1 (GSTM1) and M1 (GSTM1) polymorphisms in a sample of the population in Northern Italy // Genetika. 2007. Vol.43, Iss.6. P.827–830.
62. Kumar A., Yadav A., Kumar S.G., Dev K., Gulati S., Kumar S.G., Gupta R., Aggarwal N. Allelic variation of GSTM1 and GSTT1genes in Haryana population // Genomic Medicine, Biomarkers, and Health Sciences. 2012. Vol.4, Iss.3. P.98–102. <https://doi.org/10.1016/j.gmbs.2012.10.001>
63. Sharma A., Pandey A., Sardana S., Sehgal A., Sharma J.K. Genetic Polymorphisms of GSTM1 and GSTT1 Genes in Delhi and Comparison with other Indian and Global Populations // Asian Pac. J. Cancer Prev. 2012. Vol. 13, Iss.11. P.5647–5652. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2012.13.11.5647>
64. Su T., Li R.F., Qi H., Liu Z.J. GSTT1 and gastric cancer susceptibility in the Chinese population: an updated meta-analysis and review // Int. J. Clin. Exp. Med. 2016. Vol.9, Iss.2. P.2993–3000.
65. Gara S., Abessi M., Bendjemena K., Abdennabi M., Guemira F. Deletion polymorphism of glutathione S-transferases M1 and T1 in the Tunisian population // Tunis Med. 2010. Vol.88, Iss.10. P.700–702.
66. Аверин А.Н., Перова М.В., Курбатов П.Ю., Стригуненко Ю.В. Коренные малочисленные народы Севера, Сибири и Дальнего Востока // Гуманитарные, социально-экономические и общественные науки. 2023. №11. С.20–26. <https://doi.org/10.23672/SAE.2023.11.11.037>
67. Аксянова Г.А. Итоги расогенетических исследований обских угров // Вестник Томского государственного университета. 2008. Т.4, №3(4). С.20–26. EDN: KDMXKL.
68. Харьков В.Н., Хамина К.В., Медведева О.Ф., Симонова К.В., Еремина Е.Р., Степанов В.А. Генофонд бурят: клинальная изменчивость и территориальная подразделенность по маркерам Y-хромосомы // Генетика. 2014. Т.50, №2. С.203–213. <https://doi.org/10.7868/S0016675813110088>

## REFERENCES

1. Baranov V.S. [Ecological genetics and predictive medicine]. *Ekologicheskaya genetika = Ecological genetics* 2003; 1(1):22–29 (in Russian). <https://doi.org/10.17816/ecogen1022-29>
2. Korchagina R.P., Osipova L.P., Vavilova N.A., Ermolenko N.A., Voronina E.N., Filipenko L.M. [Polymorphism of genes of biotransformation of xenobiotics GSTM1, GSTT1, CYP2D6, possible markers of cancer risk in populations of indigenous ethnic groups and Russians from North Siberia]. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i selektsii = Vavilov journal of genetics and plant breeding* 2011; 15(3):448–461 (in Russian).
3. Gross-Davis C.A., Heavner K., Frank A.L., Newschaffer C., Klotz J., Santella R.M., Burstyn I. The role of genotypes that modify the toxicity of chemical mutagens in the risk for myeloproliferative neoplasms. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2015; 12(3):2465–2485. <https://doi.org/10.3390/ijerph120302465>
4. Matejcic M., Parker M.I. Gene – environment interactions in esophageal cancer. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2015; 52(5):211–231. <http://doi.org/10.3109/10408363.2015.1020358>
5. Ortega V.R.C., López L.D.B., Salgado A.V., Sanchez F.M., Cadena J.C. Polymorphisms in Glutathione S-Transferase M1, T1, and P1 in Patients with Chronic Periodontitis: A Pilot Study. *Int. Sch. Res. Notices.* 2014; 2014:135368. <http://doi.org/10.1155/2014/135368>
6. Belyaeva E.V., Yershova O.A., Astahova T.A., Bugun O.V. [Glutathione-S-transferase polymorphism in ethnic groups in Eastern Siberia]. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i selektsii = Vavilov journal of genetics and plant breeding* 2017; 21(5):576–580 (in Russian). <https://doi.org/10.18699/vj17.274>
7. Sosna L.S., Sakharov A.D. [The role of xenobiotic detoxification genes in the formation of human endoecological status]. *Vestnik Mezhdunarodnogo gosudarstvennogo ekologicheskogo universiteta im. A.D. Sakharova.* 2014; 2:1–5 (in Russian).
8. Al-Achkar W., Ghassan A., Faten M., Abdulsamad W. Influence of CYP1A1, GST polymorphisms and susceptibility risk of chronic myeloid leukemia in Syrian population. *Med. Oncol.* 2014; 31(5):889. <https://doi.org/10.1007/s12032-014-0889-4>
9. Emeille E., Cédric B., Laurent B., Séverine F., Pascal B., Luc M. Copy number variation of GSTT1 and GSTM1 and the risk of prostate cancer in a Caribbean population of African descent. *PLoS One.* 2014; 9(9): e107275. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107275>
10. Krüger M., Pabst A.M., Mahmoodi B., Becker B., Kämmerer P.W., Koch F.P. The impact of GSTM1/GSTT1 polymorphism for the risk of oral cancer. *Clin. Oral Investig.* 2015; 19(8):1791–1797. <https://doi.org/10.1007/s00784-015-1400-0>

11. Peng J., Liu H.-Z., Zhu Y.-J. Null glutathione S-transferase T1 and M1 genotypes and oral cancer susceptibility in China and India – a metaanalysis. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2014; 15(1):287–290. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.1.287>
12. Singh R.D., Haridas N., Shah F.D., Patel J.B., Shukla S.N., Patel P.S. Gene polymorphisms, tobacco exposure and oral cancer susceptibility: a study from Gujarat, West India. *Oral Dis.* 2014; 20(1):84–93. <https://doi.org/10.1111/odi.12079>
13. Grubisa I., Otasevic P., Vucinic N., Milicic B., Jozic T., Krstic S., Milasin J. Combined GSTM1 and GSTT1 null genotypes are strong risk factors for atherogenesis in a Serbian population. *Genet. Mol. Biol.* 2018; 41(1):35–40. <https://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2017-0034>
14. Živković A., Djurdjević V., Davidović L., Alavantić D. Effects of glutathione S-transferase T1 and M1deletions on advanced carotid atherosclerosis, oxidative, lipid and inflammatory parameters. *Mol. Biol. Rep.* 2014; 41(2):1157–1164. <https://doi.org/10.1007/s11033-013-2962-z>
15. Guan L., Fan P., Liu X., Liu R., Chen Y., Ye L., Chen J., Zhu Y., Liu Y., Bai H. Association study between GSTT1 and GSTM1 polymorphisms and risk of preeclampsia in Chinese population. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2016; 204:31–35. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.07.491>
16. Sandoval-Carrillo A., Aguilar-Duran M., Vázquez-Alaniz F., Castellanos-Juárez F.X., Barraza-Salas M., Sierra-Campos E., Téllez-Valencia A., La Llave-León O., Salas-Pacheco J.M. Polymorphisms in the GSTT1 and GSTM1 genes are associated with increased risk of preeclampsia in the Mexican mestizo population. *Genet. Mol. Res.* 2014; 13(1):2160–2165. <https://doi.org/10.4238/2014.January.17.3>
17. Minina V.I., Soboleva O.A., Glushkov A.N., Voronina E.N., Sokolova E.A., Bakanova M.L., Savchenko Y.A., Ryzhkova A.V., Titov R.A., Druzhinin V.G., Sinitsky M.Yu., Asanov M.A. Polymorphisms of GSTM1, GSTT1, GSTP1 genes and chromosomal aberrations in lung cancer patients. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2017; 143(11):2235–2243. <https://doi.org/10.1007/s00432-017-2486-3>
18. Mazari A.M.A., Zhang L., Ye Z.W., Zhang J., Tew K.D., Townsend D.M.. The multifaceted role of glutathione S-transferases in health and disease. *Biomolecules* 2023; 13(4):688. <https://doi.org/10.3390/biom13040688>
19. Jakovljevic T.S., Jacimovic J., Nikolic N., Milasin J. Lack of association between glutathione S-transferase M1 and T1 gene polymorphisms and susceptibility to preeclampsia: an updated systematic review and meta-analysis. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2020; 84(6):e13303. <https://doi.org/10.1111/aji.13303>
20. Sata F., Yamada H., Kondo T., Gong Y., Tozaki S., Kobashi G., Kato E.H., Fujimoto S., Kishi R. Glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms and the risk of recurrent pregnancy loss. *Mol. Hum. Reprod.* 2003; 9(3):165–169. <https://doi.org/10.1093/molehr/gag021>
21. Hur J., Kim H., Ha E.H., Park H., Ha M., Kim Y., Hong Y.C., Chang N. Birth weight of Korean infants is affected by the interaction of maternal iron intake and GSTM1 polymorphism. *J. Nutr.* 2013; 143(1):67–73. <https://doi.org/10.3945/jn.112.161638>
22. Saadat M. GSTM1 null genotype associated with age-standardized cancer mortality rate in 45 countries from five continents: an ecologic study. *Int. J. Cancer Res.* 2007; 3(2):74–91. <https://doi.org/10.3923/ijcr.2007.74.91>
23. Nikolaev V.M., Rumyantsev E.K., Sofronova S.I., Grigorieva A.A., Fedorova S.A. [Search for association of deletion polymorphisms of glutathione-S-transferase GSTM1 and GSTT1 genes with risk of lung cancer in the Yakut population]. *Якутский медицинский журнал = Yakut Medical Journal* 2021; 3(75):25–29 (in Russian). <https://doi.org/10.25789/YMJ.2021.75.06>
24. Belyaeva E.V., Bairava T.A., Ershova O.A., Sambyalova A.Yu., Paramonov A.I., Kurashova N.A., Dashihev B.G., Kolesnikov S.I., Kolesnikova L.I. [Genetic polymorphisms of xenobiotic detoxification system in the populations of Russians and Buryats]. *Meditinskaya genetika = Medical Genetics* 2023; 22(4):17–31 (in Russian). <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2023.04.17-31>
25. Owens L., Laing I.A., Murdzoska J., Zhang G., Turner S.W., Le Souëf P.N. Glutathione S -transferase genotype protects against in utero tobacco-linked lung function deficits. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200(4):462–470. <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1332OC>
26. Akmatjanova V.R., Ostaptseva A.V., Shabaldin A.V., Glushkov A.N., Druzhinin V.G., Minina V.I., Savchenko Ya.A., Glushkova O.A., Ul'yanova M.V., Khripko Yu.I., Filipenko M.L. Polymorphisms in glutathione S-transferase M1 and T1 (GSTM1 and GSTT1) genes in the indigenous and the nonresident population of the Kemerovo region. *Russ. J. Genet.* 2008; 44(4):466-469. <https://doi.org/10.1134/S1022795408040133>
27. Gattas J.G., Kato M., Soares-Vieira J.A., Siraque M.S., Kohler P., Gomes L., Rego M.A.V., Bydlowski S.P. Ethnicity and glutathione S-transferase (GSTM1/GSTT1) polymorphisms in a Brazilian population. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2004; 37(4):451–458. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2004000400002>
28. Abdel H.S. Yaqoob A., Ali M., Handu S., Fadel R., Hijleh M.A., Almawi W. Genetic polymorphism of the glutathione S-ransferase M1 and T1 genes in three distinct Arab populations. *Dis. Markers* 2011; 31(5):311–316. <https://doi.org/10.1155/2011/796520>
29. Tabikhanova LE, Osipova LP, Voronina EN, Filipenko ML. [Distribution of polymorphic variants of genes for xen-

obiotic biotransformation GSTM1, GSTT1 and GSTP1 in populations of native inhabitants and Russians of Eastern Siberia]. *Meditsinskaya genetika = Medical Genetics* 2019; 18(2):24–34 (in Russian). <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.24-34>

30. Saadat M., Farhud D.D., Saadat I. Frequency of glutathione-S-transferase M1 (GSTM1) and GSTT1 null genotypes in Fars population (South of Iran). *Iranian J. Publ. Health* 2001; 30(1-2):83–86.

31. Vetriselvi V., Vijayalakshmi K., Solomon F.D., Paul V.P. Genetic Variation of GSTM1, GSTT1 and GSTP1 Genes in a South Indian Population. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2006; 7(2):325–328.

32. Stupko Ye.E., Tsyrenov T.B., Labygina A.V., Suturina L.V., Kolesnikova L.I. [Frequency characteristics of the genes of the second phase of detoxification of xenobiotics in women of russian and buryat ethnic groups]. *Byulleten' Vos-tochno-sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of the East Siberian Scientific Center SBRAMS* 2012; 85(3):79–82 (in Russian).

33. Uyanga G., Zandraa J., Gandbold S., Unursaikhan S., Altanchimeg O., Suvd D. [Characteristics of distribution frequency of GSTM1 and GSTT1 polymorphic genes among residents of Mongolia]. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal = Russian journal of oncology* 2015; 20(2):38–42 (in Russian).

34. Kochetova O.V., Korytina G.F., Akhmadishina L.Z., Viktorova T.V., Mustafina O.E. [Analysis of polymorphic gene loci of antioxidant protection enzymes in three ethnic groups of the Republic of Bashkortostan]. *Nauchnyye rezul'taty biomeditsinskikh issledovaniy = Research Results in Biomedicine* 2019; 5(2):22–33 (in Russian). <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2019-5-2-0-3>

35. Bolegenova N.K., Dzhansugurova L.B., Bekmanov B.O., Au U.U., Bersimbaev R.I. [Association of genetic polymorphism of DNA repair genes and xenobiotic detoxification genes with the frequency of minisatellite mutations in populations living near the Semipalatinsk test site]. *Dokladi Natsional'noi akademii nauk Respubliki Kazakhstan* 2009; 4:40–45 (in Russian).

36. Setiawan V.W., Zhang Z.F., Yu G.P., Li Y.L., Lu M.L., Tsai C.J., Cordova D., Wang M.R., Guo C.H., Yu S.Z., Kurtz R.C. GSTT1 and GSTM1 null genotypes and the risk of gastric cancer: a case-control study in a Chinese population. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2000; 9(1):73–80.

37. Han J.H., Lee H.J., Kim T.S., Kang M.H. The effect of glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms on blood pressure, blood glucose, and lipid profiles following the supplementation of kale (*Brassica oleracea acephala*) juice in South Korean subclinical hypertensive patients. *Nutr. Res. Pract.* 2015; 9(1):49–56. <https://doi.org/10.4162/nrp.2015.9.1.49>

38. Grubisa I., Otasevic P., Vucinic N., Milicic B., Jozic T., Krstic S., Milasin J. Combined GSTM1 and GSTT1 null genotypes are strong risk factors for atherogenesis in a Serbian population. *Genet. Mol. Biol.* 2018; 41(1):35–40. <https://doi.org/10.1590/1678-4685-gmb-2017-0034>

39. García-González M.A., Quintero E., Bujanda L., Nicolás D., Benito R., Strunk M., Santolaria S., Sopeña F., Badía M., Hijona E., Pérez-Aísa M.A., Méndez-Sánchez I.M., Thomson C., Carrera P., Piazuelo E., Jiménez P., Espinel J., Campo R., Manzano M., Geijo F., Pellisé M., González-Huix F., Espinós J., Titó L., Zaballa M., Pazo R., Lanas A. Relevance of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 gene polymorphisms to gastric cancer susceptibility and phenotype. *Mutagenesis* 2012; 27(6):771–777. <https://doi.org/10.1093/mutage/ges049>

40. Berezenko V.S., Tkalik E.N., Rossokha Z.I., Dyba M.B. [The study prevalence of polymorphisms of genes of detoxification system in children with inflammatory bowel disease]. *Perinatologiya i pediatriya* 2016; 3(67):118–122 (in Russian).

41. Dai X., Bowatte G., Lowe A.J., Matheson M.C., Gurrin L.C., Burgess J.A., Dharmage Sh.C., Lodge C.J. Do Glutathione S-transferase genes modify the link between indoor air pollution and asthma, allergies, and lung function? A systematic review. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2018; 18(3):20. <https://doi.org/10.1007/s11882-018-0771-0>

42. Liang S., Wei X., Gong Ch., Wei J., Chen Zh., Chen X., Wang Zh., Deng J. Significant association between asthma risk and the GSTM1 and GSTT1 deletion polymorphisms: An updated meta-analysis of case-control studies. *Respirology* 2013; 18(5):774–783. <https://doi.org/10.1111/resp.12097>

43. Sawers L., Ferguson M.J., Ihrig B.R., Young H.C., Chakravarty P., Wolf C.R., Smith G. Glutathione S-transferase P1 (GSTP1) directly influences platinum drug chemosensitivity in ovarian tumour cell lines. *Br. J. Cancer* 2014; 111(6):1150–1158. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.386>

44. Kuleape J.A., Tagoe E.A., Puplampu P., Bonney E.Y., Quaye O. Homozygous deletion of both GSTM1 and GSTT1 genes is associated with higher CD4+ T cell counts in Ghanaian HIV patients. *PLoS ONE* 2018; 13(5):e0195954. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195954>

45. Agrawal S., Tripathi G., Khan F. Relationship between GSTs gene polymorphism and susceptibility to end stage renal disease among North Indians. *Ren. Fail.* 2009; 29(8):947–953. <https://doi.org/10.1080/08860220701641314>

46. Polimanti R., Piacentini S., Lazzarin N., Vaquero E., Antonietta M., Manfellotto D., Fuciarelli M. Glutathione S-transferase genes and the risk of recurrent miscarriage in Italian women. *Fertil. Steril.* 2012; 98(2):396–400. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.05.003>

47. Orhan O., Atalay M.A., Orhan F., Karkucak M., Centinkaya D.B., Yakut T., Cengiz C. Glutathione S-transferase M1 and T1 gene polymorphisms are not associated with increased risk of gestational diabetes mellitus development. *West Indian Med. J.* 2014; 63(4):300–306. <https://doi.org/10.7727/wimj.2013.128>
48. Lee M., Ha M., Hong Y., Park H., Kim Y., Kim E.-J., Kim Y., Ha E. Exposure to prenatal secondhand smoke and early neurodevelopment: mothers and children's environmental health (MOCEH) study. *Environ Health* 2019; 18(22):22. <https://doi.org/10.1186/s12940-019-0463-9>
49. Akther L., Rahman M., Bhuiyan E.S., Hosen B., Nesa A., Kabir Y. Association of glutathione S-transferase theta 1 and glutathione S-transferase mu 1 gene polymorphism with the risk of pre-eclampsia during pregnancy in Bangladesh. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2019; 45(1):113–118. <https://doi.org/10.1111/jog.13791>
50. Senhaji N., Kassogue Y., Fahimi M., Serbati N., Badre W., Nadifi S. Genetic polymorphisms of multidrug resistance gene-1(MDR1/ABCB1) and glutathione S-transferase gene and the risk of inflammatory bowel disease among Moroccan patients. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015:248060. <https://doi.org/10.1155/2015/248060>
51. Kozovyi R.V., Podolska S.V., Gorovenko N.G. The frequency of alleles in the GSTT1 and GSTM1 genes involved in phase II of xenobiotic transformation in long-lived people of subcarpathia. *Adv. Gerontol.* 2014; 4: 123–127. <https://doi.org/10.1134/S207905701402009X>
52. Marko B., Silvija C.C., Nada B., Ravic K.G., Markos P., Ladic A., Cota M., Krznaric Z., Vucelic B. MDR1 polymorphisms are associated with inflammatory bowel disease in a cohort of Croatian IBD patients. *BMC Gastroenterol.* 2013; 27(13):57. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-13-57>
53. Mukhamedova A.M., Aukenov N.Ye., Masabaeva M.R. Chayzhunusova N.Zh. Detoxication genes polymorphism and human endoecological status (literature review). *Vestnik KazNMU* 2019; 1:428–432.
54. Luzina F.A., Doroshilova A.V., Yadykina T.K., Gulyaeva O.N., Kazitskaya A.S., Panev N.I., Maltseva N.V. [Glutathion-S-transferase M1 and T1 gene polymorphism in the indigenous and alien population of Gornaya Shoria]. *Meditina v Kuzbasse = Medicine in Kuzbass* 2020; 19(1):46–51 (in Russian). <https://doi.org/10.24411/2687-0053-2020-10008>
55. Musaeva B.S., Muradova G.R., Cherkesova D.U. [Anthropology]. Moscow: Raduga-1; 2011 (in Russian).
56. Khrisanphova E.N., Perevozchikov I.V. [Anthropology]. Moscow: Nauka; 2005 (in Russian).
57. Levin M.G. [Anthropological types of Siberia and the Far East]. *Sovetskaya etnografiya* 1950; 2:53–64 (in Russian).
58. Barinova E.B. [Ethnic contacts people of Siberia and China in ancient times]. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Istorija Rossii = RUDN Journal of Russian History* 2013; (1):96–110 (in Russian).
59. Obedkov A.P. [Problems of conservation and sustainable development of small indigenous minorities of the North of Russia]. *Rossija: tendentii i perspektivi razvitiya* 2017; 12-3:955–963 (in Russian).
60. Suprun S.V., Kudryashova O.S., Nagovitsyna E.B., Lebed'ko O.A. [Genomic features of detoxification system of newly-arrived and indigenous population of the Amur region]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2018; 70:42–48 (in Russian). [https://doi.org/10.12737/article\\_5c1265c7b7b8c4.42557839](https://doi.org/10.12737/article_5c1265c7b7b8c4.42557839)
61. Bigatti M.P., Santovito A. Glutathione S-transferase T1 (GSTT1) and M1 (GSTM1) polymorphisms in a sample of the population in Northern Italy. *Genetika* 2007; 43(6):827–830.
62. Kumar A., Yadav A., Kumar S.G., Dev K., Gulati S., Kumar S.G., Gupta R., Aggarwal N. Allelic variation of GSTM1 and GSTT1genes in Haryana population. *Genomic Medicine, Biomarkers, and Health Sciences* 2012; 4(3):98–102. <https://doi.org/10.1016/j.gmbs.2012.10.001>
63. Sharma A., Pandey A., Sardana S., Sehgal A., Sharma J.K. Genetic Polymorphisms of GSTM1 and GSTT1 Genes in Delhi and Comparison with other Indian and Global Populations. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2012; 13(11):5647–5652. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2012.13.11.5647>
64. Su T., Li R.F., Qi H., Liu Z.J. GSTT1 and gastric cancer susceptibility in the Chinese population: an updated meta-analysis and review. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2016; 9(2):2993–3000.
65. Gara S., Abessi M., Bendjemena K., Abdennabi M., Guemira F. Deletion polymorphism of glutathione S-transferases M1 and T1 in the Tunisian population. *Tunis Med.* 2010; 88(10):700–702.
66. Averin A.N., Perova M.V., Kurbatov P.Yu., Strigunenko Yu.V. [Indigenous peoples of the North, Siberia and the Far East]. *Gumanitarnyye, sotsial'no-ekonomicheskiye i obshchestvennyye nauki = Humanities, social-economic and social sciences* 2023; 11:20–26 (in Russian). <https://doi.org/10.23672/SAE.2023.11.11.037>
67. Aksyanova G.A. [The results of racial-genetic studies for ob-ugrian people]. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta = Tomsk state university journal of history* 2008; 3(4):20–26 (in Russian).
68. Kharkov V.N., Khamina K.V., Medvedeva O.F., Simonova K.V., Eremina E.R., Stepanov V.A. [Gene pool of buryats: clinal variability and territorial subdivision based on data of Y-chromosome markers]. *Genetika = Russian Journal of Genetics* 2014; 50(2):203–213 (in Russian). <https://doi.org/10.7868/S0016675813110088>

*Информация об авторах:*

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

**Оксана Степановна Кудряшова**, очный аспирант Хабаровского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: kelemen\_84@mail.ru

**Евгений Николаевич Супрун**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; доцент кафедры госпитальной и факультетской терапии с курсом пропедевтики детских болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет»; e-mail: iomid@yandex.ru

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

**Галина Петровна Евсеева**, д-р мед. наук, зам. директора по научной работе, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: evceewa@yandex.ru

**Ольга Антоновна Лебедько**, д-р мед. наук, директор Хабаровского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

*Author information:*

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

**Oksana S. Kudrayshova**, Postgraduate student of the Khabarovsk Branch of Far-Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: kelemen\_84@mail.ru

**Evgeniy N. Suprun**, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; Associate Professor of Department of Hospital and Faculty Pediatrics with a Course of Propaedeutic of Children's Diseases, Far Eastern State Medical University; e-mail: iomid@yandex.ru

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

**Galina P. Evseeva**, MD, PhD, DSc (Med.), Deputy Director on Scientific Work, Main Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: evceewa@yandex.ru

**Olga A. Lebed'ko**, MD, PhD, DSc (Med.), Director of the Khabarovsk Branch of Far-Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: iomid@yandex.ru

Поступила 07.05.2024  
Принята к печати 30.05.2024

Received May 07, 2024  
Accepted May 30, 2024

УДК 618.3-06:578.825.12[578.233.22:579.253.4]616-092:616-053.1/.31

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-134-142

## РОЛЬ ТОЛЛ-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ И ИХ МУТАЦИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

И.А.Андреевская, Е.М.Устинов, Д.А.Гассан

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

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Толл-подобные рецепторы (TLR) представляют собой образ-распознающие рецепторы, которые экспрессируются во многих иммунных и неиммунных клетках, и выполняют решающую роль в развитии воспаления и связанных с ним инфекционных заболеваний. **Цель.** Обобщить знания о роли TLR и их генетических изменений в развитии цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции во время беременности и врожденной инфекции у новорожденных. **Материал и методы.** Систематический поиск литературы, содержащей информацию о соответствующих исследованиях, проводился в системах PubMed и Google Scholar. В обзор вошел анализ 42 англоязычных и русскоязычных статей. Глубина поиска составила 19 лет за период с 2004 по 2023 годы. Поиск проводился по ключевым словам: Толл-подобные рецепторы, цитомегаловирус, полиморфизмы, внутриутробная инфекция. **Результаты.** В работе представлены сведения о структуре и типах TLR, раскрыты основные молекулярные механизмы, с помощью которых рецепторы участвуют в регуляции иммунной системы и развитии воспаления при инфицировании. Продемонстрирована потенциальная роль TLR и их генетической изменчивости в патогенезе ЦМВ инфекции, как в общей популяции людей, так и у беременных. Также определено их возможное участие в развитии врожденной ЦМВ инфекции у новорожденных. **Заключение.** Результаты могут быть использованы для разработки терапевтических мишеней с целью их возможного применения для иммунокоррекции воспаления, вызванного ЦМВ инфицированием.

**Ключевые слова:** Толл-подобные рецепторы, цитомегаловирус, полиморфизмы, беременность, внутриутробная инфекция.

## THE ROLE OF TOLL-LIKE RECEPTOR POLYMORPHISM IN PATHOGENESIS OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

I.A.Andrievskaya, E.M.Ustinov, D.A.Gassan

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

**SUMMARY. Introduction.** Toll-like receptors (TLRs) are pattern-recognition receptors that are expressed in many immune and non-immune cells, playing a crucial role in the development of inflammation and associated infectious diseases. **Aim.** To summarize the knowledge about the role of TLRs and their genetic variations in the development of cytomegalovirus (CMV) infection during pregnancy and congenital infection in newborns. **Materials and methods.** A systematic literature search was conducted in PubMed and Google Scholar for relevant studies. A total of 42 English-language articles and a Russian-language article were reviewed, covering a period of 19 years from 2004 to 2023. The search was conducted using the keywords: Toll-like receptors, cytomegalovirus, polymorphisms, intrauterine infection. **Results.** The paper shows the knowledge on the structure and types of TLRs, revealing the main molecular mechanisms by which the receptors participate in the regulation of the immune system and the development of inflammation during infection.

### Контактная информация

Ирина Анатольевна Андреевская, 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», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: irina-andrievskaya@rambler.ru

### Correspondence should be addressed to

Irina A. Andrievskaya, PhD, D.Sc. (Biol.), Professor 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, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: irina-andrievskaya@rambler.ru

### Для цитирования:

Андреевская И.А., Устинов Е.М., Гассан Д.А. Роль Толл-подобных рецепторов и их мутаций в патогенезе цитомегаловирусной инфекции // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.92. С.134–142. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-134-142

### For citation:

Andrievskaya I.A., Ustinov E.M., Gassan D.A. The role of Toll-like receptor polymorphism in pathogenesis of cytomegalovirus infection. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhanija* = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration 2024; (92):134–142 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-134-142

The potential role of TLRs and their genetic variability in the pathogenesis of CMV infection both in the general population and in pregnant women is demonstrated. Their possible involvement in the development of congenital CMV infection in newborns is also identified. **Conclusion.** The results could be used to develop therapeutic targets aimed at potential application for immune correction of inflammation caused by CMV infection.

*Key words:* Toll-like receptors, cytomegalovirus, polymorphisms, pregnancy, intrauterine infection.

Инфекционные заболевания являются причиной патологических состояний у людей. Довольно часто исход таких заболеваний во время беременности приводит к формированию врожденных пороков развития у новорожденных и постинфекционных осложнений у взрослого населения, что увеличивает риск социально-экономических потерь каждый год по всему миру [1]. Ситуацию осложняют особенности течения многих инфекций, которые могут иметь скрытый характер и длительную персистенцию вируса, что повышает вероятность его передачи как горизонтальным, так и вертикальным путем [2].

Молекулярными механизмами различий в состоянии иммунной системы во время инфицирования могут выступать генетические мутации [3–5]. Ряд работ продемонстрировали большую значимость иммуногенетики в восприимчивости, устойчивости или передачи инфекции. Исследования ключевых генетических факторов, управляющих иммунитетом человека, привели к идентификации нескольких образ-распознающих рецепторов (PRR), которые представляют антиген и активируют врожденный иммунитет [5].

### Характеристика Толл-подобных рецепторов

Толл-подобные рецепторы (TLR) представляют собой PRR, которые экспрессируются преимущественно в антигеннпрезентирующих клетках и играют решающую роль в изменении иммунного ответа [6]. Толл-подобные рецепторы представлены двумя основными группами: трансмембранные или поверхностные (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 и TLR10) и внутриклеточные (TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9). Рецепторы обладают внеклеточным доменом, содержащим повторы и богатым лейцином (LRR), и внутриклеточным доменом рецептора Толл-интерлейкина 1 (TIR). Домен LRR участвует в распознавании различных молекулярных паттернов, ассоциированных с патогенами (PAMP), в то время как домен TIR играет решающую роль в передаче сигнала, вызывающего воспалительные реакции [7, 8]. LRR и TIR являются двумя функционально важными доменами в структуре TLR. Консервативные последовательности обнаружены в каждом из этих доменов. Однако локализация каждого TLR отличается. Изменения в структуре и функции TLR в первую очередь являются результатом видоспецифичной коэволюции, вызванной конверсией генов между рецепторами, что приводит к образованию гетеродимеров и дупликаций генов с последующими делециями. На протяжении всей эволюции внеклеточный LRR домен сталкивался с сильным давлением отбора

из-за его постоянного воздействия с различными PAMP, и, как следствие, данный домен имеет более высокую дивергенцию между типами TLR [9].

Одиночные нуклеотидные полиморфизмы (SNP), вызванные мутациями в функционально важных аминокислотных остатках, включаются в положительный отбор, тогда как неблагоприятные мутации игнорируются. Кроме этого, воздействие различных PAMP, как правило, липополисахаридов, также создавало постоянное давление отбора, которое приводит к димеризации белков TLR. Кроме того, это расширяет возможности TLR идентифицировать больший спектр различных лигандов, не меняя внутриклеточный сигналинг [10]. Опосредованная рецептором димеризация, например, TLR2 и TLR6 увеличивает спектр лигандов, в то время как опосредованная лигандами димеризация играет решающую роль в привлечении адапторных белков, необходимых для передачи сигнала внутри клетки [11].

### Механизм действия Толл-подобных рецепторов

Молекулярные сигналы при активации TLR формируются через ядерный фактор каппа В (NF- $\kappa$ B) или митоген-активируемую протеинкиназу (MAPK). Дальнейший каскад внутриклеточного сигналинга может реализоваться через MyD88 (белок первичного ответа миелоидной дифференцировки) по зависимому или независимому пути. Первый заканчивается активацией NF- $\kappa$ B, который, в свою очередь, повышает экспрессию провоспалительных цитокинов путем привлечения РНК-полимеразы в промоторную зону. MyD88-независимый путь, в основном, характерен для TLR3 и TLR4. Данный путь заканчивается активацией интерферона (IFN)- $\gamma$  и, соответственно, повышением экспрессии провоспалительных интерферон-опосредованных генов [12, 13].

Провоспалительные реакции, индуцированные TLR, рассматриваются как первая линия защиты, которая не только устраняет угрозу от инфекции, но и ускоряет процесс восстановления иммунного гомеостаза. Вместе с тем нарушение регуляции активности TLR часто приводит к развитию иммунопатологий, в том числе при инфекционных заболеваниях. Гиперактивация или инактивация TLR в основном вызвана мутациями, которые влияют на функционирование этих рецепторов [11, 12].

### Мутации в генах Толл-подобных рецепторов

Современные достижения в геномике раскрыли наличие мутаций в генах TLR, которые могут существенно влиять на иммунный ответ, определяя

восприимчивость или устойчивость организма к инфекциям. Важно, что распространённость этих полиморфизмов демонстрируют вариабельность в зависимости от географического расположения, указывая на естественный отбор, как на доминирующий фактор такого генетического многообразия. Популяционный анализ выявил, что внутриклеточные рецепторы TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9, выполняющие важную роль в противовирусной защите, эволюционировали под давлением строгого отрицательного отбора [14]. Тогда как поверхностные рецепторы TLR1, TLR2, TLR4, TLR6 и TLR10, действие которых направлено на борьбу с экстрацеллюлярными патогенами, эволюционировали в условиях более мягкого отбора, проявляя устойчивость к мутациям, которые включали несинонимичные и стоп-мутации. Также было установлено, что геномные участки, отвечающие за функции TLR1, TLR6 и TLR10, подвергались положительному отбору среди неафриканского населения, что подчёркивает влияние географических условий на эволюцию этих рецепторов и их функции.

Другое исследование [15], в котором изучены частоты генотипов 24 мутаций в генах *TLR1*, *TLR2*, *TLR4*, *TLR6* и *TLR9*, выявило ассоциацию полиморфизмов с геномным происхождением европейцев, что может свидетельствовать о состоянии их адаптивного иммунитета. В частности, было выявлено, что европейское происхождение ассоциировано с наличием аллеля *G* в полиморфизме *I602S* гена *TLR1*, важном для поддержания низкой реактивности в асимптоматических случаях малярии в Юго-Восточной Бразилии. Согласно другим исследованиям [16], сравнение генов *TLR* в моноцитах у африканцев и европейцев выявило ряд полиморфизмов в локусах, связанных с количественными изменениями в профиле экспрессии генов (eQTL), что влияет на разнообразие иммунного ответа на инфекцию. У европейцев обнаружена мутация *trans-eQTL* в гене *TLR1*, регулирующая угнетение экспрессии провоспалительного гена при повышении вирусной нагрузки, защищая их от избыточной активации иммунной системы и развития гиперергической реакции. Эти иммунорегуляторные реакции можно интерпретировать как важные факторы естественного отбора, способствующие эволюционной адаптации к инфекциям [17, 18].

Следовательно, мутации генов *TLR* можно рассматривать как «эволюционный переключатель» между активацией иммунной системы и воспалением, а также подавлением его негативных эффектов, возникающих в результате взаимодействия организма человека и инфекции.

#### Роль мутаций Толл-подобных рецепторов в патогенезе цитомегаловирусной инфекции

Как показывают исследования, генетические факторы могут существенно изменять чувствительность организма к вирусам, что может быть причиной их

длительной персистенции [19, 20]. Цитомегаловирус (ЦМВ) является одним из самых распространенных вирусов в популяции людей с серопривалентностью от 50% до 80%. Заражение ЦМВ может быть вызвано дефектами врожденного и адаптивного иммунитета, в том числе мутациями в системе рецепторов TLR [21–23]. Исследование, проведенное Jabłońska A. и коллегами [24], показало, что гетерозиготные генотипы *Arg677Trp* (rs121917864) гена *TLR2* и *Asp299Gly* (rs4986790) гена *TLR4* связаны с низкой виреемией ЦМВ и вероятностью развития инфекции, как среди новорожденных, так и в когорте взрослых людей. Тогда как гомозиготный генотип *TLR2* дикого типа увеличивал риск заражения ЦМВ только у взрослых. В работе Kijpittayarat S. и коллег [25] было выявлено, что гомозиготный и гетерозиготный генотип *Arg753Gln* гена *TLR2* связаны с высоким уровнем вирусной нагрузки ЦМВ. Средняя максимальная вирусная нагрузка составила 37059 копий/мл и 29718 копий/мл соответственно. Эти значения существенно превышают показатели у пациентов, не имеющих аналогичных мутаций в гене *TLR2*.

Согласно другим исследованиям [26], мутация *1635A>G* (rs352140) гена *TLR9* связана с высоким риском развития ЦМВ инфекции у инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) новорожденных. Аналогичные результаты были получены Jabłońska A. и коллегами, но в когорте взрослых пациентов с коинфекцией вызванной ЦМВ и ВИЧ [27]. Была показана ассоциация полиморфизма *2848C>T* (rs352140) гена *TLR9* с уровнем вирусной нагрузки ЦМВ. Наличие мутаций *1237T>C* (rs5743836) и *1486T>C* (rs187084) может быть связано с изменением функциональной активности рецептора. Анализ последовательности промоторного гена *TLR9* показал, что носительство аллеля *C* в положении *1237T>C* создает предполагаемый сайт связывания для NF-кB, что, предположительно, влияет на транскрипционную активность гена [28]. Тогда как полиморфизм *2848G>A* гена *TLR9* связан с изменениями в экспрессии генов, участвующих в развитии воспаления [29].

Представленные данные подчеркивают значимость генетической изменчивости *TLR* в нарушении иммунного ответа и развития ЦМВ инфекции. Однако молекулярные механизмы функционирования предстоит еще изучить.

#### Генетическая изменчивость Толл-подобных рецепторов и ее влияние на развитие цитомегаловирусной инфекции у беременных

Считается, что мутации в генах *TLR2*, *TLR7* и *TLR9* могут влиять на развитие первичной ЦМВ инфекции у женщин во время беременности. Подтверждением является работа Mhandire D.Z. и его коллег [30], в которой показано, что мутантный генотип *A>C rs179008* гена *TLR7* связан с развитием ЦМВ инфекции у женщин на поздних сроках беременности, тогда как мута-

ция  $T>C$  rs352139 гена *TLR9* такой ассоциации не имеет. Генотип  $C>T$  rs1816702 гена *TLR2* связан с низкой вероятностью заражения ЦМВ беременных, что может свидетельствовать об участии данного полиморфизма в невосприимчивости к вирусу. В другом исследовании, проведенном Wujcicka W. и коллегами [31], выявлена связь мутаций  $2258A>G$  (rs5743708) гена *TLR2*,  $896G>A$  (rs4986790) и  $1196C>T$  (rs4986791) гена *TLR4*,  $2848G>A$  (rs352140) гена *TLR9* с первичной ЦМВ инфекцией у беременных. В работе показано, что гомозиготный генотип *GG* и гетерозиготный генотип *GA*, а также носительство аллеля *G* в полиморфизме  $2848G>A$  гена *TLR9* связаны с низким риском заражения ЦМВ женщин во время беременности. Мутации  $2258A>G$  гена *TLR2*, а также  $896G>A$  и  $1196C>T$  гена *TLR4* таких ассоциаций не имеют. Torki S.H. и Naif H.M. [32] продемонстрировали связь гомозиготного генотипа rs5743708 гена *TLR2* с высоким риском развития ЦМВ инфекции у беременных.

Эти данные определяют важность понимания генетической изменчивости *TLR* у инфицированных и неинфицированных ЦМВ беременных как основы для мониторинга по оптимизации диагностики и прогнозирования внутриутробного инфицирования плода.

### Значение Толл-подобных рецепторов в развитии врожденной цитомегаловирусной инфекции у новорожденных

Как показывают исследования, нарушение функционирования врожденного иммунитета у женщин с первичной или реактивацией хронической ЦМВ инфекции во время беременности, в том числе связанное с иммунологической реактивностью и дефектами системы *TLR*, может приводить к заражению плода и развитию врожденной инфекции у новорожденных [33, 34]. Синцитиотрофобласт также может быть вовлечен в процесс распознания вируса и его вертикальную передачу, так как активно экспрессирует различные типы *TLR* на протяжении всей беременности [35]. Наибольшую значимость среди известных *TLR* здесь имеют типы 2 и 4 [36]. Реализация их функции связана с формированием противовирусного иммунитета на границе материнско-плодной. Интересно, что на протяжении первого триместра беременности высокая экспрессия *TLR2* и *TLR4* отмечается на поверхности цитотрофобласта, тогда как в третьем триместре *TLR2* преимущественно располагается на эндотелиальных клетках сосудов и макрофагах плаценты, а *TLR4* – на поверхности синцитиотрофобласта и фибробластах [37]. Возможно, что отсутствие экспрессии *TLR* на внешнем слое трофобласта в первом триместре беременности выполняет защитную функцию, позволяя плаценте реагировать на инфекцию только при повреждении барьера. В то время как наличие повышенной экспрессии *TLR* на поверхности плаценты в третьем триместре беременности может иметь негативный эффект, связанный с активацией иммунной системы и развитием воспале-

ния, что усиливает риск внутриутробной передачи вируса плоду.

Следует отметить, что неблагоприятные эффекты в отношении беременности, сопровождающиеся повышенным риском развития внутриутробной инфекции, могут быть сопряжены с генетическими вариациями *TLR*, определяющими функциональную активность рецепторов и последующий сигналлинг. В исследовании, проведенном Taniguchi R. и коллегами [38], отмечена связь генотипа *CC* в полиморфизме rs3804100 гена *TLR2* с риском внутриутробного инфицирования ЦМВ во время беременности, а генотипа *AG* в полиморфизме rs1898830 – с врожденной ЦМВ инфекцией у новорожденных, что также не исключает вертикальную передачу вируса [39]. Eldar-Yedidia Y. и коллеги [40] исследовали связь генотипов rs4696480, rs3804100 и rs1898830 гена *TLR2*, rs3775291 гена *TLR3* и rs179008 гена *TLR7* с развитием внутриутробной ЦМВ инфекции при заражении женщин во втором триместре беременности. Выявлена связь генотипа rs1898830 гена *TLR2* с внутриутробной передачей вируса во время беременности и генотипов rs3804100 и rs1898830 – с врожденной ЦМВ инфекцией у новорожденных. Варианты мутаций в генах *TLR3* и *TLR7* такой связи не имели. Другое исследование, выполненное Paradowska E. и коллегами [41] подтвердило, что гетерозиготный генотип rs187084 гена *TLR9* связан с высоким уровнем виреемии. Studzińska M. и коллеги [42] также показали, что наличие гетерозиготных генотипов rs3775291 гена *TLR3* и rs5741880 гена *TLR7* определяет повышенный риск развития врожденной ЦМВ инфекции.

Дальнейшее исследование в этой области позволит определить роль *TLR* и их мутаций в развитии врожденной ЦМВ инфекции.

### Заключение

Анализ данных научных публикаций продемонстрировал потенциально важную роль рецепторов *TLR2*, *TLR4*, *TLR7* и *TLR9*, а также их генетической изменчивости в патогенезе ЦМВ инфекции, как в общей популяции людей, так и у беременных. Определено их возможное участие в развитии врожденной ЦМВ инфекции у новорожденных. Вместе с тем молекулярные механизмы функционирования отдельных *TLR* и их генетические вариации, которые связаны с ЦМВ инфицированием, как у матери, так и у новорожденного, требуют дальнейшего изучения. Результаты исследований представляют ценную научную информацию, которая может быть использована для разработки терапевтических мишеней с целью их возможного применения для иммунокоррекции воспаления, вызванного ЦМВ инфицированием.

### Конфликт интересов

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

**Conflict of interest**

The author declares that there are no obvious or potential conflicts associated with the publication of this article.

**Источники финансирования**

Исследование проводилось без участия спонсоров.  
**Financing Sources**  
The study was not sponsored.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Silva S., Ayoub H.H., Johnston C., Atun R., Abu-Raddad L.J. Estimated economic burden of genital herpes and HIV attributable to herpes simplex virus type 2 infections in 90 low- and middle-income countries: A modeling study // PLoS Med. 2022. Vol.19, Iss.12. Article number:1003938. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003938>
2. Barreiro L.B., Quintana-Murci L. Evolutionary and population (epi)genetics of immunity to infection // Hum. Genet. 2020. Vol.139, №6-7. P.723–732. <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02167-x>
3. Sherwood E.R., Burelbach K.R., McBride M.A., Stothers C.L., Owen A.M., Hernandez A., Patil N.K., Williams D.L., Bohannon J.K. Innate immune memory and the host response to infection // J. Immunol. 2022. Vol.208, №4. P.785–792. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2101058>
4. Germic N., Frangez Z., Yousefi S., Simon H.-U. Regulation of the innate immune system by autophagy: Monocytes, macrophages, dendritic cells and antigen presentation // Cell Death. Differ. 2019. Vol.26, №4. P.715–727. <https://doi.org/10.1038/s41418-019-0297-6>
5. Fitzgerald K.A., Kagan J.C. Toll-like receptors and the control of immunity // Cell. 2020. Vol.180, №6. P.1044–1066. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.041>
6. Fore F., Indrithi C., Mamutse J., Nugraha J. TLR10 and its unique anti-inflammatory properties and potential use as a target in therapeutics // Immune Netw. 2020. Vol.20, №3. Article number:e21. <https://doi.org/10.4110/in.2020.20.e21>
7. Kemball C.C., Alirezaei M., Whittton J.L. Type B coxsackieviruses and their interactions with the innate and adaptive immune systems // Future Microbiol. 2020. Vol.15, №9. P.1329–1347. <https://doi.org/10.2217/fmb.10.101>
8. Akira S., Takeda K. Toll-like receptor signaling // Nat. Rev. Immunol. 2004. Vol.4, №7. P.499–511. <https://doi.org/10.1038/nri1391>
9. Werling D., Jann O.C., Offord V., Glass E.J., Coffey T.J. Variation matters: TLR structure and species-specific pathogen recognition // Trends Immunol. 2008. Vol.30, №3. P.124–130. <https://doi.org/10.1016/j.it.2008.12.001>
10. Farhat K., Riekenberg S., Heine H., Debarry J., Lang R., Mages J., Buwitt-Beckmann U., Röschmann K., Jung G., Wiesmüller K.-H., Ulmer A.J. Heterodimerization of TLR2 with TLR1 or TLR6 expands the ligand spectrum but does not lead to differential signaling // J. Leukoc. Biol. 2007. Vol.83, Iss.3. P.692–701. <https://doi.org/10.1189/jlb.0807586>
11. Mukherjee S., Huda S., Sinha Babu S.P. Toll-like receptor polymorphism in host immune response to infectious diseases: A review // Scan. J. Immunol. 2019. Vol.90, №1. Article number:12771. <https://doi.org/10.1111/sji.12771>
12. Joosten L.A., Abdollahi-Roodsaz S., Dinarello C.A., O'Neill L., Netea M.G. Toll-like receptors and chronic inflammation in rheumatic diseases: New developments // Nat. Rev. Rheumatol. 2016. Vol.12, №6. P.344–357. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.61>
13. Medvedev A.E. Toll-like receptor polymorphisms, inflammatory and infectious diseases, allergies, and cancer // J. Interferon Cytokine Res. 2013. Vol.33, №9. P.467–484. <https://doi.org/10.1089/jir.2012.0140>
14. Barreiro L.B., Ben-Ali M., Quach H., Laval G., Patin E., Pickrell J.K., Bouchier C., Tichit M., Neyrolles O., Gicquel B., Kidd J.R., Kidd K.K., Alcaïs A., Ragimbeau J., Pellegrini S., Abel L., Casanova J.-L., Quintana-Murci L. Evolutionary dynamics of human toll-like receptors and their different contributions to host defense // PLoS Gen. 2009. Vol.5, №7. Article number:1000562. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000562>
15. Guimarães L.O., Bajay M.M., Monteiro E.F., Wunderlich G., Santos S.E., Kirchgatter K. Genetic ancestry effects on the distribution of toll-like receptors (TLRs) gene polymorphisms in a population of the Atlantic Forest, São Paulo, Brazil // Hum. Immunol. 2018. Vol.79, №2. P.101–108. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2017.11.007>
16. Quach H., Rotival M., Pothlighet J., Loh Y.-H.E., Dannemann M., Zidane N., Laval G., Patin E., Harmant C., Lopez M., Deschamps M., Naffakh N., Duffy D., Coen A., Leroux-Roels G., Clément F., Boland A., Deleuze J.-F., Kelso J., Albert M.L., Quintana-Murci L. Genetic adaptation and Neanderthal admixture shaped the immune system of human populations // Cell. 2016. Vol.167, №3. Article number:100024. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.09.024>
17. Deschamps M., Laval G., Fagny M., Itan Y., Abel L., Casanova J.-L., Patin E., Quintana-Murci L. Genomic signatures of selective pressures and introgression from archaic hominins at human innate immunity genes // Hum. Genet. 2016. Vol.98, №1. P.5–21. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.11.014>
18. Reher D., Key F.M., Andrés A.M., Kelso J. Immune gene diversity in archaic and present-day humans // Genome Biol. Evol. 2018. Vol.11, №1. P.232–241. <https://doi.org/10.1093/gbe/evy271>
19. Frascaroli G., Rossini G., Maltoni V., Bartoletti M., Ortolani P., Gredmark-Russ S., Gelsomino F., Moroni A., Silenzi S., Castellani G., Sambri V., Mastrianni A., Brune W., Varani S. Genetic and functional characterization of toll-like receptor responses in immunocompetent patients with CMV mononucleosis // Front. Cell Infect. Microbiol. 2020.

Vol.10. Article number:386. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00386>

20. El-Nabi S.H., Sayed S., Abd-Elhafez M.A., Elfiky M., Abdel Moneim A.E., El-Garawani I. Arg753Gln polymorphisms in the toll-like receptor 2 gene are associated with cytomegalovirus infection in Egyptian bone marrow recipients // Endocr. Metab. Immune Disord. Drug. Targets. 2020. Vol.20, №4. P.619–624. <https://doi.org/10.2174/1871530319666191018124710>

21. Sezgin E., An P., Winkler C.A. Host genetics of cytomegalovirus pathogenesis // Front. Genet. 2019. Vol.10. Article number:616. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00616>

22. Redondo N., Rodríguez-Goncer I., Parra P., Ruiz-Merlo T., López-Medrano F., González E., Polanco N., Trujillo H., Hernández A., San Juan R., Andrés A., Aguado J.M., Fernández-Ruiz M. Influence of single-nucleotide polymorphisms in TLR3 (rs3775291) and TLR9 (rs352139) on the risk of CMV infection in kidney transplant recipients // Front. Immunol. 2022. Vol.13. Article number:929995. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.929995>

23. Bulka C.M., Bommarito P.A., Aiello A.E., Fry R.C. Cytomegalovirus seroprevalence, recurrence, and antibody levels // Environ. Epidemiol. 2020. Vol.4, №4. Article number:1000. <https://doi.org/10.1097/ee9.00000000000000100>

24. Jabłońska A., Paradowska E., Studzińska M., Suski P., Nowakowska D., Wiśniewska-Ligier M., Woźniakowska-Gęsicka T., Wilczyński J., Leśnickowski Z.J. Relationship between toll-like receptor 2 ARG677TRP and Arg753Gln and Toll-like receptor 4 asp299gly polymorphisms and cytomegalovirus infection // Int. J. Infect. Dis. 2014. Vol.25. P.11–15. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.04.001>

25. Kijpittayarat S., Eid A.J., Brown R.A., Paya C.V., Razonable R.R. Relationship between Toll-like receptor 2 polymorphism and cytomegalovirus disease after liver transplantation // Clin. Infect. Dis. 2007. Vol.44, №10. P.1315–1320. <https://doi.org/10.1086/514339>

26. Beima-Sofie K., Wamalwa D., Maleche-Obimbo E., Lingappa J.R., Mackelprang R., Gantt S., John-Stewart G., Casper C., Slyker J.A. Toll-like receptor 9 polymorphism is associated with increased Epstein-Barr virus and cytomegalovirus acquisition in HIV-exposed infants // AIDS. 2018. Vol.32, №2. P.267–270. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001680>

27. Jabłońska A., Jabłonowska E., Studzińska M., Kamerys J., Paradowska E. The TLR9 2848C/T polymorphism is associated with the CMV DNAemia among HIV/CMV co-infected patients // Cells. 2021. Vol.10, №9. Article number:2360. <https://doi.org/10.3390/cells10092360>

28. Ng M.T., Van't Hof R., Crockett J.C., Hope M.E., Berry S., Thomson J., McLean M.H., McColl K.E., El-Omar E.M., Hold G.L. Increase in NF-kappaB binding affinity of the variant C allele of the toll-like receptor 9 -1237T/C polymorphism is associated with helicobacter pylori-induced gastric disease // Infect. Immun. 2010. Vol.78, №3. P.1345–1352. <https://doi.org/10.1128/IAI.01226-09>

29. Carvalho A., Osório N.S., Saraiva M., Cunha C., Almeida A.J., Teixeira-Coelho M., Ludovico P., Pedrosa J., Pitzurra L., Aversa F., Romani L., Castro A.G., Rodrigues F. The C allele of rs5743836 polymorphism in the human TLR9 promoter links IL-6 and TLR9 up-regulation and confers increased B-cell proliferation // PLoS One. 2011. Vol.6, №11. Article number:e28256. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028256>

30. Mhandire D.Z., Mhandire K., Magadze M., Wonkam A., Kengne A.P., Dandara C. Genetic variation in toll like receptors 2, 7, 9 and interleukin-6 is associated with cytomegalovirus infection in late pregnancy // BMC Med. Gen. 2020. Vol.21, №1. Article number:10448. <https://doi.org/10.1186/s12881-020-01044-8>

31. Wujcicka W., Paradowska E., Studzińska M., Wilczyński J., Nowakowska D. Toll-like receptors genes polymorphisms and the occurrence of HCMV infection among pregnant women // Virol. J. 2017. Vol.14, №1. Article number:730. <https://doi.org/10.1186/s12985-017-0730-8>

32. Torki S.H., Naif H.M. Gene-polymorphisms in tell like receptors (TLR-2 and TLR-9) with cytomegalovirus infection in aborted women // T.M.J. 2022. Vol.45, Iss.2. P.5815–5821.

33. Enders G., Daiminger A., Bäder U., Exler S., Enders M. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age // J. Clin. Virol. 2011. Vol.52, №3. P.244–246. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2011.07.005>

34. Афонин А.А., Левкович А.Ю., Левкович М.А., Кравченко Л.В. Роль экспрессии TLR2, TLR6 и полиморфизма их генов в развитии генерализованной цитомегаловирусной и герпетической инфекции у новорожденных детей // Медицинский вестник Юга России. 2015. №3. С.24–27. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2015-3-24-27>

35. Njue A., Coyne C., Margulis A.V., Wang D., Marks M.A., Russell K., Das R., Sinha A. The role of congenital cytomegalovirus infection in adverse birth outcomes: a review of the potential mechanisms // Viruses. 2020. Vol.13, №1. Article number:20. <https://doi.org/10.3390/v13010020>

36. Koga K., Mor G. Toll-like receptors at the maternal-fetal interface in normal pregnancy and pregnancy disorders // Am. J. Reprod. Immunol. 2010. Vol.63, №6. P.587–600. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00848.x>

37. Pudney J., He X., Masheeb Z., Kindelberger D.W., Kuohung W., Ingalls R.R. Differential expression of toll-like receptors in the human placenta across early gestation // Placenta. 2016. Vol.46. P.1–10. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.07.005>

38. Taniguchi R., Koyano S., Suzutani T., Goishi K., Ito Y., Morioka I., Oka A., Nakamura H., Yamada H., Igarashi T., Inoue N. Polymorphisms in TLR-2 are associated with congenital cytomegalovirus (CMV) infection but not with congenital CMV disease // Int. J. Infect. Dis. 2013. Vol.17, №12. Article number:1304. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2013.06.004>

39. Fernández-Ruiz M., Corrales I., Arias M., Campistol J.M., Giménez E., Crespo J., López-Oliva M.O., Beneyto I., Martín-Moreno P.L., Llamas-Fuente F., Gutiérrez A., García-Álvarez T., Guerra-Rodríguez R., Calvo N., Fernández-Rodríguez A., Tabernero-Romo J.M., Navarro M.D., Ramos-Verde A., Aguado J.M., Navarro D. Association between individual and combined SNPs in genes related to innate immunity and incidence of CMV infection in seropositive kidney transplant recipients // Am. J. Transplant. 2015. Vol.15, №5. P.1323–1335. <https://doi.org/10.1111/ajt.13107>

40. Eldar-Yedidia Y., Hillel M., Cohen A., Bar-Meir M., Freier-Dror Y., Schlesinger Y. Association of toll-like receptors polymorphism and intrauterine transmission of cytomegalovirus // PLOS One. 2017. Vol.12, №12. Article number:0189921. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189921>

41. Paradowska E., Jabłońska A., Studzińska M., Skowrońska K., Suski P., Wiśniewska-Ligier M., Woźniakowska-Gęsicka T., Nowakowska D., Gaj Z., Wilczyński J., Leśnikowski Z.J. TLR9 -1486T/C and 2848C/T SNPs are associated with human cytomegalovirus infection in infants // PLoS One. 2016. Vol.11, №4. Article number:154100. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154100>

42. Studzińska M., Jabłońska A., Wiśniewska-Ligier M., Nowakowska D., Gaj Z., Leśnikowski Z.J. Association of TLR3 L412F polymorphism with cytomegalovirus infection in children // PLoS One. 2017. Vol.12, №1. Article number:169420. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169420>

## REFERENCES

1. Silva S., Ayoub H.H., Johnston C., Atun R., Abu-Raddad L.J. Estimated economic burden of genital herpes and HIV attributable to herpes simplex virus type 2 infections in 90 low- and middle-income countries. *PLOS Med.* 2022; 19(12):1003938. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003938>
2. Barreiro L.B., Quintana-Murci L. Evolutionary and population (epi)genetics of immunity to infection. *Hum. Genet.* 2020; 139(6–7):723–732. <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02167-x>
3. Sherwood E.R., Burelbach K.R., McBride M.A., Stothers C.L., Owen A.M., Hernandez A., Patil N.K., Williams D.L., Bohannon J.K. Innate immune memory and the host response to infection. *J. Immunol.* 2022; 208(4):785–792. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2101058>
4. Germic N., Frangez Z., Yousefi S., Simon H.-U. Regulation of the innate immune system by autophagy: Monocytes, macrophages, dendritic cells and antigen presentation. *Cell Death. Differ.* 2019; 26(4):715–727. <https://doi.org/10.1038/s41418-019-0297-6>
5. Fitzgerald K.A., Kagan J.C. Toll-like receptors and the control of immunity. *Cell* 2020; 180(6):1044–1066. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.041>
6. Fore F., Indriputri C., Mamutse J., Nugraha J. TLR10 and its unique anti-inflammatory properties and potential use as a target in therapeutics. *Immune Netw.* 2020; 20(3):e21. <https://doi.org/10.4110/in.2020.20.e21>
7. Kemball C.C., Alirezaei M., Whitton J.L. Type B coxsackieviruses and their interactions with the innate and adaptive immune systems. *Future Microbiol.* 2020; 15(9):1329–1347. <https://doi.org/10.2217/fmb.10.101>
8. Akira S., Takeda K. Toll-like receptor signaling. *Nat. Rev. Immunol.* 2004; 4(7):499–511. <https://doi.org/10.1038/nri1391>
9. Werling D., Jann O.C., Offord V., Glass E.J., Coffey T.J. Variation matters: TLR structure and species-specific pathogen recognition. *Trends Immunol.* 2008; 30(3):124–130. <https://doi.org/10.1016/j.it.2008.12.001>
10. Farhat K., Riekenberg S., Heine H., Debarry J., Lang R., Mages J., Buwitt-Beckmann U., Röschmann K., Jung G., Wiesmüller K.-H., Ulmer A.J. Heterodimerization of TLR2 with TLR1 or TLR6 expands the ligand spectrum but does not lead to differential signaling. *J. Leukoc. Biol.* 2007; 83(3):692–701. <https://doi.org/10.1189/jlb.0807586>
11. Mukherjee S., Huda S., Sinha Babu S.P. Toll-like receptor polymorphism in host immune response to infectious diseases: A review. *Scan. J. Immunol.* 2019; 90(1):12771. <https://doi.org/10.1111/sji.12771>
12. Joosten L.A., Abdollahi-Roodsaz S., Dinarello C.A., O'Neill L., Netea M.G. Toll-like receptors and chronic inflammation in rheumatic diseases: New developments. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2016; 12(6):344–357. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.61>
13. Medvedev A.E. Toll-like receptor polymorphisms, inflammatory and infectious diseases, allergies, and cancer. *J. Interferon Cytokine Res.* 2013; 33(9):467–484. <https://doi.org/10.1089/jir.2012.0140>
14. Barreiro L.B., Ben-Ali M., Quach H., Laval G., Patin E., Pickrell J.K., Bouchier C., Tichit M., Neyrolles O., Gicquel B., Kidd J.R., Kidd K.K., Alcaïs A., Ragimbeau J., Pellegrini S., Abel L., Casanova J.-L., Quintana-Murci L. Evolutionary dynamics of human toll-like receptors and their different contributions to host defense. *PLoS Genetics.* 2009; 5(7):1000562. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000562>
15. Guimarães L.O., Bajay M.M., Monteiro E.F., Wunderlich G., Santos S.E., Kirchgatter K. Genetic ancestry effects on the distribution of Toll-like receptors (TLRs) gene polymorphisms in a population of the Atlantic Forest, São Paulo,

- Brazil. *Human Immunol.* 2018; 79(2): 101–108. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2017.11.007>
16. Quach H., Rotival M., Pothlighet J., Loh Y.-H.E., Dannemann M., Zidane N., Laval G., Patin E., Harmant C., Lopez M., Deschamps M., Naffakh N., Duffy D., Coen A., Leroux-Roels G., Clément F., Boland A., Deleuze J.-F., Kelso J., Albert M.L., Quintana-Murci L. Genetic adaptation and Neandertal admixture shaped the immune system of human populations. *Cell* 2016; 167(3):100024. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.09.024>
17. Deschamps M., Laval G., Fagny M., Itan Y., Abel L., Casanova J.-L., Patin E., Quintana-Murci L. Genomic signatures of selective pressures and introgression from archaic hominins at human innate immunity genes. *Hum. Genet.* 2016; 98(1):5–21. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.11.014>
18. Reher D., Key F.M., Andrés A.M., Kelso J. Immune gene diversity in archaic and present-day humans. *Genome Biol. Evol.* 2018; 11(1):232–241. <https://doi.org/10.1093/gbe/evy271>
19. Frascaroli G., Rossini G., Maltoni V., Bartoletti M., Ortolani P., Gredmark-Russ S., Gelsomino F., Moroni A., Silenzi S., Castellani G., Sambri V., Mastroianni A., Brune W., Varani S. Genetic and functional characterization of toll-like receptor responses in immunocompetent patients with CMV mononucleosis. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2020; 10:386. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00386>
20. El-Nabi S.H., Sayed S., Abd-Elhafez M.A., Elfiky M., Abdel Moneim A.E., El-Garawani I. Arg753Gln polymorphisms in the toll-like receptor 2 gene are associated with cytomegalovirus infection in Egyptian bone marrow recipients. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug. Targets.* 2020; 20(4):619–624. <https://doi.org/10.2174/187153031966191018124710>
21. Sezgin E., An P., Winkler C.A. Host genetics of cytomegalovirus pathogenesis. *Front. Genet.* 2019; 10:616. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00616>
22. Redondo N., Rodríguez-Goncer I., Parra P., Ruiz-Merlo T., López-Medrano F., González E., Polanco N., Trujillo H., Hernández A., San Juan R., Andrés A., Aguado J.M., Fernández-Ruiz M. Influence of single-nucleotide polymorphisms in TLR3 (rs3775291) and TLR9 (rs352139) on the risk of CMV infection in kidney transplant recipients. *Front. Immunol.* 2022; 13:929995. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.929995>
23. Bulka C.M., Bommarito P.A., Aiello A.E., Fry R.C. Cytomegalovirus seroprevalence, recurrence, and antibody levels. *Environ. Epidemiology*. 2020; 4(4):1000. <https://doi.org/10.1097/ee9.0000000000000100>
24. Jabłońska A., Paradowska E., Studzińska M., Suski P., Nowakowska D., Wiśniewska-Ligier M., Woźniakowska-Gęsicka T., Wilczyński J., Leśnikowski Z.J. Relationship between Toll-like receptor 2 ARG677TRP and Arg753Gln and toll-like receptor 4 asp299gly polymorphisms and cytomegalovirus infection. *Int. J. Infect. Dis.* 2014; 25:11–15. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.04.001>
25. Kijpittayarat S., Eid A.J., Brown R.A., Paya C.V., Razonable R.R. Relationship between Toll-like receptor 2 polymorphism and cytomegalovirus disease after liver transplantation. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44(10):1315–1320. <https://doi.org/10.1086/514339>
26. Beima-Sofie K., Wamalwa D., Maleche-Obimbo E., Lingappa J.R., Mackelprang R., Gantt S., John-Stewart G., Casper C., Slyker J.A. Toll-like receptor 9 polymorphism is associated with increased Epstein-Barr virus and Cytomegalovirus acquisition in HIV-exposed infants. *AIDS* 2018; 32(2):267–270. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001680>
27. Jabłońska A., Jabłonowska E., Studzińska M., Kamerys J., Paradowska E. The TLR9 2848C/T Polymorphism Is Associated with the CMV DNAemia among HIV/CMV Co-Infected Patients. *Cells* 2021; 10(9):2360. <https://doi.org/10.3390/cells10092360>
28. Ng M.T., Van't Hof R., Crockett J.C., Hope M.E., Berry S., Thomson J., McLean M.H., McColl K.E., El-Omar E.M., Hold G.L. Increase in NF-kappaB binding affinity of the variant C allele of the toll-like receptor 9 -1237T/C polymorphism is associated with Helicobacter pylori-induced gastric disease. *Infect. Immun.* 2010; 78(3):1345–1352. <https://doi.org/10.1128/IAI.01226-09>
29. Carvalho A., Osório N.S., Saraiva M., Cunha C., Almeida A.J., Teixeira-Coelho M., Ludovico P., Pedrosa J., Pitzurra L., Aversa F., Romani L., Castro A.G., Rodrigues F. The C allele of rs5743836 polymorphism in the human TLR9 promoter links IL-6 and TLR9 up-regulation and confers increased B-cell proliferation. *PLoS One* 2011; 6(11):e28256. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028256>
30. Mhandire D.Z., Mhandire K., Magadze M., Wonkam A., Kengne A.P., Dandara C. Genetic variation in toll like receptors 2, 7, 9 and interleukin-6 is associated with cytomegalovirus infection in late pregnancy. *BMC Med. Gen.* 2020; 21(1):10448. <https://doi.org/10.1186/s12881-020-01044-8>
31. Wójcicka W., Paradowska E., Studzińska M., Wilczyński J., Nowakowska D. Toll-like receptors genes polymorphisms and the occurrence of HCMV infection among pregnant women. *Virol. J.* 2017; 14(1):730. <https://doi.org/10.1186/s12985-017-0730-8>
32. Torki S.H., Naif H.M. Gene-polymorphisms in tell like receptors (TLR-2 and TLR-9) with cytomegalovirus infection in aborted women. *T.M.J.* 2022; 45(2):5815–5821.
33. Enders G., Daiminger A., Bäder U., Exler S., Enders M. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. *J. Clin. Virol.* 2011; 52(3):244–246.

<https://doi.org/10.1016/j.jcv.2011.07.005>

34. Afonin A.A., Levkovich A.Y., Levkovich M.A., Kravchenko L.V. [The role of TLR2 and TLR6 gene expression and polymorphism in the development of generalized cytomegalovirus and herpes infections in newborns]. *Meditinskij vestnik Yuga Rossii = Medical Bulletin of Southern Russia* 2015; 3:24–27 (in Russian). <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2015-3-24-27>

35. 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>

36. Koga K., Mor G. Toll-like receptors at the maternal-fetal interface in normal pregnancy and pregnancy disorders. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2010; 63(6):587–600. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00848.x>

37. Pudney J., He X., Masheeb Z., Kindelberger D.W., Kuohung W., Ingalls R.R. Differential expression of toll-like receptors in the human placenta across early gestation. *Placenta* 2016; 46:1–10. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.07.005>

38. Taniguchi R., Koyano S., Suzutani T., Goishi K., Ito Y., Morioka I., Oka A., Nakamura H., Yamada H., Igarashi T., Inoue N. Polymorphisms in TLR-2 are associated with congenital cytomegalovirus (CMV) infection but not with congenital CMV disease. *Int. J. Infect. Dis.* 2013; 17(12): 1304. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2013.06.004>

39. Fernández-Ruiz M., Corrales I., Arias M., Campistol J.M., Giménez E., Crespo J., López-Oliva M.O., Beneyto I., Martín-Moreno P.L., Llamas-Fuente F., Gutiérrez A., García-Álvarez T., Guerra-Rodríguez R., Calvo N., Fernández-Rodríguez A., Tabernero-Romo J.M., Navarro M.D., Ramos-Verde A., Aguado J.M., Navarro D. Association between individual and combined SNPs in genes related to innate immunity and incidence of CMV infection in seropositive kidney transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2015; 15:1323–1335. <https://doi.org/10.1111/ajt.13107>

40. Eldar-Yedidia Y., Hillel M., Cohen A., Bar-Meir M., Freier-Dror Y., Schlesinger Y. Association of Toll-like receptors polymorphism and intrauterine transmission of cytomegalovirus. *PLOS One* 2017; 12(12):189921. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189921>

41. Paradowska E., Jabłońska A., Studzińska M., Skowrońska K., Suski P., Wiśniewska-Ligier M., Woźniakowska-Gęsicka T., Nowakowska D., Gaj Z., Wilczyński J., Leśnikowski Z.J. TLR9 -1486T/C and 2848C/T SNPs are associated with human cytomegalovirus infection in infants. *PLoS One* 2016; 11(4):154100. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154100>

42. Studzińska M., Jabłońska A., Wiśniewska-Ligier M., Nowakowska D., Gaj Z., Leśnikowski Z.J. Association of TLR3 L412F polymorphism with cytomegalovirus infection in children. *PLoS One* 2017; 12(1):169420. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169420>

---

#### Информация об авторах:

**Ирина Анатольевна Андреевская**, 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 0000-0003-0212-0201

**Егор Михайлович Устинов**, 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: eustinov.asma@gmail.com, ORCID 0000-0002-6235-8732

**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, ORCID 0000-0003-3718-9962

#### Author information:

**Irina A. Andrievskaya**, PhD, D.Sc. (Biol.), Professor 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 0000-0003-0212-0201

**Egor M. Ustinov**, Research Laboratory Assistant, 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: eustinov.asma@gmail.com, ORCID 0000-0002-6235-8732

**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, ORCID 0000-0003-3718-9962

УДК 616.248:616.12-008.64]616-097

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-143-152

## ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

М.Б.Савич<sup>1,2</sup>, И.В.Демко<sup>1,2</sup>, Е.А.Собко<sup>1,2</sup>, Р.В.Хомченков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

<sup>2</sup>Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница», 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3А

**РЕЗЮМЕ.** Бронхиальная астма (БА) является глобальной проблемой здравоохранения всех стран мира. В настоящее время растёт удельный вес больных БА, которые имеют сопутствующую сердечнососудистую патологию. Наиболее часто встречающейся коморбидностью является сочетание БА и хронической сердечной недостаточности (ХСН). С учетом некоторой общности клинической симптоматики в дебюте довольно сложно провести дифференциальную диагностику данных заболеваний. В этой ситуации встает вопрос о возможности ранней диагностики ХСН у пациентов с БА и необходимости дальнейшего поиска этиопатогенетических маркеров, так как, большинство лабораторных показателей не имеют 100% патогномоничного значения. Проведен анализ доступных литературных данных о потенциальных маркерах ХСН у пациентов с БА в анамнезе. Информационные запросы включали следующую совокупность ключевых слов: «маркеры хронической сердечной недостаточности, бронхиальная астма, N-терминальный мозговой натрийуретический пептид (NTproBNP)». Выявлено, что NTproBNP, являющийся в настоящее время «золотым стандартом» для диагностики ХСН, не имеет стопроцентного прогностического значения, а значит, имеется необходимость дальнейшего поиска высокочувствительных и более специфичных маркеров. В статье представлены новые биологические маркеры, такие как маркер фиброза – галектин-3, гамма-глютамилтранспептидаза, стимулирующий фактор роста, пентраксин 3, тенасцин C, которые могут быть использованы для прогнозирования и стратификации риска развития сердечной недостаточности. Делается вывод, что поиск новых биологических маркеров способствовал бы более ранней диагностике ХСН, а, следовательно, своевременно начатой терапии, которая помогла бы уменьшить число госпитализаций и повысить качество жизни пациентов.

*Ключевые слова:* маркеры хронической сердечной недостаточности, бронхиальная астма, NTproBNP.

## POTENTIAL MARKERS FOR THE DIAGNOSIS OF HEART FAILURE IN PATIENTS WITH ASTHMA

M.B.Savich<sup>1,2</sup>, I.V.Demko<sup>1,2</sup>, E.A.Sobko<sup>1,2</sup>, R.V.Khomchenkov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Krasnoyarsk State Medical University, 1 Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

<sup>2</sup>Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, 3A Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

**SUMMARY.** Asthma is a global health problem affecting countries worldwide. Currently, there is an increasing prev-

### Контактная информация

Мария Борисовна Савич, врач-кардиолог, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница», аспирант кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1. E-mail: prokhorovich.mari@mail.ru

### Correspondence should be addressed to

Mariya B. Savich, Cardiologist, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, Postgraduate student, Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University, 1 Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation. E-mail: prokhorovich.mari@mail.ru

### Для цитирования:

Савич М.Б., Демко И.В., Собко Е.А., Хомченков Р.В. Потенциальные маркеры для диагностики сердечной недостаточности у пациентов с бронхиальной астмой // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.92. С.143–152. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-143-152

### For citation:

Savich M.B., Demko I.V., Sobko E.A., Khomchenkov R.V. Potential markers for the diagnosis of heart failure in patients with asthma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhanija* = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration 2024; (92):143–152 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-143-152

alence of patients with asthma who also suffer from concomitant cardiovascular pathology. The most common comorbidity is the coexistence of asthma and chronic heart failure (CHF). Given the overlap in clinical symptoms, differential diagnosis of these diseases at onset can be quite challenging. This raises the question of the possibility of early diagnosis of CHF in patients with asthma and the need to continue searching for etiopathogenic markers, as most laboratory indicators do not have 100% pathognomonic value. An analysis of available literature data on potential CHF markers in patients with a history of asthma was conducted. Information queries included the following set of keywords: "markers of chronic heart failure, bronchial asthma, N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NTproBNP)." It was found that NTproBNP, currently considered the "gold standard" for diagnosing CHF, does not have absolute prognostic value, indicating the need for further search for highly sensitive and more specific markers. The article presents new biological markers, such as the fibrosis marker galectin-3, gamma-glutamyltransferase, growth stimulating factor, pentraxin 3, and tenascin C, which could be used for forecasting and risk stratification of heart failure development. It is concluded that the search for new biological markers would facilitate earlier diagnosis of CHF, thereby enabling timely therapy initiation, which could help reduce hospitalizations and improve the quality of life of patients.

*Key words:* *markers of chronic heart failure, asthma, NTproBNP.*

Дыхание – важнейший и сложнейший процесс, присущий всем живым организмам. В свою очередь, для выполнения дыхательной функции необходимо соблюдение двух важных условий: адекватная вентиляция и газообмен. При нарушении регуляции хотя бы одной из данных функций может появиться синдром одышки [1]. Одышка является субъективным ощущением нехватки воздуха, которое сопровождается необходимостью совершать большее усилие при вдохе и/или выдохе и наблюдается при большом числе заболеваний [1-3]. Наиболее частые заболевания, проявляющиеся одышкой: бронхиальная астма (БА), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [3]. Дифференциальная диагностика генеза одышки – первый и наиважнейший этап у коморбидных пациентов [4].

По данным отечественных и международных рандомизированных исследований, распространность ХСН в общей популяции крайне велика [5, 6]. Несмотря на большое внимание, удаляющееся открытию новых препаратов для лечения ХСН, изобретению различных методов диагностики, проблема остается такой же острой и в XXI веке [7, 8]. Это связано с крайне большой распространенностью, ростом рецидивов декомпенсации и высокими показателями смертности. Этиопатогенез ХСН включает фиброзирование миокарда, что, в свою очередь, ведет к увеличению жесткости стенок сердца, снижению сократительной способности, ухудшению сердечного выброса и, в конечном итоге, развитию систолической дисфункции левого желудочка [9].

В настоящее время растёт процент встречаемости сердечнососудистой патологии у пациентов с бронхобструктивными заболеваниями – ХОБЛ и БА [10–12]. Наличие у одного пациента БА и сердечнососудистых заболеваний (ССЗ) приводит к взаимоотягочению имеющихся патологий [12, 13]. Многочисленные исследования показывают, что при бронхобструктивных заболеваниях, особенно при их тяжелом течении, отмечается ремоделирование сердца, так же лежащее в основе клинической симптоматики сердечной недоста-

точности, что, как следствие, может приводить к прогрессированию систолической и диастолической дисфункции [14–16]. В конечном итоге проблема из кардиологической или пульмонологической переходит в кардиопульмонологическую. По данным некоторых исследований, у пациентов, имеющих БА, отмечалась активация системы натрийуретических пептидов, имеющих, как мы знаем, ключевую роль в диагностике ХСН [14]. В этой ситуации встает вопрос о возможности ранней диагностики ХСН у пациентов с БА и необходимости дальнейшего поиска этиопатогенетических маркеров, так как большинство лабораторных показателей не имеют 100% патогномоничного значения [4, 17–19].

В XXI веке проводится множество исследований, затрагивающих поиск диагностических маркеров ХСН. На сегодняшний день «золотым стандартом» для диагностики и прогнозирования течения ХСН является определение мозгового натрийуретического пептида (BNP) и его N-концевого предшественника (NTproBNP) [20]. Однако важно отметить, что показатели NTproBNP изменяются не только при наличии ХСН. Множество различных патологий в организме человека приводят к дисбалансу NTproBNP. Например, после перенесенной острой инфекции, патологии почек, паранеопластическом процессе отмечается значимое повышение данного маркера. По данным различных рандомизированных исследований даже при отсутствии различных патологий в организме человека пороговые значения уровня NTproBNP могут иметь значимые колебания. Зависит это от массы тела, возраста, пола, гормонального статуса [20, 21]. Важно отметить, что уровни NTproBNP повышаются при тяжелом течении ХОБЛ, идиопатической легочной гипертензии. В свою очередь, при БА данный маркер исследован не был. Согласно литературным данным, ряд кардиологических патологий (неконтролируемая форма фибрилляции предсердий, значимая митральная и триkuspidальная регургитация, тромбоэмболии легочной артерии в анамнезе) также коррелировал со значимым повышением NTproBNP [22].

С учетом низкого патогномоничного значения

NTproBNP у пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и низкой чувствительности ввиду значимых пороговых колебаний при различных других патологиях, необходим дальнейший поиск высокочувствительных и высоко-специфичных диагностических маркеров с последующим созданием панели биомаркеров для диагностики ХСН [4, 23].

За последнее десятилетие было проведено множество научных работ, основу которых составили маркеры ангиогенеза. Они исследовались в качестве потенциальных биомаркеров миокардиальной функции. В результате исследований было выявлено, что фактор роста эндотелия сосудов имел четкую тенденцию к повышению при снижении ФВ ЛЖ, так как является одним из ведущих регуляторов ангиогенеза [14]. Трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) отражает интенсивность процессов ангиогенеза, контролирует пролиферацию и клеточную дифференцировку. Было выявлено ключевое значение TGF- $\beta$  при фиброзе миокарда, эндотелиальной дисфункции, гипертрофии миокарда – ведущими процессами при формировании ХСН [24, 25].

Новые биологические маркеры, такие как маркер фиброза галектин-3, пептидный гормон адреномедулин, тенасцин-С (TNC), пентраксин-3 (PTX3), стимулирующий фактор роста (ST2), фактор дифференцировки роста-15, хемокин-CX3CL1, суррогатный маркер вазопрессина и другие, с каждым годом становятся на шаг ближе к внедрению в медицинскую практику [23, 26]. С двухтысячных годов галектин-3 и растворимый ST2-рецептор вызывают все больший интерес в качестве потенциальных маркеров ССЗ. Множество клинических исследований показывают, что концентрация данных маркеров в плазме обеспечивает прогностическую значимость у пациентов с ССЗ, как независимо, так и в дополнение к другим установленным маркерам. В 2013 году галектин-3 и растворимый ST2-рецептор были включены в рекомендации Американской коллегии кардиологов и Американской кардиологической ассоциации, как маркеры, имеющие значимость при острой и хронической сердечной недостаточности [27, 28].

Одним из наиболее перспективных маркеров ХСН является стимулирующий фактор роста ST2, который относится к семейству рецепторов интерлейкина 1 и может быть обнаружен на кардиомиоцитах и фибробластах [22, 28]. Рецептор ST2 существует в двух формах: трансмембранный (ST2L) и растворимой (sST2). Именно форма sST2 связываясь с интерлейкином-33, блокируя его взаимодействие с трансмембранный формой ST2L, препятствует реализации антигипертрофического и антифибротического эффектов. ST2 принимает участие в процессах воспаления, фиброза, активации макрофагов, которые имеют ведущее значение при острой и хронической кардиальной патологии или прогрессировании ХСН. При наличии ССЗ вос-

паление приводит к повреждению кардиомиоцитов, их апоптозу и активации нейрогуморальных систем, которые способствуют запуску гибернации миокарда и процессов его ремоделирования [29, 30]. ST2 рассматривается как характерный показатель патологических изменений в сердце при значениях свыше 35 нг/мл и считается прогностическим маркером ХСН [30, 31].

Многофакторный анализ Кокса показал, что sST2 является независимым предиктором смертности. Отмечалось значимое изменение порогового уровня sST2 при снижении ФВ ЛЖ, была найдена корреляционная связь между sST2 с функциональным классом Нью-Йоркской Ассоциации Сердца (NYHA) а также данный маркер коррелировал со значениями NTproBNP [31]. Было выявлено статистически значимое изменение биомаркера на фоне медикаментозной терапии, sST2 доказал свою значимость как маркер негативных исходов у пациентов с ХСН, совместно с NTproBNP и высокочувствительным тропонином Т [30]. В 2013 году была доказана высокая прогностическая ценность sST2 при декомпенсации ХСН [30, 31]. В 2017 году был проведен метаанализ, основой для которого послужили данные семи исследований sST2 у пациентов, имеющих ХСН [28]. Конечными точками было рассмотрение взаимосвязи между sST2 и летальностью от сердечнососудистых и всех остальных причин. По результатам исследований было доказано, что sST2 является независимым предиктором как смерти от всех причин, так и смерти от ССЗ. В итоге был сделан вывод, что sST2 может использоваться в качестве независимого маркера риска смерти у пациентов с ХСН [30, 31].

Тенасцины представляют собой семейство гликопротеинов внеклеточного матрикса. Относящийся к ним TNC временно экспрессируется в сердце во время эмбрионального развития прекардиальными мезодермальными клетками и несколькими клеточными линиями кардиомиоцитов. В норме, при отсутствии кардиальной патологии, экспрессия данного гликопротеина либо прекращается вовсе, либо сохраняется только в хордах папиллярных мышц [32, 33]. Однако в большом сердце основным источником TNC являются интерстициальные клетки, в первую очередь фибробlastы. Согласно литературным данным, отмечается значимое повышение уровня данного маркера при воспалительной активности, фиброзе, различных кардиальных патологиях включающих инфаркт миокарда, гипертонический фиброз, миокардит, вызванный вирусной инфекцией или аутоиммунным процессом, и дилатационная кардиомиопатия [34].

Воспаление – это важнейшая и универсальная реакция организма, которая облегчает адаптацию к аномальным условиям и восстанавливает гомеостаз. Причинами воспаления могут быть различные повреждающие агенты, такие как вирусы и бактерии, которые необходимо элиминировать, восстановить целостность

тканей и минимизировать гибель клеток. Было проведено несколько исследований посвященных маркеру воспаления TNC [35, 36]. Группы исследуемых включали пациентов с ХСН различной этиологии. Было выявлено, что TNC можно рассматривать в качестве инструмента стратификации риска и оценки прогноза при ССЗ [35]. В связи с найденной взаимосвязью TNC с уровнем BNP, комбинация двух данных биомаркеров может повысить силу прогноза [35, 37]. Многофакторный анализ Кокса показал, что концентрации TNC в сыворотке были связаны с повышенным риском смерти и неблагоприятными сердечнососудистыми событиями (HCCC), такими как смерть от ССЗ, инфаркт миокарда и инсульт [35].

Дополнительное использование значений TNC к традиционным факторам риска улучшило прогнозирование риска смерти от всех причин и HCCC. Так же было отмечено, что при сочетании ССЗ и сахарного диабета 2 типа отмечалось повышение сывороточных уровней TNC, которое было связано со смертью и HCCC [36]. Были исследованы пациенты с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, перенесшие успешное чрескожное коронарное вмешательство. Получены выводы, что у таких пациентов в течение 24 часов после начала инфаркта обнаруживается экспрессия TNC, которая достигает пика на 3-5-й день и исчезает к 28-му дню [37]. Уровни TNC и BNP исследовали в течение 24 месяцев у пациентов после перенесенного острого инфаркта миокарда. Было обнаружено, что повышение данных маркеров ассоциировано со смертью от острой сердечной недостаточности или госпитализацией по поводу декомпенсации ХСН [37, 38]. Уровень TNC был исследован у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ. По сравнению с контрольной группой данный маркер оказался выше, положительно коррелировал с показателями тяжести ХСН согласно функциональным классам (ФК) ХСН (по классификации NYHA), давлением наполнения ЛЖ по данным эхокардиографии и уровнем BNP [39]. Авторы констатировали, что при ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ концентрация TNC является сильным предиктором HCCC [40].

Галектин-3 является химерным белком, который экспрессируется в организме человека в ядре, цитоплазме и митохондриях, он секретируется на поверхность клетки и во внеклеточное пространство. Белок играет важную роль в межклеточных взаимодействиях, росте и дифференцировке клеток, активации макрофагов. Поскольку галектин-3 принимает участие в воспалительных процессах, стимулирует активацию фибробластов, апоптоз клеток, ангиогенез, является медиатором роста и пролиферации клеток, его можно рассматривать как потенциальный маркер ХСН ввиду наличия общих звеньев патогенеза. Изменение его содержания приводит к ремоделированию камер сердца, снижению сократительной функции левого желудочка [41]. Однако важно отметить, что экспрессия галек-

тина-3 так же выявлена при ряде заболеваний не кардиологического профиля, таких как, заболевания почек, нейродегенеративные заболевания, опухоловый процесс, сахарный диабет, вирусная инфекция, аутоиммунные заболевания [41, 42]. При обследовании здоровых пациентов и пациентов с компенсированной ХСН уровень галектина-3 был в референсных значениях. При исследовании галектина-3 у пациентов с ХСН его уровень значимо повысился в сыворотке крови при острой сердечной недостаточности, при декомпенсации ХСН вне зависимости от фракции выброса, а также при НСС [42]. В 2013 году Американская коллегия кардиологов и Американская кардиологическая ассоциация предложила использовать галектин-3 в качестве биомаркера для оценки фиброза миокарда в сердце. Имеются литературные данные об исследовании белка у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца: данный маркер показал себя как независимый предиктор летальности как от ССЗ, так и от всех прочих причин [43]. Проводилось исследование галектина-3 у пациентов с миокардитом различной этиологии. Наивысшие значения были отмечены в острую фазу заболевания [43]. Показана статистическая значимость галектина-3 в зависимости от ФК ХСН, обострения ХСН и уровня NTproBNP [42, 43]. Резюмируя изложенное, можно констатировать, что галектин-3 может быть применен как прогностический маркер, однако данный аспект еще требует изучения.

Гамма-глютамилтранспептидаза (ГГТ) обычно используется для диагностики патологий желудочно-кишечного тракта, однако был проведен ряд исследований, в которых ГГТ рассматривалась в корреляции с ХСН. Было выявлено увеличение концентрации ГГТ в зависимости от наличия ХСН, а также найдена связь с нарастанием ФК. Обнаружена связь уровня ГГТ с риском декомпенсации ХСН, желудочно-кишечных нарушений ритма, инфарктом миокарда, фибрилляции предсердий [44, 45].

Пентраксин-3 (PTX3) это мультимерный гликопротеин, являющийся членом суперсемейства пентраксинов, которое так же включает С-реактивный белок и сывороточный амилоид P. PTX3рабатывается многими клетками (эндотелиальными, макрофагами, миелоидными и дендритными) при наличии воспалительной реакции, стимулируемой цитокинами и эндотоксинами. Множество литературных данных показало, что при ХСН отмечалось повышение маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок и цитокины, однако до конца остается неясным, воспаление является причиной или следствием ХСН. Поскольку циркулирующие воспалительные молекулы относятся к семейству пентраксинов, стал актуальный вопрос, является ли пентраксин-3 предиктором ХСН [21, 26]. Был проведен анализ уровня PTX3 в нескольких небольших исследованиях, у пациентов с ХСН отмечалось значимое повышение уровня PTX3 в зависимости

от снижения ФВ ЛЖ [46]. В последнее время вновь проводился анализ, и была выявлена корреляционная связь уровня РТХ3 в зависимости от ФК ХСН по NYHA [26, 46]. В рамках данного исследования проводилась оценка уровней РТХ3, NTproBNP и С-реактивного белка в крови больных с ХСН в сравнении с группой здоровых добровольцев [46]. В результате было отмечено значительное повышение РТХ3 и NTproBNP у пациентов с ХСН на разных стадиях заболевания.

### **Заключение**

В связи с большой распространенностью ХСН, трудностями диагностики, высоким риском декомпенсации и смерти от ХСН, необходим поиск новых биологических маркеров, который способствовал бы более ранней диагностике ХСН, а, следовательно, своевременно начатой терапии, которая помогла бы уменьшить

число госпитализаций и повысила качество жизни пациентов. Анализ современной литературы показал целесообразность исследования: NTproBNP, галектина-3, тенасцина-С, пентраксина-3, ST2, гамма-глютамилтранспептидазы в качестве маркеров ХСН у пациентов, имеющих БА в анамнезе, с последующим созданием диагностической панели биомаркеров.

### **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. Мартыненко Т.И., Параева О.С., Черногорюк Г.Э., Дронов С.В. Вербальные дескрипторы одышки легочного и сердечного генеза // Современные проблемы науки и образования. 2019. №6. С.127. <https://doi.org/10.17513/spno.29318>
2. Параева О.С., Мартыненко Т.И., Черногорюк Г.Э., Дронов С.В. Прогностическая модель диагноза у больных с одышкой предположительно легочного или сердечного происхождения // Вестник современной клинической медицины. 2019. Т.12, №6. С.48–53. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2019.12\(6\).48-53](https://doi.org/10.20969/VSKM.2019.12(6).48-53)
3. Parshall M.B., Schwartzstein R.M., Adams L., Banzett R.B., Manning H.L., Bourbeau J., Calverley P.M., Gift A.G., Harver A., Lareau S.C., Mahler D.A., Meek P.M., O'Donnell D.E. American thoracic society committee on dyspnea. An official American thoracic society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 2012. Vol.185, Iss.4. P.432–435. <https://doi.org/10.1164/rccm.201111-2042ST>
4. Мартыненко Т.И., Параева О.С., Дронов С.В., Шойхет Я.Н. Оптимизация ранней нозологической верификации одышки легочного и сердечного генеза // Пульмонология. 2014. №1. С.27–31. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-1-27-31>
5. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г., Бадин Ю.В., Бакулина Е.В., Виноградова Н.Г., Галиевич А.С., Ионова Т.С., Камалов Г.М., Кечеджиева С.Г., Козиолова Н.А., Маленкова В.Ю., Мальчикова С.В., Мареев Ю.В., Смирнова Е.А., Тарловская Е.И., Щербинина Е.В., Якушин С.С. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН // Кардиология. 2021. Т.61, №4. С.4–14. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.4.n1628>
6. Душина А.Г., Лопина Е.А., Либис Р.А. Особенности хронической сердечной недостаточности в зависимости от фракции выброса левого желудочка // Российский кардиологический журнал. 2019. Т.24, №2. С.7–11. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-7-11>
7. Эюбова У.А. Сравнительная эффективность лекарственной и сердечной ресинхронизирующей терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса // Российский кардиологический журнал. 2021. Т.26, №8. С.83–88. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4491>
8. Billebeau G., Vodovar N., Sadoune M., Launay J.M., Beauvais F., Cohen-Solal A. Effects of a cardiac rehabilitation programme on plasma cardiac biomarkers in patients with chronic heart failure // Eur. J. Prev. Cardiol. 2017. Vol.24, Iss.11. P.1127–1135. <https://doi.org/10.1177/2047487317705488>
9. Schwinger R.H.G. Pathophysiology of heart failure // Cardiovasc. Diagn. Ther. 2021. Vol.11, Iss.1. P.263–276. <https://doi.org/10.21037/cdt-20-302>
- 10 Климова А.А., Амбатьельло Л.Г., Смолякова Е.В., Зыков К.А., Чазова И.Е. Частота выявления сочетанной бронхобструктивной патологии у пациентов с артериальной гипертонией, поступающих в специализированный кардиологический стационар // Системные гипертензии. 2023. Т.20, №1. С.35–43. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.01.000025>
11. Стafeев А.Н., Логвиненко Н.И., Мельник А.В., Астрakov С.В. Бронхиальная астма и коморбидные состояния. Варианты генетических полиморфизмов NO-синтетаз // Современные проблемы науки и образования. 2020. № 4. С.138. <https://doi.org/10.17513/spno.30062>
12. Остроумова О.Д., Голобородова И.В., Воеводина Н.Ю., Фомина В.М., Серегин А.А. Бронхиальная астма и

- сердечно-сосудистые заболевания // Consilium Medicum. 2018. Т.20, №5. С.8–16. [https://doi.org/10.26442/2075-1753\\_2018.5.8-16](https://doi.org/10.26442/2075-1753_2018.5.8-16)
13. Жмурев Д.В., Парфентева М.А., Семенова Ю.В. Бронхиальная астма // Colloquium-Journal. 2020. №14-1(66). С.29-35. EDN: RPRNDX. <https://doi.org/10.24411/2520-6990-2020-11894>
14. Рябова А.Ю., Шаповалова Т.Г., Шашина М.М., Лекарева Л.И., Кудишина М.М. Прогнозирование ремоделирования сердца у больных бронхиальной астмой // Саратовский научно-медицинский журнал. 2018. Т.14, №1. С.49–52. EDN: UYRUKC.
15. Різник А.В. Прогнозування та діагностика правошлуночкової серцевої недостатності та дисфункції шлуночків серця в період загострення бронхіальної астми у дітей // Клінічна педіатрія. 2018. Т.13, №3. С.280–287. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.13.3.2018.132910>
16. Агзамова К.Р. Бронхиальная астма. Этиология и патогенез // Всероссийские студенческие Ломоносовские чтения: сборник статей Всероссийской научно-практической конференции. Часть 2. Петрозаводск: Международный центр научного партнерства «Новая Наука», 2022. С. 349–355. EDN: FNHWTS.
17. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Васильева О.С., Геппе Н.А., Игнатова Г.Л., Княжеская Н.П., Малахов А.Б., Мещерякова Н.Н., Ненашева Н.М., Фассахов Р.С., Хайтов Р.М., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Астафьева Н.Г., Демко И.В., Фомина Д.С., Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Новик Г.А. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению // Пульмонология. 2022. Т.32, №3. С.393–447. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447>
18. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Возможности лабораторных методов исследования в дифференциальной диагностике заболеваний дыхательных путей // РМЖ. Медицинское обозрение. 2019. Т.3, №9-1. С.14–17. EDN: CQBEVD.
19. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. (Update 2018). URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf>
20. Гаспарян А.Ж., Шлевков Н.Б., Скворцов А.А. Возможности современных биомаркеров для оценки риска развития желудочковых тахиаритмий и внезапной сердечной смерти у больных хронической сердечной недостаточностью // Кардиология. 2020. Т.60, №4. С.101–108. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.4.n487>
21. Ларина В.Н., Лунев В.И. Значение биомаркеров в диагностике и прогнозировании сердечной недостаточности в старшем возрасте // Архивъ внутренней медицины. 2021. Т.11, №2(58). С.98–110. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2021-11-2-98-110>
22. Камардинов Д.Х., Сонгуров Р.Н., Иошина В.И., Бузиашвили Ю.И. Растворимый ST2 – как биомаркер, инструмент стратификации риска и терапевтическая мишень у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Кардиология. 2020. Т.60, №2. С.111–121. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.2.n816>
23. Алиева А.М., Резник Е.В., Пинчук Т.В., Аракелян Р.А., Валиев Р.К., Рахаев А.М., Тихомирова А.С., Никитин И.Г. Фактор дифференцировки роста-15 как биологический маркер при сердечной недостаточности // Архивъ внутренней медицины. 2023. Т.13, №1(69). С.14–23. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2023-13-1-14-23>
24. Шепель Р.Н., Драпкина О.М. Уровни маркеров ангиогенеза у пациентов с различными фенотипами хронической сердечной недостаточности // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022. Т.21, №3. С.36–41. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3230>
25. Mahfouz R.A., El-dawei K., El-Dosoky I., Hamzah M. The impact of the eNOS Glu298→Asp polymorphisms on endothelial and diastolic function in non-diabetic offspring of diabetic parents // J. Med. Diagn. Meth. 2015. Vol.S.2. Article number:S.2003. <https://doi.org/10.4172/2168-9784-S2003>
26. Гракова Е.В., Копьева К.В., Тепляков А.Т., Исаков Л.К., Синькова М.Н., Тарасов Н.И. Роль маркеров фиброза в оценке риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных сердечной недостаточностью // Российский кардиологический журнал. 2022. Т.27, №7. С.76–82. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4753>
27. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В. Галектин-3 как прогностический биомаркер сердечной недостаточности (обзор литературы) // Международный научно-исследовательский журнал. 2021. № 2-3(104). С.55–60. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.103.2.072>
28. Алиева А.М., Пинчук Т.В., Алмазова И.И. Клиническое значение определения биомаркера крови ST2 у больных с хронической сердечной недостаточностью // Consilium Medicum. 2021. Т.23, №6. С.522–526. <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.6.200606>
29. Nymo S.H., Aukrust P., Kjekshus J., McMurray J.J., Cleland J.G., Wikstrand J., Muntendam P., Wienhues-Thelen U., Latini R., Askevold E.T., Gravning J., Dahl C.P., Broch K., Yndestad A., Gullestad L., Ueland T. Limited added value of circulating inflammatory biomarkers in chronic heart failure // JACC Heart. Fail. 2017. Vol.5, Iss.4. P.256–264. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.01.008>
- 30 Гракова Е.В., Копьева К.В., Тепляков А.Т., Огуркова О.Н., Гарганеева А.А., Гармаева О.В. Прогностическая роль ST2 у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и нарушением углеводного обмена // Терапевтический архив. 2019. Т.91, №1. С.32–37. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.01.000025>

31. Wojtczak-Soska K., Pietrucha T., Sakowicz A., Lelonek M. Soluble ST2 protein in chronic heart failure is independent of traditional factors // Arch. Med. Sci. 2013. Vol.9, Iss.1. P.21–26. <https://doi.org/10.5114/aoms.2013.33344>
32. Rathjen F.G., Hodge R. Early days of tenascin-R research: Two approaches discovered and shed light on tenascin-R // Front. Immunol. 2020. Vol.8, Iss.11. Article number: 612482. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.612482>
33. Алиева А.М., Созыкин А.В., Теплова Н.В., Резник Е.В., Изимариева Д.В., Новикова Н.А., Лозовский И.В., Аверин Е.Е., Валиев Р.К., Никитин И.Г. Тенасцин-С в качестве кардиоваскулярного маркера // Российский кардиологический журнал. 2022. Т.27, №8. С.126–134. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5150>
34. Santer D., Nagel F., Gonçalves I.F., Kaun C., Wojta J., Fagyas M., Krššák M., Balogh Á., Papp Z., Tóth A., Bánhegyi V., Trescher K., Kiss A., Podesser B.K. Tenascin-C aggravates ventricular dilatation and angiotensin-converting enzyme activity after myocardial infarction in mice // ESC Heart. Fail. 2020. Vol.7, Iss.5. P.2113–2122. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12794>
35. Imanaka-Yoshida K. Tenascin-C in heart diseases-the role of inflammation // Int. J. Mol. Sci. 2021. Vol.22, Iss.11. Article number:5828. <https://doi.org/10.3390/ijms22115828>
36. Giblin S.P., Midwood K.S. Tenascin-C: Form versus function // Cell. Adh. Migr. 2015. Vol. 9, Iss.1-2. P.48–82. <https://doi.org/10.4161/19336918.2014.987587>
37. Avan A., Tavakoly Sany S.B., Ghayour-Mobarhan M., Rahimi H.R., Tajfard M., Ferns G. Serum C-reactive protein in the prediction of cardiovascular diseases: overview of the latest clinical studies and public health practice // J. Cell. Physiol. 2018. Vol. 233, Iss.11. P.8508–8525. <https://doi.org/10.1002/jcp.26791>
38. Gellen B., Thorin-Trescases N., Thorin E., Gaud E., Sosner P., Brishoual S., Rigalleau V., Montaigne D., Javaugue V., Pucheu Y., Gatault P., Piguel X., Hadjadj S., Saulnier P.J. Serum tenascin-C is independently associated with increased major adverse cardiovascular events and death in individuals with type 2 diabetes: a French prospective cohort // Diabetologia. 2020. Vol.63, Iss.5. P.915–923. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05108-5>
39. Kanagalap P., Arnold J.R., Khan J.N., Singh A., Gulsin G.S., Chan D.C.S., Cheng A.S.H., Yang J., Li Z., Gupta P., Squire I.B., McCann G.P., Ng L.L. Plasma Tenascin-C: a prognostic biomarker in heart failure with preserved ejection fraction // Biomarkers. 2020. Vol.25, Iss.7. P.556–565. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2020.1810319>
40. Imanaka-Yoshida K., Tawara I., Yoshida T. Tenascin-C in cardiac disease: a sophisticated controller of inflammation, repair, and fibrosis // Am. J. Physiol. Cell. Physiol. 2020. Vol.319, Iss.5. P.781–796. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00353.2020>
41. Анкудинов А.С., Калягин А.Н. Применение галектина-3 в оценке тяжести хронической сердечной недостаточности, ассоциированной с ревматоидным артритом. Результаты анализа // Доктор.Ру. 2021. Т.20, №11. С.12–16. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-11-12-16>
42. Щукин Ю.В., Березин И.И., Медведева Е.А., Селезнев Е.И., Дьячков В.А., Слатова Л.Н. О значении галектина-3 как маркера и медиатора эндогенного воспаления и окислительно-нитролизирующего стресса у больных хронической сердечной недостаточностью // Российский кардиологический журнал. 2013. Т.18, №2. С.45–49. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2013-2-45-49>
43. Алиева А.М., Байкова И.Е., Кисляков В.А., Гасанова Э.Т., Алмазова И.И., Пинчук Т.В., Федулаев Ю.Н., Жбанов И.В., Перевертов В.А., Ковтюх И.В., Никитин И.Г., Резник Е.В. Галектин-3: диагностическая и прогностическая ценность определения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Терапевтический архив. 2019. Т.91, №9. С. 145–149. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.09.000226>
44. Kunutsor S.K., Laukkonen J.A., Bluemke D.A., Butler J., Khan H. Baseline and long-term gamma-glutamyltransferase, heart failure and cardiac arrhythmias in middle-aged Finnish men: Prospective study and pooled analysis of published evidence // Eur. J. Prev. Cardiol. 2016. Vol.23, Iss.13. P.1354–1362. <https://doi.org/10.1177/2047487316644086>
45. Алиева А.М., Байкова И.Е., Воронкова К.В., Теплова Н.В., Шнахова Л.М., Валиев Р.К., Эльмураева Д.А., Рахаев А.М., Калова М.Р., Никитин И.Г. Гамма-глутамилтранспептидаза – перспективный биологический маркер сердечной недостаточности // Клиницист. 2022. Т.16, №1. С.12–20. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2022-16-1-K643>
46. Алиева А.М., Теплова Н.В., Батов М.А., Воронкова К.В., Валиев Р.К., Шнахова Л.М., Пинчук Т.В., Рахаев А.М., Калова М.Р., Никитин И.Г. Пентраксин-3 – перспективный биологический маркер при сердечной недостаточности: литературный обзор // Consilium Medicum. 2022. Т.24, №1. С.53–59. <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.1.201382>

## REFERENCES

1. Martynenko T.I., Paraeva O.S., Chernogoryuk G.E., Dronov S.V. [Verbal descriptors of dyspneah of pulmonary and cardiac genesis]. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya 2019; 6:127 (in Russian). <https://doi.org/10.17513/spno.29318>
2. Paraeva O.S., Martynenko T.I., Chernogoryuk G.E., Dronov S.V. [Prognostic model of the diagnosis in patients with shortness of breath presumably pulmonary or cardiac origin]. Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny = The bulletin

- of contemporary clinical medicine 2019; 12(6):48–53 (in Russian). [https://doi.org/10.20969/VSKM.2019.12\(6\).48-53](https://doi.org/10.20969/VSKM.2019.12(6).48-53)
3. Parshall M.B., Schwartzstein R.M., Adams L., Banzett R.B., Manning H.L., Bourbeau J., Calverley P.M., Gift A.G., Harver A., Lareau S.C., Mahler D.A., Meek P.M., O'Donnell D.E. American thoracic society committee on dyspnea. An official American thoracic society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185(4):435–452. <https://doi.org/10.1164/rccm.201111-2042ST>
4. Martynenko T.I., Paraeva O.S., Dronov S.V., Shoykhet Ya.N. [Improvement in early differentiation of breathlessness due to pulmonary or cardiac disease]. *Pul'monologiya = Russian Pulmonology* 2014; 1:27–31 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-1-27-31>
5. Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Artemjeva E.G., Badin Yu.V., Bakulina E.V., Vinogradova N.G., Galyavich A.S., Ionova T.S., Kamalov G.M., Kechedzhieva S.G., Koziolova N.A., Malenkova V.Yu., Malchikova S.V., Mareev Yu.V., Smirnova E.A., Tarlovskaya E.I., Shcherbinina E.V., Yakushin S.S. [Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study]. *Kardiologiya = Kardiologija* 2021; 61(4):4–14 (in Russian). <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.4.n1628>
6. Dushina A.G., Lopina E.A., Libis R.A. [Features of chronic heart failure depending on the left ventricular ejection fraction]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian journal of cardiology* 2019; 24(2):7–11 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-7-11>
7. Eyubova U.A. [Comparative efficacy of medication and cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian journal of cardiology* 2021; 26(8):83–88 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4491>
8. Billebeau G., Vodovar N., Sadoune M., Launay J.M., Beauvais F., Cohen-Solal A. Effects of a cardiac rehabilitation programme on plasma cardiac biomarkers in patients with chronic heart failure. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2017; 24(11):1127–1135. <https://doi.org/10.1177/2047487317705488>
9. Schwinger R.H.G. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2021; 11(1):263–276. <https://doi.org/10.21037/cdt-20-302>
10. Klimova A.A., Ambat'yello L.G., Smolyakova YE.V., Zykov K.A., Chazova I.E. [The frequency of detection of comorbid broncho-obstructive pathology in patients with arterial hypertension admitted to a specialized cardiological hospital]. *Sistemnyye gipertenzii = Systemic Hypertension* 2023; 20(1):35–43 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.01.000025>
11. Stafeev A.N., Logvinenko N.I., Melnik A.V., Astrakov S.V. [Bronchial asthma and comorbid diseases. Variants of NO synthetases genetic polymorphisms]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* 2020; 4:138 (in Russian). <https://doi.org/10.17513/spno.30062>
12. Ostroumova O.D., Goloborodova I.V., Voyevodina N.Yu., Fomina V.M., Seregin A.A. [Asthma and cardiovascular disease]. *Consilium Medicum* 2018; 20(5):8–16 (in Russian). [https://doi.org/10.26442/2075-1753\\_2018.5.8-16](https://doi.org/10.26442/2075-1753_2018.5.8-16)
13. Zhmurov D.V., Parfenteva M.A., Semenova Yu.V. [Bronchial asthma]. *Colloquium-Journal* 2020; 14-1(66):29–35 (in Russian). <https://doi.org/10.24411/2520-6990-2020-11894>
14. Ryabova A.Yu., Shapovalova T.G., Shashina M.M., Lekareva L.I., Kudishina M.M. [Prediction of heart remodeling in patients with bronchial asthma]. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2018; 14 (1):49–52 (in Russian).
15. Reznik A.V. [Prediction and diagnosis of right ventricular heart failure and ventricular dysfunction during the exacerbation of bronchial asthma in children]. *Klinichna pediatriya = Clinical Pediatrics* 2018; 13(3):280–287 (in Ukraine). <https://doi.org/10.22141/2224-0551.13.3.2018.132910>
16. Agzamova K.R. [Bronchial asthma. Etiology and pathogenesis]. In: [All-Russian student Lomonosov readings: collection of articles of the All-Russian scientific and practical conference]. Petrozavodsk: Mezhdunarodnyy tsentr nauchnogo partnerstva «Novaya Nauka»; 2022:349–355 (in Russian).
17. Chuchalin A.G., Avdeyev S.N., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S., Vasil'yeva O.S., Geppe N.A., Ignatova G.L., Knyazheskaya N.P., Malakhov A.B., Meshcheryakova N.N., Nenasheva N.M., Fassakhov R.S., Khaitov R.M., Il'ina N.I., Kurbacheva O.M., Astaf'yeva N.G., Demko I.V., Fomina D.S., Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A., Vishneva Ye.A., Novik G.A. [Federal guidelines on diagnosis and treatment of bronchial asthma]. *Pul'monologiya = Russian Pulmonology* 2022; 32(3):393–447 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447>
18. Ignatova G.L., Antonov V.N. [Possibilities of laboratory research methods in the differential diagnosis of respiratory tract diseases]. *RMZH. Meditsinskoye obozreniye = Russian medical inquiry* 2019; 3(9-1):14–17 (in Russian).
19. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. (Update 2018). Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf>
20. Gasparyan A.Zh., Shlevkov N.B., Skvortsov A.A. [Possibilities of modern biomarkers for assessing the risk of developing ventricular tachyarrhythmias and sudden cardiac death in patients with chronic heart failure]. *Kardiologiya = Kardiologija* 2020; 60(4):101–108 (in Russian). <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.4.n487>
21. Larina V.N., Lunev V.I. [The value of biomarkers in the diagnosis and prognosis of heart failure in older age]. *Ark-*

- hiv" vnutrenney meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine 2021; 11(2-58):98–110 (in Russian). <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2021-11-2-98-110>
22. Kamardinov D.K., Songurov R.N., Ioshina V.I., Buziashvili Yu.I. [Soluble ST2 – as a biomarker, a tool for risk stratification and therapeutic target in patients with chronic heart failure]. Kardiologiya = Kardiologija 2020; 60(2-58):111–121 (in Russian). <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.2.n816>
23. Alieva A.M., Reznik E.V., Pinchuk T.V., Arakelyan R.A., Valiev R.K., Rakhaev A.M., Tikhomirova A.S., Nikitin I.G. [Growth differentiation factor-15 (GDF-15) is a biological marker in heart failure]. Arkhiv" vnutrenney meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine 2023; 13(1-69):14–23. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2023-13-1-14-23>
24. Shepel R.N., Drapkina O.M. [Levels of angiogenesis markers in patients with different heart failure phenotypes]. Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian) 2022; 21(3): 36–41 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3230>
25. Mahfouz R.A., El-dawei K., El-Dosoky I., Hamzah M. The impact of the eNOS Glu298→Asp polymorphisms on endothelial and diastolic function in non-diabetic offspring of diabetic parents. J. Med. Diagn. Meth. 2015; S2:S2003. <https://doi.org/10.4172/2168-9784-S2003>
26. Grakova E.V., Kopyeva K.V., Teplyakov A.T., Isakov L.K., Sinkova M.N., Tarasov N.I. [Role of fibrosis markers in assessing the risk of adverse cardiovascular events in patients with heart failure]. Rossijskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian journal of cardiology. 2022; 27(7):76–82 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4753>
27. Chaulin A.M., Grigor'yeva Yu.V [Galectin-3 as a prognostic biomarker of heart failure (a literature review)]. Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal 2021; 2-3(104):55–56 (in Russian). <https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.103.2.072>
28. Alieva AM, Pinchuk TV, Almazova II, Ettinger OA, Valiev RK, Batov MA, Nikitin IG. [Dinical value of blood biomarker st2 in patients with chronic heart failure]. Consilium Medicum. 2021; 23(6):522–526 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.6.200606>
29. Nymo S.H., Aukrust P., Kjekshus J., McMurray J.J., Cleland J.G., Wikstrand J., Muntendam P., Wienhues-Thelen U., Latini R., Askevold E.T., Gravning J., Dahl C.P., Broch K., Yndestad A., Gullestad L., Ueland T. Limited added value of circulating inflammatory biomarkers in chronic heart failure. JACC Heart. Fail. 2017; 5(4):256–264. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.01.008>
30. Grakova Ye.V., Kop'yeva K.V., Teplyakov A.T., Ogurkov A.O.N., Garganeyeva A.A., Garmayeva O.V. [Prognostic role of ST2 in patients with chronic heart failure of ischemic etiology and carbohydrate metabolism disorders]. Terapevticheskiy arkhiv 2019; 91 (1):32–37 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.01.00002543>
31. Wojtczak-Soska K., Pietrucha T., Sakowicz A., Lelonek M. Soluble ST2 protein in chronic heart failure is independent of traditional factors. Arch. Med. Sci. 2013; 9(1): 21–26. <https://doi.org/10.5114/aoms.2013.33344>
32. Rathjen F.G., Hodge R. Early days of tenascin-R research: Two approaches discovered and shed light on tenascin-R. Front. Immunol. 2020; 8(11):612482. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.612482>
33. Alieva A.M., Sozykin A.V., Teplova N.V., Reznik E.V., Izimarieva D.V., Novikova N.A., Lozovsky I.V., Averin E.E., Valiev R.K., Nikitin I.G. [Tenascin-C as a cardiovascular marker]. Rossijskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian journal of cardiology 2022; 27(8): 126–134 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5150>
34. Santer D., Nagel F., Gonçalves I.F., Kaun C., Wojta J., Fagyas M., Krššák M., Balogh Á., Papp Z., Tóth A., Bánhegyi V., Trescher K., Kiss A., Podesser B.K. Tenascin-C aggravates ventricular dilatation and angiotensin-converting enzyme activity after myocardial infarction in mice. ESC Heart. Fail. 2020; 7(5):2113–2122. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12794>
35. Imanaka-Yoshida K. Tenascin-C in heart diseases—the role of inflammation. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22(11):5828. <https://doi.org/10.3390/ijms22115828>
36. Giblin S.P., Midwood K.S. Tenascin-C: form versus function. Cell Adh. Migr. 2015; 9(1-2):48–82. <https://doi.org/10.4161/19336918.2014.987587>
37. Avan A., Tavakoly Sany S.B., Ghayour-Mobarhan M., Rahimi H.R., Tajfard M., Ferns G. Serum C-reactive protein in the prediction of cardiovascular diseases: overview of the latest clinical studies and public health practice. J. Cell Physiol. 2018; 233(11):8508–8525. <https://doi.org/10.1002/jcp.26791>
38. Gellen B., Thorin-Trescases N., Thorin E., Gandy E., Sosner P., Brishoual S., Rigalleau V., Montaigne D., Javaugue V., Pucheu Y., Gatault P., Piguel X., Hadjadj S., Saulnier P.J. Serum tenascin-C is independently associated with increased major adverse cardiovascular events and death in individuals with type 2 diabetes: a French prospective cohort. Diabetologia 2020; 63(5):915–923. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05108-5>
39. Kanagalal P., Arnold J.R., Khan J.N., Singh A., Gulsin G.S., Chan D.C.S., Cheng A.S.H., Yang J., Li Z., Gupta P., Squire I.B., McCann G.P., Ng L.L. Plasma Tenascin-C: a prognostic biomarker in heart failure with preserved ejection fraction. Biomarkers 2020; 25(7):556–565. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2020.1810319>
40. Imanaka-Yoshida K., Tawara I., Yoshida T. Tenascin-C in cardiac disease: a sophisticated controller of inflammation, repair, and fibrosis. Am. J. Physiol. Cell. Physiol. 2020; 319(5):781–796. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00353.2020>
41. Ankudinov A.S., Kalyagin A.N. [Use of Galectin-3 in the Assessment of the Severity of Chronic Heart Failure As-

sociated with Rheumatoid Arthritis. Results of the Analysis]. *Doktor.Ru* 2021; 20(11):12–16 (in Russian). <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-11-12-16>

42. Shchukin Yu.V., Berezin I.I., Medvedeva YE.A., Seleznev YE.I., D'yachkov V.A., Slatova L.N. [Galectin-3 as a marker and mediator of endogenous inflammation and nitrosylation oxidative stress in patients with chronic heart failure]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian journal of cardiology* 2013; 18(2):45–49 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2013-2-45-49>

43. Aliyeva A.M., Baykova I.E., Kislyakov V.A., Gasanova E.T., Almazova I.I., Pinchuk T.V., Fedulayev Yu.N., Zhbanov I.V., Perevertov V.A., Kovtyukh I.V., Nikitin I.G., Reznik Ye.V. [Galactin-3: diagnostic and prognostic value in patients with chronic heart failure]. *Terapevticheskiy arkhiv* 2019; 91(9):145–149 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.09.000226>

44. Kunutsor S.K., Laukkonen J.A., Bluemke D.A., Butler J., Khan H. Baseline and long-term gamma-glutamyltransferase, heart failure and cardiac arrhythmias in middle-aged Finnish men: Prospective study and pooled analysis of published evidence. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2016; 23(13):1354–1362. <https://doi.org/10.1177/2047487316644086>

45. Alieva A.M., Baykova I.E., Voronkova K.V., Teplova N.V., Shnakhova L.M., Valiev R.K., Elmurzaeva D.A., Rakhaev A.M., Kalova M.R., Nikitin I.G. [Gamma-glutamyl transpeptidase is a promising biological marker of heart failure]. *Klinitsist = The Clinician* 2022; 16(1):12–20 (in Russian). <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2022-16-1-K643>

46. Alieva A.M., Teplova N.V., Batov M.A., Voronkova K.V., Valiev R.K., Shnakhova L.M., Pinchuk T.V., Rakhaev A.M., Kalova M.R., Nikitin I.G. [Pentraxin-3 – a promising biological marker in heart failure: literature review]. *Consilium Medicum* 2022; 24(1):53–59 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.1.201382>

#### Информация об авторах:

**Мария Борисовна Савич**, врач-кардиолог, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница», аспирант кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: prokhorovich.mari@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8059-5459>

**Ирина Владимировна Демко**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, зав. легочно-аллергологическим центром Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; e-mail: demko64@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8982-5292>

**Елена Альбертовна Собко**, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, зав. отделением аллергологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; email: sobko29@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3153-899X>

**Роман Васильевич Хомченков**, зав. кардиологического диспансера, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница»; e-mail: Homenko-007@mail.ru

#### Author information:

**Mariya B. Savich**, Cardiologist, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, Postgraduate student, Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University; e-mail: prokhorovich.mari@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8059-5459>

**Irina V. Demko**, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University; Head of Pulmonary Allergology Center, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8982-5292>; e-mail: demko64@mail.ru

**Elena A. Sobko**, MD, PhD, DSc (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy and Immunology with a Postgraduate Course, Krasnoyarsk State Medical University, Head of the Allergology Department, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3153-899X>; e-mail: sobko29@mail.ru

Поступила 18.03.2024  
Принята к печати 13.05.2024

Received March 18, 2024  
Accepted May 13, 2024



9 апреля 2024 г. исполнилось 75 лет известному ученому, доктору биологических наук, профессору, заместителю директора по научной работе Владивостокского филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения Татьяне Павловне Новгородцевой.

Татьяна Павловна родилась в семье кадрового офицера в городе Владивостоке. Там же окончила среднюю школу, получила диплом с отличием химического факультета Дальневосточного государственного университета и начала осваивать профессию на кафедре биохимии Владивостокского государственного медицинского института. В 1980 г. пришла на должность младшего научного сотрудника в Дальневосточный филиал Центрального НИИ курортологии и физиотерапии, переименованного впоследствии в Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения (ныне – Владивостокский филиал федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»), где и продолжает трудиться в настоящее время в качестве заместителя директора по научной работе.

После успешной защиты кандидатской диссертации

**НОВГОРОДЦЕВА**

**ТАТЬЯНА**

**ПАВЛОВНА**

**(к 75-летию со дня  
рождения)**

ции на тему «Липидные параметры крови молодых мужчин как прогностические критерии ишемической болезни сердца» в 1989 году Татьяна Павловна сосредоточилась на решении фундаментальной проблемы установления механизмов формирования и наследования кардиальной патологии в семье. Полученные ею новые знания легли в основу докторской диссертации «Липиды эритроцитов крови при формировании наследуемой кардиальной патологии», защита которой состоялась в феврале 2000 года. В ноябре 2003 года Татьяне Павловне присвоено ученое звание профессор по научной специальности «Биохимия».

Огромной заслугой Татьяны Павловны является разработка теоретических положений о формировании, дезорганизации и регуляции гомеостаза липидов в живом организме, а также клеточно-молекулярных механизмов развития липид-зависимых патологий. На основании экспериментального моделирования патологических процессов профессором Т.П. Новгородцевой изучены онтогенетические механизмы становления липидного гомеостаза и процессов формирования наследуемой кардиальной патологии, исследованы иммунно-метаболические механизмы регуляции системного воспаления при хронических обструктивных заболеваниях органов дыхания. Результаты изучения биологических эффектов природных липидов из морских гидробионтов использованы в разработке немедикаментозных средств для профи-

лактики и восстановительного лечения неинфекционных заболеваний висцеральных систем, которые применяются в лечебно-профилактических учреждениях Дальневосточного региона.

Т.П. Новгородцева обладает выдающимися организаторскими способностями. Создав научную лабораторию биомедицинских исследований, она стала основоположником биохимической службы Института. Являясь в течение 17 лет заместителем директора Владивостокского филиала ДНЦ ФПД – НИИ МКВЛ по научной работе, Татьяна Павловна сумела существенно нарастить научный потенциал учреждения и сформировать творческий коллектив единомышленников, реализующих основное направление фундаментальных исследований учреждения. Под её руководством создана научная школа по липидологии, защищено 11 диссертаций, 3 из которых – докторские. Разработаны и внедрены в клиническую практику экспертные тест-системы, способы диагностики, профилактики и восстановительного лечения дислипидемии при заболеваниях сердечно-сосудистой, гепатобилиарной и бронхологической системы. В 2022-2023 гг. Татьяна Павловна возглавила работу по моделированию неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы, анализу степени нарушения функции малых дыхательных путей при бронхиальной астме, по разработке способов прогнозирования течения хронической обструктивной болезни легких.

Татьяна Павловна Новгородцева стала автором и соавтором 13 монографий, более 270 научных работ, опубликованных в ведущих научных изданиях, 70 из которых проиндексированы в международных базах данных Web of Science, Scopus. Она является членом двух диссертационных советов, редакционных советов журналов «Бюллетень физиологии и патологии дыхания»

и «Здоровье семьи – 21 век», экспертом РАН по направлению биомедицинская химия, автором 58 охраняемых результатов интеллектуальной деятельности, в том числе 22 патентов РФ на изобретения.

Высокий профессионализм, глубочайшие познания и многолетний упорный труд Татьяны Павловны получили высокое общественное признание и достойную оценку со стороны Министерства науки и высшего образования – она награждена медалью «За безупречный труд и отличие» III степени за вклад в развитие фундаментальной науки. Заслуги Новгородцевой Т.П. многократно отмечены Президиумом Российской академии медицинских наук, Почетной грамотой и Благодарностью Президиума Сибирского отделения РАМН, Почетными грамотами Дальневосточного отделения РАН, тремя грантами губернатора Приморского края по программе адресной поддержки творчества ученых, как имеющего важное значение для социально-экономического развития Приморского края.

Татьяна Павловна является примером истинной интеллигентности, высокого профессионализма, безграничной любви и преданного служения выбранной профессии, ей присущи простота и ясность мышления, сильная интуиция, щедрая отдача знаний и личное обаяние.

Администрация Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания, коллектив НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения, друзья, коллеги сердечно поздравляют Татьяну Павловну и желают ей крепкого здоровья, дальнейших успехов в ее многогранной деятельности.

*Редакция журнала «Бюллетень физиологии и патологии дыхания» искренне присоединяется к этим поздравлениям.*

Подписано к печати 10.06.2024. Дата выхода из печати 24.06.2024. Дата выхода в свет: 24.06.2024. Сверстано в ДНЦ ФПД, отпечатано в типографии ООО "Издательско-полиграфический комплекс ОДЕОН", г. Благовещенск, ул. Вокзальная, 75. Формат 60x84 1/8. Усл. печ. л. 17,9. 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.б.н. И.В.Довжикова.  
Свободная цена.