

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В. И. ВЕРНАДСКОГО»
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С. И. ГЕОРГИЕВСКОГО

КРЫМСКИЙ ЖУРНАЛ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

CRIMEAN JOURNAL OF EXPERIMENTAL AND CLINICAL MEDICINE

2020, том 10, № 1

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

А. В. Кубышкин (главный редактор)
И. И. Фомочкина (заместитель главного редактора)
М. А. Плотникова (ответственный секретарь)
В. А. Белоглазов, К. А. Ефетов, А. М. Кацев

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Л. Дубаске (Вашингтон, США), *Е. В. Евстафьева* (Симферополь, Россия),
В. П. Завьялов (Турку, Финляндия), *И. Л. Кляритская* (Симферополь, Россия),
Я. Коки (Люблин, Польша), *Ю. Л. Криворутченко* (Симферополь, Россия),
А. В. Матвеев (Симферополь, Россия), *О. Матсуо* (Осакасама, Япония),
В. Ю. Михайличенко (Симферополь, Россия), *С. Н. Орлов* (Монреаль, Канада),
А. В. Петров (Симферополь, Россия), *А. Петросян* (Оаха, США),
М. Покорский (Ополе, Польша), *О. А. Притуло* (Симферополь, Россия),
А. Г. Резников (Киев, Украина), *И. Д. Сапегин* (Симферополь, Россия),
Г. М. Тарман (Инсбрук, Австрия), *Т. Трояновский* (Люблин, Польша),
С. Э. Шибанов (Симферополь, Россия), *Я. М. Шуба* (Киев, Украина),
А. Б. Хайтович (Симферополь, Россия)

На первой странице обложки — репродукция картины Роберта Тома «Трепанация в Древнем Перу»

АДРЕС РЕДАКЦИИ:
295051, бульвар Ленина, 5/7, г. Симферополь, ФГАОУ ВО «КФУ имени В. И. Вернадского»
Медицинская академия имени С. И. Георгиевского
E-mail: nauka_3@ma.cfuv.ru

Журнал является правопреемником Трудов КГМУ, издающихся с 1935 г.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций Российской Федерации. Свидетельство ПИ № ФС77-61787 от 18 мая 2015 г.

Индекс издания ISSN: 2224-6444 (печатная версия), 2244-6452 (online)

С 07 декабря 2015 года журнал включен в «Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук».

В соответствии с распоряжением Минобрнауки России от 28 декабря 2018 года № 90-р, журнал считается включенным в Перечень ВАК по следующим научным специальностям и соответствующим им отраслям наук:

03.01.02 – Биофизика (медицинские науки); 03.01.03 – Молекулярная биология (биологические науки); 03.01.04 – Биохимия (медицинские науки); 03.01.07 – Молекулярная генетика (биологические науки); 03.01.08 – Биоинженерия (биологические науки); 03.01.09 – Математическая биология, биоинформатика (медицинские науки); 03.03.01 – Физиология (медицинские науки); 03.03.02 – Антропология (медицинские науки); 03.03.03 – Иммунология (медицинские науки); 03.03.04 – Клеточная биология, цитология, гистология (медицинские науки); 03.03.05 – Биология развития, эмбриология (медицинские науки); 03.03.06 – Нейробиология (медицинские науки); 14.03.01 – Анатомия человека (медицинские науки); 14.03.02 – Патологическая анатомия (медицинские науки); 14.03.03 – Патологическая физиология (медицинские науки); 14.03.05 – Судебная медицина (медицинские науки); 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки); 14.03.07 – Химиотерапия и антибиотики (медицинские науки); 14.03.08 – Авиационная, космическая и морская медицина (медицинские науки); 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки); 14.03.10 – Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки); 14.03.11 – Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия (медицинские науки).

Подписной индекс издания в каталоге Агентства «Роспечать» — 80124

Рекомендовано к печати ученым советом Медицинской академии имени С. И. Георгиевского (протокол № 2 от 28.02.2020)

УЧРЕДИТЕЛЬ:

ФГАОУ ВО «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В. И. ВЕРНАДСКОГО»
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С. И. ГЕОРГИЕВСКОГО

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

| | |
|---|----|
| Пархоменко А. И., Мороз Г. А. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВАРИАТИВНОСТИ ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ У СПОРТСМЕНОВ РАЗЛИЧНЫХ БИОРИТМОТИПОВ | 5 |
| Parkhomenko A. I., Moroz G. A. COMPARATIVE ANALYSIS OF THE PHYSICAL PERFORMANCE VARIABILITY IN ATHLETES OF DIFFERENT BIORHYTHMOTYPES..... | 5 |
| Писарев А. А., Кубышкин А. В., Фомочкина И. И., Харченко В. З., Анисимова Л. В., Алиев Л. Л., Макалиш Т. П. ВЛИЯНИЕ ПОЛИВАЛЕНТНОГО ИНГИБИТОРА ПРОТЕИНАЗ НА ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И АНТИПРОТЕИНАЗНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ РЕПЕРФУЗИОННОМ СИНДРОМЕ..... | 11 |
| Pisarev A. A., Kubyshkin A. V., Fomochkina I. I., Harchenko V. Z., Anisimova L. V., Aliev L. L., Makalish T. P. INFLUENCE OF A POLYVALENT INHIBITOR OF PROTEINASES ON THE INDICATORS OF THE HEMOSTASIS SYSTEM AND ANTIPROTEINASE POTENTIAL IN EXPERIMENTAL REPERFUSION SYNDROME | 11 |
| Сагаева Т. П., Заднипрятый И. В. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПОЛИФЕНОЛОВ ВИНОГРАДА НА МИОКАРД НА ФОНЕ ХОЛОДОВОЙ ГИПОБАРИИ | 18 |
| Sataieva T. P., Zadnipryany I. V. THE EXPERIMENTAL STUDY OF GRAPE POLYPHENOLS AFFECTING MYOCARDIUM DURING LOW TEMPERATURE HYPOBARIA | 18 |
| Слюсаренко А. Е., Евстафьева Е. В. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С РАЗНЫМ СОЦИАЛЬНО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИМ СТАТУСОМ | 26 |
| Slusarenko A. E., Evstafyeva E. V. COMPARISON OF IMMUNE PARAMETERS IN CHILDREN AND TEENAGERS WITH DIFFERENT SOCIAL AND NEUROLOGICAL STATUS | 26 |
| Османов Ю. И., Коган Е. А., Демяшкин Г. А., Нугуманов Р. Г. ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИИ И ИММУНОФЕНОТИПА САРКОМАТОИДНОЙ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОЙ КАРЦИНОМЫ | 35 |
| Osmanov Y. I., Kogan E. A., Demyashkin G. A., Nugumanov R. G. MORPHOLOGICAL AND IMMUNOPHENOTYPIC FEATURES OF SARCOMATOID RENAL CELL CARCINOMA | 35 |

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

HISTORY OF MEDICINE

| | |
|--|----|
| Агеева Е. С., Зяблицкая Е. Ю., Ромашова М. Ф., Смирнова С. Н., Жукова А. А., Лященко О. И., Барсуков Н. П. В.А. КОРОЛЁВ (К 89-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ) | 47 |
|--|----|

| | |
|---|----|
| Ageeva E. S., Zyablitskaya E. Y., Romashova M. F., Smirnova S. N., Zhukova A. A., Lyashchenko O. I., Barsukov N. P. V. A. KOROLEV (ON THE 89 BIRTHDAY OF BIRTHDAY)..... | 47 |
| Кутя С. А., Николаева Н. Г., Еремин А. В., Шаймарданова Л. Р. НИКОЛАС ТУЛЬП (1593-1674) И ПЕРВОЕ ОПИСАНИЕ SPINA BIFIDA | 52 |
| Kutia S. A., Nikolaeva N. G., Yeryomin A. V., Shaymardanova L. R. NICOLAS TULP (1593-1674) AND FIRST DESCRIPTION OF SPINA BIFIDA | 52 |

ОБЗОРЫ

REVIEWS

| | |
|---|----|
| Дмитриевская М. И., Балицкий С. Е., Баландина А. Г., Глазков И. С. МИРАБЕГРОН. СОВРЕМЕННОЕ ПОЛОЖЕНИЕ ПРЕПАРАТА И ЕГО ВОЗМОЖНОСТИ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНОГО БЕТА-3 АДРЕНОМИМЕТИКА ПРОТИВ ОЖИРЕНИЯ | 55 |
| Dmitrievskaya M. I., Balitskiy S. E., Balandina A. G., Glazkov I. S. MIRABEGRON. CURRENT STATUS OF THE DRUG AND THE POSSIBILITIES AS A POTENTIAL BETA3- ADRENERGIC AGONIST AGAINST OBESITY | 55 |
| Матвеев А. В., Крашенинников А. Е., Егорова Е. А., Дормидор А. Г., Ильясова З. Р. ОБЗОР БЕЗОПАСНОСТИ АТОРВАСТАТИНА: СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ..... | 59 |
| Matveev A. V., Krasheninnikov A. E., Egorova E. A., Dormidor A. G., Il'jasova Z. R. SAFETY REVIEW OF ATORVASTATIN: RECENT WORLD DATA..... | 59 |

УДК: 769/799+612.014.4+612.1+612.017.2+616-071

DOI : 10.37279/2224-6444-2020-10-1-5-10

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВАРИАТИВНОСТИ ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ У СПОРТСМЕНОВ РАЗЛИЧНЫХ БИОРИТМОТИПОВ

Пархоменко А. И., Мороз Г. А.

Кафедра лечебной физкультуры и спортивной медицины, физиотерапии с курсом физического воспитания, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия.

Для корреспонденции: Мороз Геннадий Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лечебной физкультуры и спортивной медицины, физиотерапии с курсом физического воспитания, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: moroz062@yandex.ru

For correspondence: Moroz Gennady, M.D., Professor, Head of the Department of Medical physical culture, Sports medicine and Physiotherapy with a course of Physical training Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: moroz062@yandex.ru

Information about authors:

Parkhomenko A. I., <http://orcid.org/0000-0001-8793-8170>

Moroz G. A., <http://orcid.org/0000-0001-7145-6564>

РЕЗЮМЕ

Изучали вариативность физической работоспособности у представителей различных биоритмотипов в разное время суток. Выявлено, что экономичность метаболических систем в часы функционального оптимума позволяет выполнить большие по объему и мощности физические нагрузки, что свидетельствует о большей эффективности механической работы в соответствующий промежуток времени. Учет этих обстоятельств при планировании тренировочных нагрузок позволяет избежать эффекта перетренированности и привести к повышению общего уровня физической работоспособности.

Ключевые слова: физическая работоспособность, биоритмотип, спортсмены

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE PHYSICAL PERFORMANCE VARIABILITY IN ATHLETES OF DIFFERENT BIORHYTHMOTYPES

Parkhomenko A. I., Moroz G. A.

Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

The variability of physical performance in representatives of various biorhythmotypes at different times of the day was studied. It has been revealed that the efficiency of metabolic systems during hours of functional optimum makes it possible to carry out large (by volume and power) physical loads, which indicates greater efficiency of mechanical work in the corresponding period. Taking these circumstances into account, planning of training loads avoids the effect of overtraining and leads to an increase in the overall level of physical performance.

Key words: physical performance, biorhythmotype, athletes

Выявление и изучение внутренних резервов организма человека для повышения его психофизической работоспособности является одной из важнейших задач современной физиологии труда и спортивной физиологии, в частности. Многочисленными работами показано, что одним из способов повышения внутренних резервов организма является использование хронофизиологической оценки деятельности различных органов и систем, важнейшей характеристикой временной организации которых является циркадианная ритмика [1]. Околосуточная периодика функциональной активности обнаружена на уровне образований центральной нервной системы [2], различных отделов вегетативной нервной системы [3]. На основании имеющихся данных о типологических

особенностях системной и общей активности, а также структуры целостного поведения в зависимости от времени суток, у человека были выявлены индивидуальные функциональные группы: лица с преобладающей активностью в утреннее время – утренний биоритмотип (УБ-тип), в вечернее время – вечерний биоритмотип (ВБ-тип) и без выраженных изменений в течение суток – аритмический тип (АР-тип). Важное значение имеют развиваемые представления о том, что изменение структуры индивидуальных биоритмотипов объективно отражает состояние регуляторных процессов организма и являются наиболее ранними доклиническими проявлениями предпатологического состояния [4], что определяет актуальность биоритмологии в системе врачебного контроля.

Учет особенностей индивидуального хронобиологического профиля значительно повышает эффективность производственной и, в частности, спортивной деятельности. Исследование физической и спортивной работоспособности с учетом биоритмотипа человек предполагает выяснение физиологических механизмов реализации циркадианной ритмики основных гомеостатических систем и организма в целом. Выяснение последних открывает возможности целенаправленного управления тренировочным процессом, оптимизации восстановительных реакций, ускорению функциональной и спортивной реабилитации в повышении уровня здоровья в целом.

Одним из подходов к выявлению механизмов индивидуальной вариативности психофизической работоспособности на протяжении суток является изучение реакции гомеостатических систем у лиц разных биоритмотипов в условиях стрессовой нагрузки. Как известно, стресс-нагрузка обостряет физиологические реакции организма на любое, в т.ч. и слабое, воздействие экзо- или эндогенного характера [5], которым и является сумма потоков разно модальных сигналов, определяющая циркадианный профиль активности.

На основании изложенного логично предположить, что физическая работоспособность, одним из лимитирующих факторов которой являются компенсаторные возможности гомеостатических систем, будет существенно варьировать у лиц разных биоритмотипов в разное время суток.

Цель настоящей работы заключалась в выявлении вариативности физической работоспособности у представителей разных биоритмотипов в разное время суток, а также оценка эффективности и экономичности механической работы с точки зрения адаптации гомеостатических систем крови.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В настоящем исследовании принимали участие 11 юношей добровольцев в возрасте 17-27 лет, имеющих квалификацию от 1 разряда до мастера спорта международного класса.

Основываясь на цели настоящего исследования, для выявления характерных особенностей адаптации системы крови к физическим нагрузкам между биоритмотипами, было проведено анкетирование по модифицированным анкетам Остберга [6]. Для повышения точности типовой идентификации использовался объективный тест [7]. На основании совпадения субъективной и объективной оценки, спортсмены были разделены на 3 группы: 5 человек – утренний биоритмотип (УБ-тип), 4 человека – вечерний

биоритмотип (ВБ-тип) и 2 человека – аритмический тип (АР-тип). Испытуемые всех трех групп выполняли предельно-нестандартную ступенчато-повышающую аэробно-анаэробную нагрузку (А утро≠А вечер), приводящую организм к пограничному состоянию между нормой и патологией [8; 9]. Нагрузка (А утро≠А вечер) лимитировалась индивидуальным самочувствием.

Стартовая нагрузка педалирования соответствовала 1 Вт на 1 кг веса. Через каждые три минуты мощность нагрузки увеличивали на 25 Вт. Останавливали нагрузочный тест, когда испытуемый был не в состоянии поддерживать необходимый ритм педалирования. Проба проводилась утром (с 8 до 12 часов) и через 2-3 суток вечером (с 16 до 20 часов) для более полного восстановления и во избежание эффекта суперкомпенсации. В покое и после нагрузки фиксировали показатели кислотно-щелочного равновесия (КЩР) крови по методу Аструпа в модификации Зиггард-Андерсена при помощи микроанализатора ОР-210/3. Определяли параметры КЩР: рН – отрицательный десятичный логарифм концентрации ионов водорода; ВЕ – дефицит буферных оснований; ВВ – сумма буферных оснований; АВ – актуальный бикарбонат; SB – стандартный бикарбонат; $t\text{CO}_2$ – общий CO_2 в крови, складывающийся из суммы физически растворенного и химически связанного; $P\text{CO}_2$ – парциальное давление CO_2 в плазме.

Статистическую обработку данных производили при помощи пакета программ «Statgrafics». Используя критерий Колмогорова-Смирнова, оценивали соответствие распределения значений нормальному закону, и применяли непараметрический U-критерий Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные позволяют полагать, что наиболее информативным для выявления пиков экономичности и эффективности механической работы является не выраженное ацидотическое или алкалозное смещение параметров КЩР относительно средне группового (при взятии анализов у случайной выборки испытуемых в один временной промежуток), а амплитуда сдвига показателей у одного и того же лица в разное время суток [10]. Из всей массы проанализированных параметров, большей информативной и «разрешающей способностью» обладает дефицит буферных оснований (ВЕ), как показатель работы буферных систем и их компенсаторных механизмов, косвенно определяющий количество кислот, на нейтрализацию которых затрачено суммарное количество щелочных ингредиентов. В то же время вариативность других

параметров, характеризующих изменения при стандартных условиях, носят частный характер.

При сравнении параметров КЩР, зарегистрированном в состоянии покоя при утреннем обследовании ВЕ у лиц УБ-типа составил $+2,0 \pm 1,6$ мэкв/л, ВБ-типа $+2,8 \pm 1,4$ мэкв/л, АР-типа $+2,7 \pm 1,2$ мэкв/л. При выполнении предельно-нестандартной нагрузки в те же времен-

ные промежутки, мощность выполненной работы составила у УБ-типа $-3013,4 \pm 43,7$ Вт, ВБ-типа $-2432,5 \pm 54,8$ Вт, АР-типа $-3238,5 \pm 29,6$ Вт, буферные основания затратили щелочные ингредиенты на нейтрализацию продуктов окисления и изменились до $-11,5 \pm 2,3$ мэкв/л, $-13,7 \pm 5,5$ мэкв/л, $-10,8$ мэкв/л соответственно (таблица 1).

Таблица 1

Показатели кислотно-щелочного равновесия ($X \pm S_x$) у лиц различных биоритмотипов при выполнении предельно-нестандартных физических нагрузок в разное время суток

| Показатели | УБ-тип (n=5) | ВБ-тип (n=4) | АР-тип (n=2) |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|
| В покое (интервал времени: 8.00-12.00 часов) | | | |
| рН (ед.) | $7,396 \pm 0,016$ | $7,389 \pm 0,031$ | $7,405 \pm 0,931$ |
| ВЕ (мэкв/л) | $+ 2,0 \pm 1,6$ | $+ 2,8 \pm 1,4$ | $+ 2,7 \pm 1,2$ |
| ВВ (мэкв/л) | $49,8 \pm 2,1$ | $50,4 \pm 1,3$ | $50,7 \pm 1,2$ |
| АВ (мэкв/л) | $27,0 \pm 1,8$ | $28,3 \pm 1,3$ | $27,8 \pm 2,8$ |
| SB (мэкв/л) | $24,1 \pm 1,0$ | $23,7 \pm 1,7$ | $24,7 \pm 0,8$ |
| Тс _{о2} (мм рт. ст.) | $28,3 \pm 1,9$ | $29,7 \pm 1,4$ | $29,1 \pm 4,4$ |
| Рс _{о2} (мм рт. ст.) | $44,5 \pm 1,6$ | $47,3 \pm 3,8$ | $44,9 \pm 4,4$ |
| После нагрузки (интервал времени: 8.00-12.00 часов) | | | |
| А (Вт) | $3183,4 \pm 43,7$ | $2432,5 \pm 54,8$ | $3238,5 \pm 29,6$ |
| рН (ед.) | $7,242 \pm 0,048$ | $7,175 \pm 0,086$ | $7,267 \pm 0,730$ |
| ВЕ (мэкв/л) | $- 11,5 \pm 2,3$ | $-13,7 \pm 5,5$ | $- 10,8 \pm 1,8$ |
| ВВ (мэкв/л) | $36,6 \pm 3,7$ | $31,7 \pm 4,4$ | $37,4 \pm 1,6$ |
| АВ (мэкв/л) | $14,8 \pm 2,9$ | $14,3 \pm 3,8$ | $14,8 \pm 1,8$ |
| SB (мэкв/л) | $16,8 \pm 2,0$ | $14,3 \pm 2,9$ | $17,6 \pm 0,3$ |
| Тс _{о2} (мм рт. ст.) | $28,3 \pm 1,9$ | $29,7 \pm 1,4$ | $29,1 \pm 4,4$ |
| Рс _{о2} (мм рт. ст.) | $35,3 \pm 5,5$ | $39,6 \pm 4,2$ | $44,9 \pm 4,4$ |
| В покое (интервал времени: 16.00-20.00 часов) | | | |
| рН (ед.) | $7,394 \pm 0,025$ | $7,396 \pm 0,031$ | $7,387 \pm 0,051$ |
| ВЕ (мэкв/л) | $+ 1,0 \pm 1,0$ | $+ 3,4 \pm 1,1$ | $+ 1,5 \pm 1,9$ |
| ВВ (мэкв/л) | $39,9 \pm 9,2$ | $50,9 \pm 1,3$ | $49,1 \pm 1,4$ |
| АВ (мэкв/л) | $25,7 \pm 1,5$ | $28,9 \pm 1,5$ | $26,6 \pm 1,2$ |
| SB (мэкв/л) | $24,0 \pm 6,4$ | $24,4 \pm 1,8$ | $23,7 \pm 2,8$ |
| Тс _{о2} (мм рт. ст.) | $29,9 \pm 1,9$ | $30,2 \pm 1,7$ | $28,0 \pm 1,0$ |
| Рс _{о2} (мм рт. ст.) | $42,8 \pm 2,5$ | $47,9 \pm 5,0$ | $45,1 \pm 3,2$ |
| После нагрузки (интервал времени: 16.00-20.00 часов) | | | |
| А (Вт) | $3095,0 \pm 23,1$ | $2841,3 \pm 33,8$ | $3775,6 \pm 27,3$ |
| рН (ед.) | $7,205 \pm 0,052$ | $7,187 \pm 0,102$ | $7,240 \pm 0,001$ |
| ВЕ (мэкв/л) | $- 13,2 \pm 3,0$ | $- 12,6 \pm 5,2$ | $- 13,5 \pm 1,5$ |
| ВВ (мэкв/л) | $35,1 \pm 3,7$ | $35,6 \pm 4,8$ | $33,5 \pm 0,9$ |
| АВ (мэкв/л) | $13,9 \pm 1,9$ | $15,7 \pm 2,9$ | $12,4 \pm 1,2$ |
| SB (мэкв/л) | $15,3 \pm 1,5$ | $14,8 \pm 3,2$ | $16,5 \pm 0,6$ |
| Тс _{о2} (мм рт. ст.) | $15,0 \pm 6,4$ | $16,9 \pm 2,9$ | $13,6 \pm 1,6$ |
| Рс _{о2} (мм рт. ст.) | $36,6 \pm 4,1$ | $42,1 \pm 6,4$ | $30,3 \pm 1,8$ |

При вечернем обследовании в состоянии покоя ВЕ составил: у лиц УБ-типа $+1,0 \pm 1,0$ мэкв/л, ВБ-типа $+3,4 \pm 1,1$ мэкв/л, АР-типа $+1,5 \pm 1,9$ мэкв/л. После нагрузки мощность выполненной работы составила $3095,0 \pm 23,1$ Вт, $2841,3 \pm 33,8$ Вт, $3775,6 \pm 27,3$ Вт. ВЕ изменился до $-13,2 \pm 3,0$ мэкв/л, $-12,6 \pm 5,2$ мэкв/л, $-13,5 \pm 1,5$ мэкв/л соответственно.

Как показано в таблице 1, выявлены различия вариабельности параметров КЩР по отношению

к состоянию покоя в один и тот же временной промежуток. У лиц УБ-типа они менее подвержены изменениям в утреннее время, у ВБ-типа – в вечернее время, у лиц АР-типа – относительно одинаковы в тестируемые периоды суток.

Итогом выявленных различий в адаптации организма к физической нагрузке явилась различная работоспособность «до предела» у лиц разных биоритмотипов в разное время суток (таблица 2).

Таблица 2

Показатели «биологической цены» физической нагрузки у лиц различных биоритмотипов при выполнении предельно-нестандартной велоэргометрической пробы в разное время суток

| Показатели | Биоритмотипы | | |
|-------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | УБ-тип (n=5) | ВБ-тип (n=4) | АР-тип (n=2) |
| Интервал времени: 8.00-12.00 часов | | | |
| А (ВТ) | $3183,4 \pm 43,7$ | $2433,5 \pm 54,8$ | $3233,5 \pm 29,6$ |
| ВЕ (покой/нагрузка) | $12,4 \pm 3,3$ | $16,5 \pm 5,5$ | $13,4 \pm 1,8$ |
| А/ВЕ (покой/нагрузка) | 257,0 | 147,9 | 241,3 |
| Интервал времени: 16.00-20.00 часов | | | |
| А (ВТ) | $3095,4 \pm 23,1$ | $2841,5 \pm 33,8$ | $3775,5 \pm 27,3$ |
| ВЕ (покой/нагрузка) | $14,2 \pm 3,0$ | $16,0 \pm 5,2$ | $14,9 \pm 1,5$ |
| А/ВЕ (покой/нагрузка) | 218,0 | 178,1 | 252,5 |
| А/ΔВЕ (покой/нагрузка) | + 390 | - 30,2 | - 11,5 |
| % изменений к показателям – утро | + 15,2 % | - 20,4 % | - 4,8 % |

В группе УБ-типа средняя работоспособность в утреннее время составила $3183,4 \pm 43,7$ Вт, а в вечернее время $3095,4 \pm 23,1$ Вт ($p < 0,01$), что свидетельствует о большей работоспособности лиц утреннего биоритмотипа в часы функционального оптимума. Следует отметить, что т.н. «биологическая цена» нагрузки (т.е., как известно, количество выполненной работы на единицу сдвига гомеостатического параметра), выполненной утром, существенно меньше, чем в вечерние часы, т.к. на единицу сдвига ВЕ утром приходится в среднем, на 15,2% больше механической работы. Таким образом, в период функционального оптимума, вероятно, физическая нагрузка осуществляется с большим участием кислородного энергообеспечения (меньший сдвиг показателей в кислую сторону (таблица 1).

У испытуемых ВБ-типа средний показатель велоэргометрической работы утром составил $2433,5 \pm 54,8$ Вт, а вечером – $2841,5 \pm 33,8$ Вт, что существенно ($p < 0,01$) больше вечером, чем утром. При этом вечером на единицу сдвига параметра КЩР приходится на 20,4% больше механической работы, чем в утреннее время. Вероятно, наибольшая физическая работоспособ-

ность, наряду с ее эффективностью и экономичностью (меньший сдвиг параметра КЩР на 1 Вт) у лиц ВБ-типа наблюдается в вечернее время.

У лиц АР-типа средняя величина выполненной работы утром превышала на 1,6% работоспособность УБ-типа и на 24,7% ВБ-типа, а вечером, соответственно, на 18,0% и 24,7. Это объясняется особенностями выборки испытуемых. В группу АР-типа входили лица, имеющие высокую спортивную квалификацию: мастер спорта международного класса по бейсболу и легкоатлет, мастер спорта по лыжному спорту. Однако, средняя величина предельной работы утром составила $3233,5 \pm 29,6$ Вт, а вечером – $3775,5 \pm 27,3$ Вт, что при $n=2$ не показало существенных различий. «Биологическая цена» 1 Вт велоэргометрической нагрузки в основном существенно не различалась в утреннее и вечернее время и ее вариабельность составила 4,8%. Интересно отметить, что наряду с относительно ровными показателями КЩР в течение суток у АР-типа утром сдвиг параметров несколько больше, чем у УБ-типа, а вечером – больше чем у ВБ-типа. Это, вероятно, свидетельствует, об отсутствии времени, выраженного «функционального оптимума».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из вышеизложенного следует, что величина отношения объема выполненной работы к дефициту буферных оснований (А/ВЕ) позволяет определить степень сопряженности между метаболическими процессами и эффективностью механической работы. Увеличение этого показателя свидетельствует о том, что больший объем физической работы приходится на единицу сдвига в метаболических процессах. Такая зависимость у лиц разных биоритмотипов имеет место в часы их функционального оптимума: у лиц УБ-типа существенно больше в утреннее время, у ВБ-типа – в вечернее время, у АР-типа без достоверных различий в утреннее и вечернее время. При этом наблюдается большая эффективность и экономичность адаптации гомеостатических систем крови (меньшая «биологическая цена») в соответствующее время. Предлагается учитывать максимальные и минимальные пики экономичности метаболических систем при планировании максимальных тренировочных нагрузок для профилактики перетренированности, для повышения общего уровня работоспособности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федорова О. И., Лепендин А. А., Кривошеков С. Г. Спектральный анализ ритмов вегетативных функций ультрадианного и циркадного диапазонов у людей в субэкстремальных условиях среды. *Экология человека*. 2011;(1):19-27.
2. Труфакин В. А., Кривошеков С. Г., Шурлыгина А. В., Пасынкова Н. Р. Биологические аспекты экологии человека. *Новости медико-биологических наук*. 2005; (1):116-122.
3. Аптикаева О. И., Гамбургцев А. Г., Степанова С. И., Галичий В. А. Использование биоритмологического опыта при прогнозировании состояния биологических и геодинимических систем. *Геофизические процессы и биосфера*. 2008;7 (1):32-52.
4. Комаров Ф. И., Рапопорт С. И., Малиевская Н. К. Суточные ритмы в клинике внутренних болезней. *Клиническая медицина*. 2005;83(8):8-12.
5. Ежов С. Н., Кривошеков С. Г. Хронорезистентность, биоритмы и функциональные резервы организма в фазах десинхроноза при временной адаптации. *Бюл. Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2004;24 (4):77-83.
6. Пархоменко А.И., Мороз Г.А. Влияние тракционной миорелаксации в области мезодермальных рефлексогенных зон С3-Th8 на механизмы регуляции

центрального кровообращения. *Таврический медико-биологический вестник*. 2016;(1):65-69.

7. Пархоменко А. И., Сышко Д. В., Мельниченко Е. В., Ширяев В. В., Грабовская Е. Ю., Темурьянц Н. А. Способ определения суточного биоритмотипа. Патент Украины 20933 А. Оpubл.07.101997. Бюл.3.

8. Аптикаева О. И., Степанова С. И. Суточные ритмы организма человека в условиях 72-часового непрерывного бодрствования. *Геофизические процессы и биосфера*. 2008;(3):55-62.

9. Комаров Ф. И., Рапопорт С. И., Бреус Е. Л., Чибисов С. М. Десинхронизация биологических ритмов как ответ на воздействие факторов внешней среды. *Клиническая медицина*. 2017;(6):502-512.

10. Пархоменко А. И., Мороз Г. А. Биохимические особенности адаптации системы крови к физической нагрузке у спортсменов разных биоритмотипов. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2018;8 (2):54-59.

REFERENCES

1. Fedorova O. I., Lependin A. A., Krivoshechekov S. G. Spectral analysis of the rhythms of the vegetative functions of the ultradian and circadian ranges in people in sub-extreme environmental conditions. *Human ecology*. 2011;(1):19-27. (In Russ)
2. Trufakin V. A., Krivoshechekov S. G., Shurlygina A. V., Pasynkova N. R. Biological aspects of human ecology. *News of biomedical sciences*. 2005;(1).116-122. (In Russ)
3. Aptikaeva O. I., Gamburtsev A. G., Stepanova S. I., Galichiy V. A. Using of biorhythmic experience in predicting the state of biological and geodynamic systems. *Geophysical processes and biosphere*. 2008;7(1):32-52. (In Russ)
4. Komarov F. I., Rapoport S. I., Malievskaya N. K. Diurnal rhythms in the clinic of internal diseases. *Clinical medicine*. 2005;83(8):8-12. (In Russ)
5. Ezhov S. N., Krivoshechekov S. G. Chronoresistance, biorhythms and functional reserves of the body in the phases of desynchronization with temporary adaptation. *Bul. of Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2004;24(4):77-83. (In Russ)
6. Parkhomenko A. I., Moroz G. A. Influence of traction myorelaxation in the mesodermal C3-Th8 reflex zones on the mechanisms of the central circulatory regulation. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskiiy vestnik*. 2016;(1):65-69. (In Russ)
7. Aptikaeva O. I., Stepanova S. I. Daily rhythms of the human body in a 72-hour continuous wakefulness. *Geophysical Processes and Biosphere*. 2008;(3):55-62. (In Russ)
8. Parkhomenko A. I., Syshko D. V., Melnichenko E. V., Shiryayev V. V., Grabovskaya E. Yu., Temurjants N. A. Method of determining the daily biorhythmotype. Patent of Ukraine 20933 A, 07.10.1997. *Bul.3*. (In Russ)

9. Komarov F. I., Rapoport S. I., Breus Tamara K., Chibisov S. M. Desynchronization of biological rhythms in response to environmental factors. *Clinical Medicine*. 2017;(6):502-512. (In Russ)

10. Parkhomenko A. I., Moroz G. A. Biochemical features of the blood system adaptation to physical activity in athletes of different biorhythmotypes. *Crimea Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2018;8(2):54-59. (In Russ)

УДК: 616-092.9+616-001.17

DOI : 10.37279/2224-6444-2020-10-1-11-17

ВЛИЯНИЕ ПОЛИВАЛЕНТНОГО ИНГИБИТОРА ПРОТЕИНАЗ НА ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И АНТИПРОТЕИНАЗНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ РЕПЕРFUЗИОННОМ СИНДРОМЕ

Писарев А. А., Кубышкин А. В., Фомочкина И. И., Харченко В. З., Анисимова Л. В.,

Алиев Л. Л., Макалиш Т. П.

Кафедра общей и клинической патофизиологии, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Писарев Анатолий Аркадьевич, кафедра общей и клинической патофизиологии, Медицинской академии имени С. И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «КФУ им.В. И. Вернадского», e-mail: anatolijpisarev2009@yandex.ru

For correspondence: Pisarev A.A., Department of General and Clinical Pathophysiology of Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: anatolijpisarev2009@yandex.ru

Information about authors:

Pisarev A. A., <https://orcid.org/0000-0002-9204-5198>

Kubishkin A. V., <http://orcid.org/0000-0002-9400-1826>

Fomochkina I. I., <https://orcid.org/0000-0003-3065-5748>

Kharchenko V. Z., <https://orcid.org/0000-0001-5092-4672>

Anisimova L. V., <http://orcid.org/0000-0001-9412-5071>

Aliev L. L., <http://orcid.org/0000-0001-9401-4398>

Makalish T. P., <http://orcid.org/0000-0003-1884-2620>

РЕЗЮМЕ

В данном исследовании изучено влияние поливалентного ингибитора протеаз аprotинина на состояние показателей гемокоагуляционного каскада и антипротеиназный потенциал сыворотки крови крыс при развитии экспериментального реперфузионного синдрома, а также выраженность морфологических изменений в ткани печени. Установлено, что при 12-часовом реперфузионном синдроме на фоне развития дисбаланса в протеиназ-ингибиторной системе происходит формирование коагулопатии потребления и возникают начальные повреждения печени с развитием некрозов и полнокровия сосудов. На фоне применения аprotинина при экспериментальном моделировании реперфузионного синдрома отмечается менее выраженное повреждение печени, уменьшается дисбаланс в состоянии неспецифических протеиназ и их ингибиторов, а также не наблюдается более глубоких нарушений в системе гемокоагуляции.

Ключевые слова: синдром ишемии-реперфузии, морфологические исследования, протеолиз, гемокоагуляция, крысы.

INFLUENCE OF A POLYVALENT INHIBITOR OF PROTEINASES ON THE INDICATORS OF THE HEMOSTASIS SYSTEM AND ANTIPROTEINASE POTENTIAL IN EXPERIMENTAL REPERFUSION SYNDROME

Pisarev A. A., Kubyshkin A. V., Fomochkina I. I., Harchenko V. Z., Anisimova L. V., Aliev L. L., Makalish T. P.

Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

In this study examined the effects of a multivalent protease inhibitor aprotininum on the state indicators of blood coagulation and antiproteinase potential during the development of experimental reperfusion syndrome, as well as the severity of morphological changes in liver tissue. It was found that with a 12-hour reperfusion syndrome in the background the development of an imbalance in the proteinase-inhibitor system occurs coagulopathy consumption and there are initial liver damage with development necrosis and plethora of blood vessels. Against the background of the use of aprotininum with experimental reperfusion syndrome is less marked severe liver damage decreases imbalance in condition of non-specific proteinases and their inhibitors without deeper disorders in the blood coagulation system.

Key words: ischemia-reperfusion syndrome, morphological studies, proteolysis, hemocoagulation, rats.

Вопрос выбора оптимальных фармакологических препаратов и их дозировок для стабилизации гемостаза, уменьшения кровопотери и снижения объемов гемотрансфузий после тяжелых операций сохраняет свою актуальность. В

связи с этим продолжается поиск и разработка как новых препаратов с антифибринолитическим действием, так и изучение оптимальных режимов назначения известных препаратов [1]. Основной задачей при использовании таких

лекарственных средств является снижение летальности и послеоперационных осложнений, связанных с повышенной кровоточивостью.

Одним из классических препаратов, который применяется с этой целью, является аprotинин. Но его применение, как при оперативных вмешательствах, так и при критических состояниях, в течение длительного времени является предметом дискуссий [2]. В ряде исследований не отмечается отрицательных эффектов при применении аprotинина при операциях замены тазобедренного сустава [3], но указывается на увеличение риска летальных исходов при применении аprotинина при операциях аорто-коронарного шунтирования [4; 5].

Следует отметить, что основные дискуссии разворачиваются в рамках оси «риск-польза» при применении аprotинина. Причем следует обратить особое внимание, что кроме антифибринолитических свойств, аprotинин обладает выраженными антипротеиназными свойствами. Именно эти его эффекты лежат в основе установленных положительных эффектов при различных критических состояниях как в эксперименте [6; 7; 8], так и в клинике [9].

Одной из наиболее классических моделей критических состояний является синдром ишемии – реперфузии [10; 11; 12]. Причем на фоне формирования синдрома полиорганной недостаточности и синдрома системной воспалительной реакции, данная патология сопровождается классическими нарушениями в свертывающей системе крови [13; 14]. Нарушения гемокоагуляционного каскада с развитием признаков коагулопатии потребления [15] значительно утяжеляет течение заболевания, что требует адекватных подходов к коррекции. Учитывая развитие выраженного дисбаланса в протеиназ-ингибиторной системе с превалированием неспецифических протеиназ [8; 9] назначение аprotинина выглядит вполне логичным.

Цель исследования: изучить воздействие поливалентного ингибитора протеиназ аprotинина на параметры системы гемокоагуляции, антипротеиназный потенциал сыворотки крови крыс при моделировании экспериментального реперфузионного синдрома.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальное исследование выполнено на 38 белых крысах-самцах линии Wistar, массой 180 – 220 г. Лабораторных животных содержали в стандартных идентичных условиях («Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными», ГОСТ 33215-2014, статья N 5 Конвенции), что необходимо для создания структурной группы; на проведение работы было по-

лучено разрешение комитета по этике ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского» (протокол № 2 от 11 сентября 2015 г.). Исследования и эвтаназия выполнены согласно государственными и международными нормами о гуманном отношении к животным и соблюдением основных положений нормативно-правовых актов [16; 17; 18].

Модель экспериментального реперфузионного синдрома выполнена методом наложения резиновых жгутов на обе задние конечности на уровне паховой складки, используя модификацию В. З. Харченко [10]. Ширина пережатия тканей составила 2-3 мм. Критерием адекватности наложения жгута являлось отсутствие отёка конечностей и их бледность. Реваскуляризацию производили одномоментно путём рассечения жгутов через 6 часов после их наложения [10]. Посредством простой рандомизации были сформированы следующие экспериментальные группы животных: группа контроля (n=15) – интактные животные; группа реперфузии 12 часов (n=11); группа реперфузии 12 часов на фоне введения аprotинина (n=12).

Ингибитор протеиназ аprotинин (Гордокс, Венгрия, Гедеон Рихтер ОАО) вводили в хвостовую вену в дозе 20000 КИЕД лекарственного средства в пересчете на 1 кг массы тела животного за 30 мин до ревааскуляризации ишемизированных конечностей. Аprotинин разводили в изотоническом растворе натрия хлорида 0,9% (0,9% NaCl). Животным экспериментальной группы без применения экспериментального метода коррекции осуществлялось введение эквивалентного объема 0,9% NaCl в хвостовую вену.

Материалом для исследования служила кровь крыс, которую получали путем выполнения кардиопункции, однократно, объёмом 4 мл в одноразовые пробиркивакутейнеры с 0,05 М ЭДТА в течение 10 – 15 сек. Кровь центрифугировали в течение 15 минут при 1200 г. Эвтаназию животных осуществляли после предварительной наркотизации тиопенталом натрия (40 мг/кг) путем декапитации [18].

Для оценки состояния свертывающей системы определяли следующие показатели: международное нормализованное отношение отн.ед. (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время сек. (АЧТВ), растворимые фибринмономерные комплексы мг/л (РФМК), плазминоген % (ПГ), антиплазмин % (АПЛ). Показатели гемостаза измеряли на автоматическом коагулометре «СА 1500» фирмы Sysmex, Япония, с использованием стандартных коммерческих наборов реактивов Simens, Германия. МНО и АЧТВ измеряли клоттинговыми методами.

Для оценки показателей активности неспецифических протеиназ и их ингибиторов опре-

деляли трипсиноподобную (ТПА), эластазоподобную (ЭПА) и антитриптическую (АТА) активности, а также уровень кислотостабильных ингибиторов (КСИ). Изучение активности компонентов протеиназ-ингибиторной системы проводили с использованием энзиматических методов на спектрофотометре «Biomat 5» (Великобритания) [19]. Трипсиноподобную активность определяли по скорости отщепления N-бензоил-L-аргинина от синтетического субстрата этилового эфира N- α -Benzoil-L-arginineethylsterhydrochloride (BAEE) (Sigma). Исследование эластазоподобной активности проводили на основании изучения скорости гидролиза синтетического субстрата Boc-L-alanine-4-nitrophenilester (Boc-Ala-ONp) (Sigma). Определение антитриптической активности проводили на основании торможения расщепления трипсином BAEE. Аналогично изучали активность кислотостабильных ингибиторов после предварительной подготовки сыворотки путём прогревания в кислой среде.

Было проведено гистологическое исследование ткани печени с окраской гематоксилин-эозином. Просмотр и цифровые фотографии микропрепаратов осуществляли цифровой камерой OLYMPUS 5050Z, установленной на микроскопе «OlympusCX-41». Полученные

в процессе исследования данные обрабатывались методом математической статистики с использованием сертифицированного компьютерного пакета обработки данных MedStat для работы в среде Windows. Количественные данные представлены в виде среднего значения и ошибки среднего для переменных величин (M+m). Предварительный анализ показал, что данные коагулометрических исследований и состояния протеиназ-ингибиторного потенциала в крови имели нормальное распределение Гаусса, что позволило применить сравнение экспериментальных групп с использованием параметрического критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При моделировании реперфузионного синдрома в сроки 12 часов после восстановления кровотока в крови происходит увеличение МНО, который почти в 2,7 раза превосходил контрольное значение, и удлинение АЧТВ, которое достигало 6-кратного превышения контроля (табл. 1). Более чем в 2 раза увеличивалось количество РФМК. На этом фоне не отмечалось существенных изменений плазминогена и антиплазмина. Данные изменения свидетельствуют о развитии коагулопатии потребления к 12 часам развития реперфузионного синдрома.

Таблица 1

Показатели гемостаза при моделировании реперфузионного синдрома на фоне превентивного применения ингибитора протеиназ

| Группа | Контроль, n=15 | Реперфузионный синдром 12 часов, n=11 | Реперфузионный синдром 12 часов +апротинин, n=12 |
|-------------|----------------|---------------------------------------|--|
| МНО, отн.ед | 1,05 ± 0,07 | 2,88 ± 0,301 | 2,12 ± 0,241,2 |
| АЧТВ, с | 40,3 ± 1,3 | 240,0 ± 3,61 | 181,6 ± 3,41,2 |
| РФМК, мг/л | 78,3 ± 4,3 | 173,3 ± 5,61 | 134,0 ± 3,81,2 |
| ПГ, % | 7,22 ± 0,34 | 7,82 ± 0,34 | 7,34 ± 0,31 |
| АПЛ, % | 85,86 ± 3,83 | 82,76 ± 3,15 | 83,24 ± 2,84 |

Примечание: ¹ – достоверность различий показателей (p) по отношению к контрольной группе животных (p≤0,05), ² – достоверность различий показателей (p) между группами реперфузионный синдром и реперфузионный синдром + апротинин (p≤0,05)

Развитие реперфузионного синдрома на фоне применения апротинина приводило к снижению МНО, который, однако, оставался достоверно более высоким, чем в контроле. Аналогичная динамика отмечена при исследовании АЧТВ, который снизился на 25%, оставаясь при этом достоверно выше показателя у контрольных крыс. На 23% снижалось содержание растворимых

фибринмономерных комплексов, но и этот показатель оставался достоверно выше контроля. Уровень плазминогена фактически соответствовал уровню контроля, а уровень антиплазмина практически не менялся. Указанные изменения при применении апротинина показывают, что при его применении несколько уменьшаются проявления коагулопатии потребления, хотя

изменения основных показателей свидетельствуют о сохранении признаков диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Параллельно с оценкой гемокоагуляционных параметров проведено исследование активности неспецифических протеаз и их ингибиторов в сыворотке крови экспериментальных животных на модели экспериментального реперфузионного синдрома в сроки развития 12 часов с применением медикаментозной коррекции (табл.2). Установлено, что трипсиноподобная активность в группе с применением ингибитора протеиназ снизилась на 60%, но все равно оставалась выше контроля в 1,7 раза. На этом фоне эластазоподобная активность в группе с использованием антипро-

теиназного препарата превышала значение в экспериментальной группе без применения апротинина в 2,8 раза, хотя в 1,9 раза оставалась ниже значения в контрольной группе. Исследование ингибиторов протеиназ показало, что антитриптическая активность в группе при использовании апротинина стала на 10% выше значения в нелеченной группе, но оставалась на 21% ниже данного значения в контрольной группе. Существенно вырос уровень кислотоустойчивых ингибиторов в группе с применением апротинина, в которой КСИ превышал значения в группе без применения ингибитора протеиназ в 1,6 раза, но все равно полностью не достигал контрольных значений, оставаясь на 28% ниже показателя контрольной группы.

Таблица 2

Динамика изменений показателей активности неспецифических протеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови крыс при развитии синдрома ишемии-реперфузии на фоне медикаментозной коррекции (M±m)

| Группа | Контроль, n=15 | Реперфузионный синдром 12 часов, n=11 | Реперфузионный синдром 12 часов +апротинин, n=12 |
|-------------------|----------------|---------------------------------------|--|
| ЭПА, нМоль/мл×мин | 2,19 ± 0,14 | 0,41 ± 0,02 1 | 1,17 ± 0,08 1,2 |
| ТПА нМоль/мл×мин | 0,26 ± 0,02 | 0,73 ± 0,06 1 | 0,44 ± 0,02 1,2 |
| АТА, ИЕ/мл | 34,67 ± 1,57 | 25,76 ± 1,76 | 28,48 ± 2,23 1 |
| КСИ, ИЕ/мл | 6,83 ± 0,30 | 3,39 ± 0,30 1 | 5,35 ± 0,37 1,2 |

Примечание: 1 – достоверность различий показателей (p) по отношению к контрольной группе животных (p≤0,05), 2 – достоверность различий показателей (p) между группами реперфузионный синдром и реперфузионный синдром + апротинин (p≤0,05)

Улучшение показателей гемостаза и протеиназ-ингибиторной системы при применении апротинина сопровождалось улучшением структурно-функциональных изменений печени. При развитии экспериментального синдрома ишемии-реперфузии через 12 часов в ткани печени наблюдаются выраженные расстройства гемореологии, что является развитием центрлобулярного и синусоидного полнокровия капилляров, наличием очаговых петехиальных кровоизлияний в центре печеночных долек, расширением просвета центральных вен, а также плазморрагией, обширными очагами кровоизлияний паренхимы, стаз и сладж капилляров (Рисунок 1).

При моделировании синдрома ишемии-реперфузии 12 ч с применением экспериментального метода коррекции в ткани печени наблюдаются менее выраженные гемоперфузионные расстройства. Сохраняется центрлобулярное синусоидное полнокровие капилляров, очаговые петехиальные кровоизлияния в центре печеночных долек, стаз капилляров. Расширение

просвета центральных вен и плазморрагия незначительная, очаговая. Очаги кровоизлияний паренхимы и явления сладжа капилляров отсутствуют. Сохраняется очаговая микровезикулярная жировая дистрофия и межлочечковый отек. Моноцеллюлярные и центрлобулярные некрозы отсутствуют по сравнению с группой животных с синдромом ишемии-реперфузии 12 часов.

Таким образом, проведенные исследования показали, что применение апротинина при моделировании экспериментального реперфузионного синдрома в сроки 12 часов его развития приводит к уменьшению активности трипсиноподобных протеиназ и повышению уровня ингибиторов протеиназ. При этом отмечается тенденция к снижению проявлений коагулопатии потребления. Указанные изменения сопровождаются нормализацией структуры ткани печени с уменьшением полнокровия сосудов и очагов некрозов. Учитывая имеющиеся данные об увеличении выживаемости животных на фоне применения апротинина [10] можно сделать

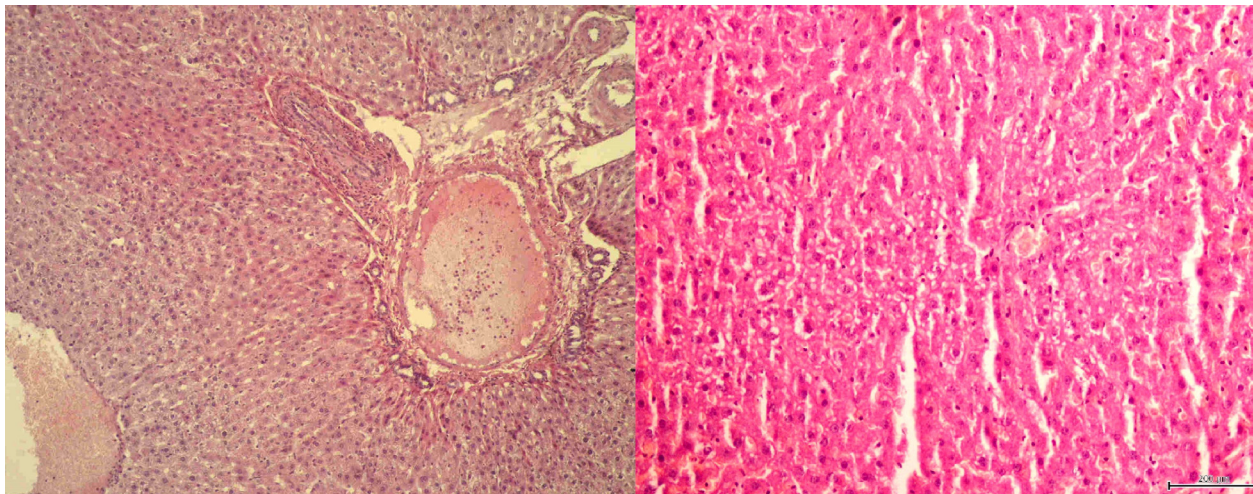


Рис. 1. Ткань печени крыс в группе с синдромом ишемии-реперфузии 12 ч (А) и на фоне применения апротинина (В). Менее выраженное полнокровие сосудов и нормализация структуры. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение $\times 100$.

вывод, что риски при применении апротинина перекрываются значительным количеством положительных эффектов. Дальнейшее проведение исследований по изучению взаимосвязей в развитии органопатологии и тяжелых коагулопатий и критических состояниях и возможностей их предотвращения с использованием медикаментозной коррекции позволит определить с оптимальной тактикой использования апротинина при критических состояниях и тяжелых оперативных вмешательствах.

ВЫВОДЫ

1. Развитие экспериментального реперфузионного синдрома в сроки 12 часов проявляется развитием дисбаланса в протеиназ-ингибиторной системе с преобладанием протеиназ, формированием коагулопатии потребления и развитием некрозов и полнокровия сосудов в ткани печени.

2. Применение апротинина для коррекции реперфузионного синдрома повышает антипротеиназный потенциал и снижает проявления коагулопатии потребления на фоне нормализации структуры ткани печени, что свидетельствует об эффективности его использования при реперфузионном синдроме.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Steinmetzer T., Pilgram O., Wenzel B. M., Wiedemeyer SJA. Fibrinolysis Inhibitors: Potential Drugs for the Treatment and Prevention of Bleeding. *J*

Med Chem. 2020;63(4):1445-1472. doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b01060.

2. Чарная М. А., Дементьева И. И., Морозов Ю. А. Ренессанс апротинина? Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2014;7(4):96-99.

3. Xu J., Ma X. L. Does Aprotinin Reduce the Blood Loss after Total Hip Arthroplasty? A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Orthop Surg.* 2019;11(2):187-194. doi: 10.1111/os.12459.

4. Benedetto U., Altman D. G., Gerry S. Safety of Perioperative Aprotinin Administration During Isolated Coronary Artery Bypass Graft Surgery: Insights From the ART (Arterial Revascularization Trial), *Journal of the American heart association.* 2018;7: 2047-9980. doi: 10.1161/JAHA.117.007570.

5. Landoni G., Lomivorotov V., Silvetti S., Nigro Neto C. Nonsurgical Strategies to Reduce Mortality in Patients Undergoing Cardiac Surgery: An Updated Consensus Process. *J Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2018;32(1):225-235. doi: 10.1053/j.jvca.2017.06.017.

6. Кубышкин А. В., Фомочкина И. И. Патогенетическая взаимосвязь синдрома системной воспалительной реакции шока. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина.* 2011;3:69-75.

7. Анисимова Л. В., Харченко В. З., Федосов М. И. Кубышкин А. В. Система протеолиза сыворотки крови в формировании синдрома полиорганной недостаточности. *КЖЭКМ.* 2016;6(1):4-7.

8. Жукова А. А., Харченко В. З., Бекетов А. А., Кубышкин А. В. Неспецифические протеиназы и их ингибиторы в патогенезе развития реперфузионного синдрома, осложнённого кровопотерей. *Таврический медико-биологический вестник.* 2017;20(3):28-32.

9. Александрова Е. Д., Кичерова К. И. Эффективность апротинина при различных формах панкреонекроза. *Бюллетень медицинских интернет-конференций.* 2016;6(6):1268-1271.

10. Харченко В. З., Кубышкин А. В., Фомочкина И. И., Алиев Л. Л., Харченко С. В. Молекулярные механизмы развития экстремальных состояний и их коррекция. *ЖЭКМ*. 2011;4:155-157.
11. Kalogeris T., Baines C.P., Krenz M., Korthuis R.J. Ischemia-Reperfusion. *Comprehensive Physiology*. 2016;7(1):113-170. doi: 10.1002/cphy.c160006.
12. Francis A., Baynosa R. Ischaemia-reperfusion injury and hyperbaric oxygen pathways: a review of cellular mechanisms. *Diving and Hyperbaric Medicine*. 2017;47(2):110-117. doi:10.28920/dhm47.2.110-117
13. Gando S., Levi M., Toh C.H. Disseminated intravascular coagulation. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;(2):1603-1607. doi: 10.1038/nrdp.2016.37.
14. Кубышкин А. В., Пылаева Н. Ю., Фомочкина И. И., Писарев А.А. Травма, гемостаз и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания: патогенетические механизмы нарушений гемокоагуляции. *Клиническая патофизиология*. 2016;22(4):104-117.
15. Pisarev A.A., Anisimova L.V., Fomochkina I.I., Kubyshekin A.V., Kuzichkin D.S., Shramko Y.I., Golubinskaya E.P. Morphofunctional changes in the liver and the state of the rat blood coagulation system in development of reperfusion syndrome. *Medical news of north Caucasus*. 2019;14(3):527-531.
16. Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных. Восьмое издание. Пер. с англ. под ред. И. В. Белозерцевой, Д. В. Блинова, М. С.Красильщиковой. М.: ИРБИС. 2017:336.
17. Конвенция Совета Европы о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях, 1986:37.
18. Рекомендации по эвтаназии экспериментальных животных. Документ экспертной группы Европейской комиссии. Часть 1, Часть 2. 1996;30:293-316. 1997;31:1-32.
19. Кубышкин А. В., Фомочкина И. И. Эластолитическая активность бронхоальвеолярного лаважа при моделировании воспалительного процесса в легких. *Укр. биохим. журн*. 2008;80(1): 89-95.
- the ART (Arterial Revascularization Trial), *Journal of the American heart association*. 2018;7: 2047-9980. doi: 10.1161/JAHA.117.007570.
5. Landoni G., Lomivorotov V., Silvetti S., Nigro Neto C. Nonsurgical Strategies to Reduce Mortality in Patients Undergoing Cardiac Surgery: An Updated Consensus Process. *JCardiothorac.Vasc.Anesth*. 2018;32(1):225-235. doi: 10.1053/j.jvca.2017.06.017.
6. Kubyshekin A.V., Fomochkina I. I. The pathogenetic relationship of the systemic inflammatory response syndrome and shock. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina*. 2011;3:69-75. (in Russ.)
7. Anisimova L.V., Kharchenko V. Z., Fedosov M. I., Kubyshekin A. V. The serum proteolysis system in the formation of multiple organ failure syndrome. *CJECM*. 2016;6(1):4-7.(in Russ.)
8. Zhukova A. A., Kharchenko V. Z., Beketov A. A., Kubyshekin A. V. Nonspecific proteinases and their inhibitors in the pathogenesis of the development of reperfusion syndrome complicated by blood loss. *Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2017;20(3):28-32. (in Russ.)
9. Aleksandrova E. D., Kicherova K. I. The effectiveness of aprotinin in various forms of pancreatic necrosis. *Byulleten' meditsinski khinternet-konferentsij*. 2016;6(6):1268-1271. (in Russ.)
10. Kharchenko V.Z., Kubyshekin A.V., Fomochkina I.I., Aliev L.L., Kharchenko S.V. Molecular mechanisms of development of extreme conditions and their correction. *CJECM*.2011;4:155-157. (in Russ.)
11. Kalogeris T., Baines C. P., Krenz M., Korthuis R. J. Ischemia-Reperfusion. *Comprehensive Physiology*. 2016;7(1):113-170. doi: 10.1002/cphy.c160006.
12. Francis A., Baynosa R. Ischaemia-reperfusion injury and hyperbaric oxygen pathways: a review of cellular mechanisms. *Diving and Hyperbaric Medicine*. 2017;47(2):110-117.
13. Gando S., Levi M., Toh C.H. Disseminated intravascular coagulation. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;(2):1603-1607. doi: 10.1038/nrdp.2016.37.
14. Kubyshekin A.V., Pylaeva N.YU., Fomochkina I.I., Pisarev A.A. Trauma, hemostasis and disseminated intravascular coagulation syndrome: pathogenetic mechanisms of hemocoagulation disorders. *Klinicheskaya patofiziologiya*, 2016;22(4):104-117. (in Russ.)
15. Pisarev A. A., Anisimova L. V., Fomochkina I. I., Kubyshekin A. V., Kuzichkin D. S., Shramko Y. I., Golubinskaya E. P. Morphofunctional changes in the liver and the state of the rat blood coagulation system in development of reperfusion syndrome. *Medical news of north Caucasus*. 2019;14(3):527-531.
16. Guidelines for the maintenance and use of laboratory animals. Eighth Edition. Trans. from English under the editorship of I.V.Belozertseva, D. V. Blinova, M .S. Krasilshchikova. M: IRBIS. 2017:336 (in Russ.)
17. The Council of Europe Convention on the Protection of Vertebrate Animals Used for Experiments or for Other Scientific Purposes, 1986:37 (in Russ.)

REFERENCES

1. Steinmetzer T., Pilgram O., Wenzel B. M., Wiedemeyer SJA. Fibrinolysis Inhibitors: Potential Drugs for the Treatment and Prevention of Bleeding. *J Med Chem*. 2020;63(4):1445-1472. doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b01060.
2. Charnaya M.A., Dement'eva I.I., Morozov YU.A. Aprotininum renesance? *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2014;7(4):96-99. (in Russ.)
3. Xu J., Ma X. L. Does Aprotinin Reduce the Blood Loss after Total Hip Arthroplasty? A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Orthop Surg*. 2019;11(2):187-194. doi: 10.1111/os.12459.
4. Benedetto U., Altman D. G., Gerry S. et al. Safety of Perioperative Aprotinin Administration During Isolated Coronary Artery Bypass Graft Surgery: Insights From

18. Recommendations for euthanasia of experimental animals: Part 1, Part 2 Laboratory Animals. 1996;30:293-316. 1997;31:1-32 (in Russ.)

19. Kubyshkin A. V., Fomochkina I. I. Elastolytic activity of bronchoalveolar lavage when modeling the inflammatory process in the lungs. Ukr. biohim. zhurn. 2008;80(1):89-95.(in Russ.)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПОЛИФЕНОЛОВ ВИНОГРАДА НА МИОКАРД НА ФОНЕ ХОЛОДОВОЙ ГИПОБАРИИ

Сатаева Т. П.¹, Заднипряный И. В.²

¹Кафедра медицинской биологии, ²кафедра топографической анатомии и оперативной хирургии, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Сатаева Татьяна Павловна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицинской биологии, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: tanzcool@mail.ru.

For correspondence: Sataieva Tatiana Pavlovna, PhD, Associate Professor of the Medical Biology Department, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: tanzcool@mail.ru.

Information about authors:

Sataieva T. P., <http://orcid.org/0000-0003-3154-3203>

Zadniptyany I. V., <https://orcid.org/0000-0002-8181-9709>

РЕЗЮМЕ

Данное исследование посвящено исследованию кардиопротекторных свойств пищевого концентрата полифенолов крымских сортов винограда в условиях экспериментальной гипобарической гипоксии. Эксперимент был выполнен на самцах крыс линии Wistar (n = 25) в возрасте 1–1,5 месяца, разделенных на три группы В I (контрольной) группе интактным крысам внутрижелудочно вводился изотонический раствор NaCl. Крысам II и III групп однократно в сутки на протяжении 30 дней моделировали гипобарическую холодовую гипоксию. Животным III серии за 30 минут до моделирования гипоксии внутрижелудочно через зонд вводился водный раствор «Фэнора». У крыс II группы наблюдалось достоверное снижение массы сердца на 8,71%, наблюдалось уменьшение поперечного диаметра кардиомиоцитов на 20,3%, что сопровождалось снижением их общего количества на единицу площади миокарда. Выраженная компенсаторная гипертрофия кардиомиоцитов у животных III группы на фоне коррекции обуславливала незначительное уменьшение диаметра некоторых кардиомиоцитов на 3,75% и способствовала сохранению популяции кардиомиоцитов к концу эксперимента. Гипертрофический рост некоторых кардиомиоцитов обуславливал к концу эксперимента статистически недостоверное компенсаторное увеличение массы сердца. Характерные морфологические признаки гипоксического повреждения миокарда у молодых крыс были представлены явлениями смешанной дистрофии, отека и деструкции сократительных кардиомиоцитов, лизиса миофибрилл и митохондриальных крист, контрактурных изменений. Концентрат «Фэнор» продемонстрировал цитопротекторные свойства и способствовал сохранности структуры миокарда крыс на фоне холодовой гипобарической гипоксии.

Ключевые слова: миокард, гипоксия, сократительные кардиомиоциты, полифенолы винограда, крысы.

THE EXPERIMENTAL STUDY OF GRAPE POLYPHENOLS AFFECTING MYOCARDIUM DURING LOW TEMPERATURE HYPOBARIA

Sataieva T. P., Zadniptyany I. V.

Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

The aim of this research was to reveal the cardioprotective properties of food concentrate polyphenols grapes during experimental hypobaric hypoxia. The study was conducted on mature male Wistar rats (n = 25) aged 1-1.5 months divided into three experimental groups. In the I (control) group 0,9% NaCl solution was administered intragastrically to intact animals. Hypobaric cold hypoxia was modeled for rats of groups II and III once a day for 30 days. Animals III series 30 minutes before hypoxia intragastrically through a tube were injected an aqueous solution of «Fenokor» containing grape polyphenols. In rats of II group without correction there was an unreliable decrease in heart mass by 8.71%, a decrease in the diameter of cardiomyocytes by 20.3% was accompanied by a decrease in their concentration in 1 mg of myocardium. Accelerated compensatory physiological growth of cardiomyocytes in animals of group III caused a slight decrease in the diameter of a number of cardiomyocytes by 3.75% with almost no decrease in their concentration, that mostly preserved of the total number of cardiomyocytes in the heart by the end of the experiment. Hypertrophic growth of the number of cardiomyocytes is caused by the end of the experiment statistically nonsignificant compensatory increase in the mass of the heart. Thus, the main morphological signs of hypoxic myocardial damage in young rats were presented by the phenomena of mixed dystrophy, edema and destruction of contractile cardiomyocytes, lysis of myofibrils and mitochondrial cristae, contracture changes. The administration of «Fenokor» demonstrated its cytoprotective properties, contributed to the preservation of myocardial structure of rats exposed to hypobaric hypoxia.

Key words: myocardium, hypoxia, contractile cardiomyocytes, grape polyphenols, rats.

Гипоксические состояния, индуцированные разнообразными ксенобитиками и экстремальными факторами окружающей среды, нередко в свою очередь являются триггерами многих социально значимых сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что ключевыми событиями развития гипоксического синдрома являются избыточное накопление недоокисленных метаболитов в результате протекания анаэробного гликолиза, что обуславливает развитие метаболического ацидоза с последующей активацией процессов липолиза и приводит к развитию патологической проницаемости клеточных мембран. Источником генерации свободных радикалов и реактивных форм кислорода в условиях гипоксии служит инактивация терминального звена митохондриальной дыхательной цепи, обусловленная развитием ацидоза. В результате этого возникает утечка электронов, что приводит к одноэлектронному восстановлению атомов кислорода [12]. Современное понимание фундаментальной роли гипоксии и пероксидации в инициации и патогенезе большинства сердечно-сосудистых патологий стимулировало разработку инструментов, которые могут усилить энергетические функции клеток даже на фоне пониженной оксигенации.

Анализируя взаимосвязь двух ведущих процессов, ответственных за развитие большого числа социально значимых болезней, многие авторы описывают следующую последовательность событий: во время гипоксии или ишемии наблюдается ингибирование выработки энергии в клетках и развитие ацидоза, что, в свою очередь, активирует процессы свободных радикалов и дополнительно ингибирует антиоксидантную защиту [3]. Продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ), повреждающие мембраны (включая митохондриальные), усугубляют нарушения энергетического обмена, создавая «порочный круг» [5]. Учитывая вышесказанное, в роли эффективных антигипоксантов могут выступать антиоксидантные комплексы, способствующие нормализации энергетического баланса, позволяя прервать порочный круг на уровне его первичных звеньев. Их механизм действия реализуется путем инактивации реактивных видов кислорода (ROS) за счет того, что антиоксиданты из-за своей химической структуры способны выступать в качестве доноров электронов [6].

В терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы в настоящее время используется целый арсенал препаратов с антигипоксическими свойствами, которые также влияют на системный гомеостаз [13]. Фактически, это симптоматиче-

ские препараты, которые не устраняют истинную причину заболевания [14]. Поэтому многие исследователи предлагают использовать оценку ультрамикроскопических преобразований кардиомиоцитов в качестве маркеров (критерией) для расчета риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также для оценки эффективности профилактических или терапевтических стратегий, включая использование с лечебной целью полифенолов винограда [2]. Глубокое исследование механизмов действия полифенолов на здоровье человека началось с подробного описания всемирно известного «французского парадокса» [9]. Выявлено, что среди жителей некоторых регионов Франции, несмотря на значительное преобладание насыщенных жиров в пищевом рационе, частота встречаемости атеросклероза и смертность от сердечно-сосудистой патологии гораздо ниже, чем в других европейских странах [10]. Данный парадокс изначально связали с широко распространенным во Франции употреблением красного вина и сначала приписывали его лечебный эффект этиловому спирту [11]. В дальнейшем этот механизм был раскрыт путем выявления в винах больших концентраций разнообразных полифенолов [4]. В настоящее время показано, что не только красные вина с высоким содержанием полифенолов, но также и белые вина с умеренным их содержанием способны оказывать выраженное протекторное действие на сердечно-сосудистую систему, в отличие от других алкогольных напитков [14]. Редокс-свойства различных классов полифенолов и флавоноидов сильно отличаются друг от друга за счет различных комбинаций их функциональных групп, что обуславливает разнообразие биохимических и фармакологических свойств различных классов полифенольных соединений и, следовательно, создает большой потенциал для их клинического применения [17].

Однако терапевтические подходы к применению виноградных вин до конца не разработаны, что в значительной степени обусловлено негативными эффектами сравнительно больших доз алкоголя, входящего в их состав, а ягоды винограда в чистом виде содержат довольно малую концентрацию полифенолов [10]. Для решения этой проблемы полифенольные композиции винограда сорта «Каберне-Совиньон» все же применяются в качестве элемента санаторно-курортного лечения в здравницах Крыма в форме специально разработанного безалкогольного пищевого концентрата «Фэнокор», в составе которого присутствует весь спектр полифенолов винограда, выявленных в красных сортах вин.

Целью данного исследования явилось экспериментальное изучение кардиопр-

текторных свойств пищевого концентрата полифенолов винограда «Фэнокор» в условиях холодовой гипобарической гипоксии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальная работа выполнена на половозрелых самцах крыс линии Wistar ($n=25$) в возрасте 2-2,5 месяца, разделенных на три опытные серии. В I (контрольной) группе интактным животным ($n=5$) внутрижелудочно посредством зонда вводился изотонический раствора натрия хлорида объемом 1,5 мл. Крысам II ($n=10$) и III ($n=10$) групп однократно в сутки на протяжении 30 дней моделировалась гипобарическая холодовая гипоксия. Моделирование гипобарической гипоксии проводили в барокамере для лабораторных животных, находящуюся в холодильной установке при температуре 0°C. «Подъем» животных осуществлялся на высоту 6000 м. Экспозиция на «высоте» составляла 30 мин. Животным III серии за 30 минут до моделирования гипоксии внутрижелудочно через зонд вводился водный раствор «Фэнокора» (ООО «РЕССФУД», г. Ялта, патент на полезную модель RU 150139 U1) в дозе 2,5 мл/кг, эквивалентной содержанию 87,5 мг полифенольных соединений, вместе с 0,5 мл воды [19]. Полифенолы флавоноидной природы в композиции «Фэнокора» представлены преимущественно антоцианами: дельфинидином, мальвидином, цианидином, петунидином, пеонидином, а также кверцетином [8].

Экспериментальные исследования проводились в соответствии с этическими требованиями к работе с экспериментальными животными, приказом МЗ СССР № 755 от 12.08.1987 «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных», Федеральным законом «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997, приказом МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики» и одобрены локальным этическим комитетом Медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского». Крыс содержали в виварии с соблюдением основных правил и Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите животных (1997).

После выведения животных из эксперимента под эфирной анестезией ткань миокарда левого желудочка промывали и фиксировали в течение 24 часов в 10% растворе забуференного формалина, затем материал подвергали обезжириванию и обезвоживанию в спиртах возрастающей концентрации, заливали в парафин и изготавливали гистологические препараты с толщиной срезов около 5 мкм. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином для с целью

получения обзорной гистологической картины с последующей морфометрией. Дополнительно применялась методика окрашивания по Маллори для оценки интенсивности процессов коллагеногенеза. Микроскопия окрашенных препаратов выполнялась на электронном микроскопе Olympus CX-31 (Япония). Морфометрические измерения производили при помощи лицензионной программы J Image при увеличении 400х.

С целью электронно-микроскопического исследования фрагменты миокарда не более 1 мм фиксировались в 2,5%-м растворе глутаральдегида на 0,1 М фосфатном буфере с рН 7,2–7,4. Затем образцы миокарда промывали в 3 порциях буфера Миллонига в течение 20 мин при температуре 4°C. Материал постфиксировали в 1% растворе четырехоксида осмия на том же буфере в течение 2 ч на холоде и снова промывали в буфере трехкратно по 10 мин. После дегитратации миокард оставляли на ночь в смеси эпона и аралдита, изготавливая капсулы. Полутонкие и ультратонкие срезы получали на ультратоме LKBVIII (Швеция). Просмотр срезов осуществлялся в электронном микроскопе Selmi-125 (Украина) при ускоряющем напряжении 125 kV [7].

Полученные количественные данные морфометрии (для каждого животного изучено не менее 100 кардиомиоцитов в 10–15 полях зрения) подвергали предварительному анализу Колмогорова-Смирнова. Статистическую обработку цифровых данных выполняли при помощи лицензионного программного обеспечения Statistica 10.0. При анализе результатов гистоморфометрических методов исследования рассчитывали среднюю арифметическую для всей группы, среднеквадратичное отклонение, ошибку средней, коэффициент вариации, отклонение величины в эксперименте от величины в контроле в процентах. Статистически значимые различия в сравниваемых группах определяли на основании t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что адаптивно-компенсаторные процессы в миокарде на фоне гипоксии протекают на различных уровнях организации. Холодовая гипобария вызывала довольно выраженные структурные перестройки в миокарде левого желудочка экспериментальных животных. У контрольных животных саркоплазма кардиомиоцитов равномерно окрашивалась эозином. Сократительные кардиомиоциты имели цилиндрическую форму, четкие контуры и крупные ядра, соединялись друг с другом с помощью вставочных дисков и обнаруживали характерную поперечную исчерченность. Свет-

лая кариоплазма ядер содержала небольшие глыбки гетерохроматина и одно-два ядрышка.

Во всех слоях миокарда животных II группы без коррекции гипоксического состояния регистрировалась диффузные мононуклеарные скопления и отечность стромы, периваскулярно выявлялись молодые коллагеновые волокна, что приводило к разволокнению мышечных пучков и волокон (рис. 1-а). Совокупность вышеописанных изменений стромы усугубляло нарушение правильной архитектуры миофибрилл. Выявлялась мозаичность окраски кардиомиоцитов. Кардиомиоциты с литическими изменениями составляли примерно 15% от общего числа. Для последних было характерно более ацидофильное окрашивание саркоплазмы. Характерной закономерностью морфологической перестройки служил выраженный фенотипический полиморфизм сократительных кардиомиоцитов в пределах одного поля зрения: рядом с крупными гипертрофированными клетками встречались истонченные, дистрофически измененные или атрофические формы (рис. 1-б). Повсеместно определялись нарушения гемодинамики: наблюдалось венозное и капиллярное полнокровие, спазм некоторых артериол, очаговые кровоизлияния, которые локали-

зовались периваскулярно или в местах атрофии или гибели единичных кардиомиоцитов.

В III группе на фоне коррекции полифенольным концентратом в соединительнотканной строме миокарда различались немногочисленные фибробласты, расположенные между мышечными волокнами, а также нежные пучки коллагеновых волокон (рис. 1-с). В периваскулярных пространствах наблюдались и другие мононуклеарные клетки, иногда образующие небольшие скопления. Появлялась мозаичность окрашивания кардиомиоцитов, обусловленная присутствием клеток как с не измененными тинкториальными свойствами, так и клеток с выраженными литическими изменениями саркоплазмы (рис. 1-d). Кардиомиоциты с признаками лизиса саркоплазмы составляли около 5% всех кардиомиоцитов, в редких случаях у этих клеток отмечались разрывы мышечных волокон по вставочным дискам. Нарушения гемодинамики носили преимущественно реактивный характер: венулы расширены, полнокровны, некоторые артериолы спазмированы, капилляры расширены, заполнены эритроцитами (см. рис. 1-б). В результате гемодинамических расстройств развивался умеренный интерстициальный отек. В целом наблюдалась сохранность структуры ткани миокарда.

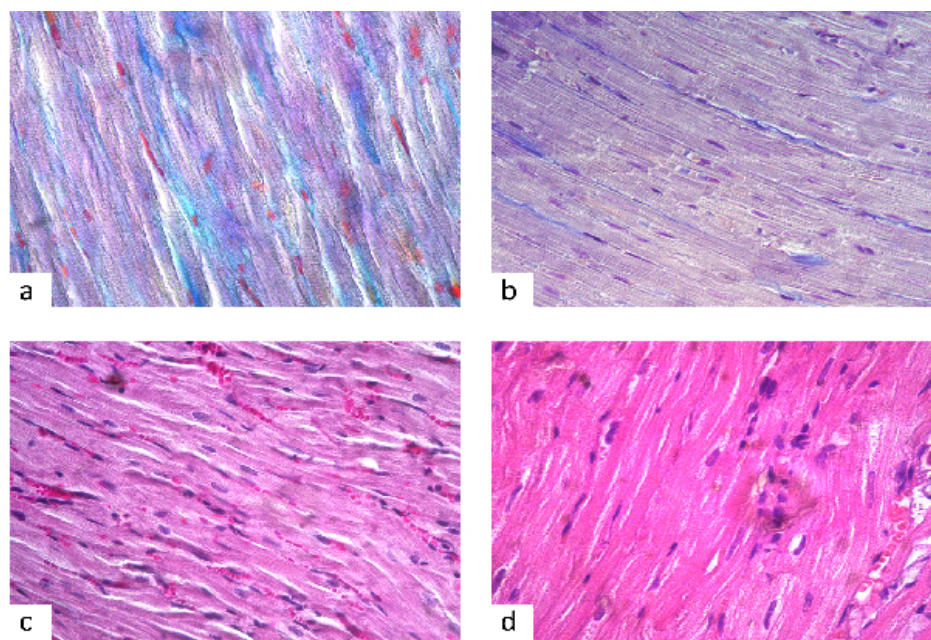


Рис.1. Световая микроскопия миокарда крыс после воздействия гипобарической гипоксии.

а – утолщенные коллагеновые волокна в интерстиции, отек стромы Миокард крысы на фоне гипобарической гипоксии. Окраска по Маллори. Ув. 400. **б** – тонкие коллагеновые прослойки в интерстиции. Миокард крысы на фоне гипобарической гипоксии с коррекцией. Окраска по Маллори. Ув. 400. **с** – дистрофические изменения кардиомиоцитов, полнокровие сосудов. Миокард крысы на фоне гипобарической гипоксии. Окраска г-э. Ув. 400. **д** – сохранная структура миокарда. Миокард крысы на фоне гипобарической гипоксии с коррекцией. Окраска г-э. Ув. 400.

Оценка закономерностей морфогенеза миокарда при гипобарической гипоксии, как и при других патологических процессах, невозможна без оценки количественных изменений кардиомиоцитов в миокарде левого желудочка на единицу площади. У крыс II группы без коррекции наблюдалось недостоверное снижение массы сердца на 8,71%, уменьшение диаметра кардиомиоцитов на 20,3%, что сопровождалось снижением их концентрации в 1 мг ткани на 16,0%, вероятно, за счет их гибели, а также развития интерстициального отека (табл. 1). Ускоренный компенсаторный физиологиче-

ский рост кардиомиоцитов у молодых животных III группы обуславливал незначительное сокращение среднего диаметра кардиомиоцитов на 3,75% при снижении их концентрации на 11,4%. В целом введение корректора способствовало сохранению общей численности кардиомиоцитов в миокарде левого желудочка к концу эксперимента. При этом гипертрофический рост некоторых кардиомиоцитов обуславливал к концу эксперимента статистически недостоверное компенсаторное увеличение массы сердца у молодых животных (см. табл. 1).

Таблица 1

Количественная оценка популяции кардиомиоцитов крыс после гипоксического воздействия ($M \pm m$)

| Показатель | Контроль, n=5 | Гипобарическая холодовая гипоксия | |
|---|---------------|-----------------------------------|------------------|
| | | Группа II, n=10 | Группа III, n=10 |
| Масса сердца, мг | 456,3 ± 4,13 | 418,4 ± 7,14* | 487,3 ± 4,12 |
| Диаметр кардиомиоцитов, мкм | 14,75 ± 0,21 | 11,75 ± 0,31* | 14,19 ± 0,68 |
| Концентрация кардиомиоцитов в 1 мг ткани, $\times 10^3$ | 8,53 ± 0,54 | 7,14 ± 0,64* | 7,51 ± 0,19 |

Примечание. * - $p < 0,05$ при сравнении с контролем.

По данным электронной микроскопии у молодых животных группы, не получавших коррекцию, в ядрах большинства кардиомиоцитов усиливалась конденсация хроматина, а также наблюдалась довольно отчетливая сегрегация фибриллярного и гранулярного компонентов ядрышкового нуклеолона. В большинстве клеток наблюдалось умеренное расширение околоядерного межмембранного пространства. В целом следует отметить компактное расположение ультраструктур в кардиомиоцитах и сохранение их внутриклеточной архитектоники. Однако в значительном количестве кардиомиоцитов на фоне гипоксии отмечался диффузный лизис или зоны пересокращения миофибрилярного аппарата (рис. 2-а). В некоторых клетках присутствовали зоны, в которых на значительном протяжении нарушалось строение миофибрилл. В таких участках отмечалось хаотичное расположение миофиламентов и практически отсутствовали регулярные саркомеры. Митохондриальный аппарат отличался гетерогенностью, особенно это касалось их размеров: в большинстве клеток преобладала фракция мелких органелл, что могло свидетельствовать о компенсаторном митоптозе. Литические изменения митохондриального матрикса также были весьма полиморфными: встречались органеллы как с минимальными повреждениями, однако ряд органелл демонстрировал дисконпозицию крист по ваку-

олярно-литическому типу в следствие их набухания. Среди мелких митохондрий преобладали формы с электронноплотными кристами, более крупные органеллы как правило демонстрировали тотальный лизис матрикса или единичные сохранившиеся кристы. Цистерны агранулярной саркоплазматической сети чаще всего были расширенными, иногда значительно, особенно в субсарколеммальных зонах. В эндотелиоцитах капилляров наблюдались признаки довольно высокой компенсаторной транспортной активности: возрастало количество профилей гранулярной эндоплазматической сети, полисом, плазмалемма формировала выросты в просвет, была ярко выражена пиноцитозная активность.

У крыс, получавших коррекцию, ультраструктурные изменения в большинстве кардиомиоцитов были умеренными. Ядра содержали преимущественно эухроматин, гетерохроматин в виде небольших глыбок располагался маргинально. В ядрах, как правило, присутствовали 1-2 ядрышка петлистого формы, иногда отмечалась фрагментация ядрышка. В клетках также отмечалось умеренное расширение перинуклеарного пространства. У этих же животных можно отметить более выраженную сегрегацию фибриллярного и гранулярного компонентов ядрышкового аппарата. Литические изменения миофибрилярных пучков в большинстве клеток были умеренными и, как правило, не

приводили к нарушению пространственной организации большинства саркомеров. В то же время, следует отметить, что в некоторых кардиомиоцитах наблюдался выраженный лизис компонентов саркоплазматического матрикса и практически тотальное исчезновение гранул гликогена. В тоже время между некоторыми хаотично расположенными миофибриллами располагалось большое количество полисом и тонких новообразованных филаментов, что свидетельствовало о сохранении внутриклеточного

регенераторного потенциала кардиомиоцитов. Ультраструктура митохондрий существенно не менялась. Лишь в отдельных кардиомиоцитах наблюдалось разрежение матрикса и относительное уменьшение числа крист в некоторых органеллах (рис. 2-б). В просветах капилляров нередко выявлялись довольно массивные резидуальные тельца, а в стромальных пространствах наблюдались единичные фибробласты, секретирующие коллагеновые волокна.

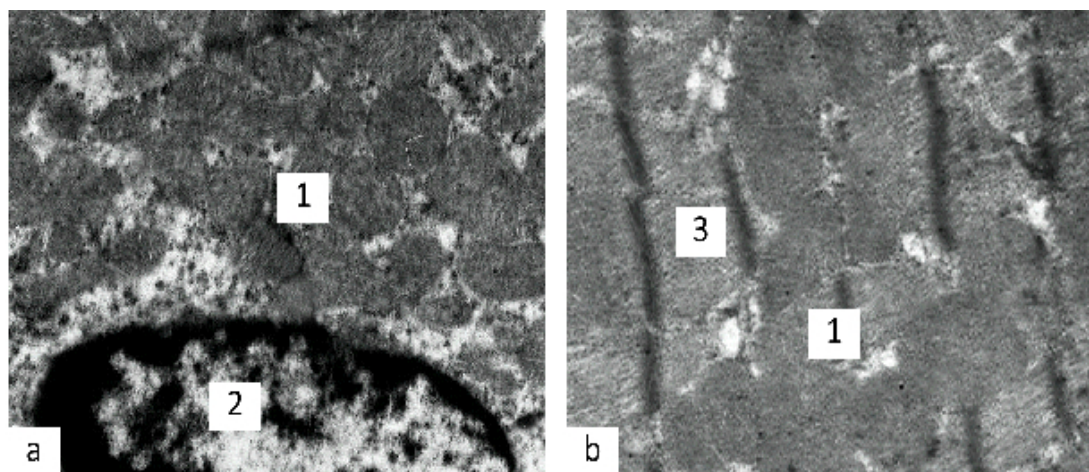


Рис. 2. Обозначения: 1- митохондрии, 2 – ядро, 3 – миофибриллы.

а - Лизис матрикса митохондрий. Фрагмент сократительного кардиомиоцита крысы II группы. ТЭМ x 12000. б – Большое количество гетерогенных митохондрий с электронноплотными кристами. Структура миофибрилл сохранена. Фрагмент сократительного кардиомиоцита крысы III группы. ТЭМ x 15000.

Комплексное морфологическое исследование позволило выделить основные компенсаторно-регенераторные преобразования, развивающиеся на разных уровнях структурной организации в миокарде экспериментальных животных в условиях холодной гипобарической гипоксии. У животных без предшествующей коррекции полифенольным концентратом выявлялись значительные структурные и ультраструктурные преобразования кардиомиоцитов. Основные кардиотоксические эффекты гипоксии приводили к снижению массы сердца на фоне структурной реорганизации миокарда и развитию дистрофических изменений кардиомиоцитов и эндотелиоцитов, которые сопровождалась уменьшением диаметра кардиомиоцитов, а также их общей численности в сердце. Подобные изменения обусловлены значительными повреждениями структур кардиомиоцитов, нарушением биосинтетических процессов (процессов внутриклеточной регенерации) и гибелью клеток (численным дефицитом). Нарушения кровообращения в виде венозного полнокровия и развитие местами выраженного межфибриллярного и ин-

терстициального отека способствовали разволокнению миокарда. И, наконец, можно предположить, что в условиях ишемии, на фоне антигенной стимуляции лейкоцитами, располагавшихся вблизи разрушенных клеток, неизменно включался лейкоцитарный механизм активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) [18].

Вышеизложенное указывает на то, что в роли эфферентного звена системных функциональных и метаболических расстройств, обусловленных гипоксией различного генеза, выступает активация свободно-радикальных окислительных процессов, в частности, липопероксидация мембранных фосфолипидов. В свою очередь, окисление функциональных групп биологически активных веществ неизбежно приводит к деградации сарколеммы и мембранных органелл, что проявлялось в наших морфологических исследованиях явлением саркоплазматического отека, лизисом митохондрий и миофибрилл. Стоит отметить, что длительное гипоксическое воздействие приводит в итоге к модификации нуклеиновых кислот. В связи с этим очевидна значимость эксперимен-

тальных исследований, направленных на изучение метаболических эффектов различных видов антиоксидантов, антигипоксантов, мембранопротекторов в условиях острой гипоксии [16].

Антиоксидантная активность полифенольных концентратов винограда обусловлена наличием флавоноидных (антоцианы, кверцетин, эпикатехин, танины) и нефлавоноидных (галловая и сиреневая кислоты, ресвератрол) компонентов [2]. Механизм антиоксидантной активности растительных полифенолов объясняется их способностью к хелатированию ионов металлов переменной валентности, по крайней мере, именно этот механизм эффективно работает в случае индуцированного перекисного окисления липидов [15]. В наших исследованиях введение полифенольного комплекса крысам III группы способствует сохранению внутриклеточного регенераторного потенциала кардиомиоцитов, что способствовало преобладанием их диаметра над показателем группы без коррекции. Очевидно, что у молодых животных сохранение способности к гипертрофическому росту обеспечивало сохранность и даже незначительное увеличение массы сердца к концу эксперимента. Следует отметить тот факт, что во многих кардиомиоцитах встречались довольно крупные митохондрии, которые не имели видимых повреждений структуры, что также можно отнести к положительным влияниям антиоксидантной коррекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На фоне гипоксического воздействия характерные морфологические проявления гипоксического повреждения миокарда у крыс были представлены картиной смешанной дистрофии сократительных кардиомиоцитов, что сопровождалось их довольно выраженным отеком, а в некоторых случаях и деструкцией, при которой на ультраструктурном уровне наблюдались лизис митохондриальных крист, контрактурные и литические изменения митохондриального аппарата. Не вызывает сомнения тот факт, что вышеуказанные ишемические и гипоксические изменения были более выраженными в миокарде у крыс, не получавших коррекцию. По-видимому, депопуляция кардиомиоцитов и снижение в сохранившихся клетках интенсивности регенераторно-пластических процессов являются основным морфологическим субстратом развития сердечной недостаточности при гипоксическом воздействии. Введение концентрата полифенолов винограда «Фэнокор» продемонстрировало его цитопротекторные свойства, которые способствовали сохранности структуры миокарда крыс в условиях гистотоксической гипоксии: гистологическая картина

миокарда, наблюдаемая у молодых крыс на фоне введения концентрата полифенолов винограда, в целом отражала тенденцию к морфологической сохранности органелл сократительных кардиомиоцитов миокарда левого желудочка.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baczko I., Light P. E. Resveratrol and derivatives for the treatment of atrial fibrillation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2015;1348:68–74.
2. Chou E.J., Keevil J. G., Aeschlimann S., Wiebe D. A. Effect of ingestion of purple grape juice on endothelial function in patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2001;88(5):553–555
3. Czibik G. Complex role of the HIF system in cardiovascular biology. *J. Mol. Med.(Berl).* 2010; 88(11):1101–11.
4. Hertog M.G.L., Feskens E.J.M., Hollman P.C.H., Katan M. B.. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: The Zutphen elderly study. *Lancet.* 1993; 342: 1007–1011.
5. Holt E. M., Steffen L. M., Moran A., Basu S. Fruit and vegetable consumption and its relation to markers of inflammation and oxidative stress in adolescents. *J Am Diet Assoc.* 2009. 109(3):414–421.
6. Kjaergaard K., Snyder E.M., Hassager T.P., Olson J.K. The effect of 18 h of simulated high altitude on left ventricular function. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2006;98(4):411–8.
7. Kuo J. *Electron microscopy: methods and protocols.* New Jersey: Humana Press. Inc., 2007: 608.
8. Kubyshev A. V., Avidzba A. M., Borisyuk V. S. Polyphenols of red grapes in wine and concentrates for use in rehabilitation technologies. *Agricultural Biology.* 2017;52(3): 622–630.
9. Li H., Xia N., Förstermann U. Cardiovascular effects and molecular targets of resveratrol. *Nitric Oxide.* 2012; 26:102–110.
10. Mink P. J., Scraftord C. G., Barraj L. M. Flavonoid intake and cardiovascular disease mortality: a prospective study in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(3):895–909.
11. O'Byrne D.J., Devaraj S., Grundy S.M. Comparison of the antioxidant effects of Concord grape juice flavonoids and α -tocopherol on markers of oxidative stress in healthy adults. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002;76:1367–1374.
12. Parildar H., Dogru-Abbasoglu S., Mehmetçik G., Ozdemirler G. Lipid peroxidation potential and antioxidants in the heart tissue of beta-alanine- or taurine-treated old rats. *J Nutr Sci Vitaminol.* 2008;54(1):61–5.
13. Ravens U., Poulet C., Wettwer E., Knaut M. Atrial selectivity of antiarrhythmic drugs. *J. Physiol.* 2013;591:4087–4097.

14. Rowe C. A., Nantz M. P., Nieves C. Regular Consumption of Concord Grape Juice Benefits Human Immunity. *J Med Food*. 2011;14(1-2):69-78.

15. Sano A., Uchida, R, Saito M. Beneficial effects of grape seed extract on malondialdehyde-modified LDL. *J. Nutr. Sci. Vitaminol*. 2007; 53:174–182.

16. Vaisman N., Niv E. Daily consumption of red grape cell powder in a dietary dose improves cardiovascular parameters: A double blind, placebo-controlled, randomized study. *Int. J. Food Sci. Nutr*. 2015;66:342–349.

17. Wightman J. D, Heuberger R. A. Effect of grape and other berries on cardiovascular health. *J. Sci. Food Agric*. 2015; 95:1584–1597.

18. Williams R. J., Spencer J. P., Rice-Evans C. Flavonoids: antioxidants or signalling molecules? *Free Radic Biol Med*. 2004;36(7):838-849.

19. Zadnipyany I. V., Tretiakova O. S., Kubyshkin A. V., Sataieva T. P. Protective effect of grapes polyphenol concentrate “Fenokor” in terms of hypoxic myocardial injury. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017;16(3):34–42.

REFERENCES

1. Baczkó I., Light P. E. Resveratrol and derivatives for the treatment of atrial fibrillation. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2015; 1348; 68–74.

2. Chou E. J., Keevil J. G., Aeschlimann S., Wiebe D. A. Effect of ingestion of purple grape juice on endothelial function in patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2001; 88(5):553-555

3. Czibik G. Complex role of the HIF system in cardiovascular biology. *J. Mol. Med.(Berl)*. 2010; 88(11):1101-11.

4. Hertog M.G.L., Feskens E.J.M., Hollman P.C.H., Katan M.B. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: The Zutphen elderly study. *Lancet*. 1993; 342: 1007–1011.

5. Holt E. M., Steffen L. M., Moran A., Basu S. Fruit and vegetable consumption and its relation to markers of inflammation and oxidative stress in adolescents. *J Am Diet Assoc*. 2009. 109(3):414-421.

6. Kjaergaard K., Snyder E.M., Hassager T.P., Olson J.K. et al. The effect of 18 h of simulated high altitude on left ventricular function. *Eur. J. Appl. Physiol*. 2006; 98(4):411- 8.

7. Kuo J. *Electron microscopy: methods and protocols*. New Jersey: Humana Press. Inc., 2007: 608.

8. Kubyshkin A. V., Avidzba A. M., Borisyuk V. S. Polyphenols of red grapes in wine and concentrates for use in rehabilitation technologies. *Agricultural Biology*. 2017; 52(3): 622-630.

9. Li H., Xia N., Förstermann U. Cardiovascular effects and molecular targets of resveratrol. *Nitric Oxide*. 2012; 26:102–110.

10. Mink P. J., Scrafford C. G., Barraj L. M. Flavonoid intake and cardiovascular disease mortality: a prospective study in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(3):895-909.

11. O’Byrne D. J., Devaraj S., Grundy S. M. Comparison of the antioxidant effects of Concord grape juice flavonoids and α -tocopherol on markers of oxidative stress in healthy adults. *Am. J. Clin. Nutr*. 2002; 76:1367–1374.

12. Parildar H., Dogru-Abbasoglu S., Mehmetçik G., Ozdemirler G. Lipid peroxidation potential and antioxidants in the heart tissue of beta-alanine- or taurine-treated old rats. *J Nutr Sci Vitaminol*. 2008;54(1):61-5.

13. Ravens U., Poulet C., Wettwer E., Knaut M. Atrial selectivity of antiarrhythmic drugs. *J. Physiol*. 2013; 591:4087–4097.

14. Rowe C. A., Nantz M. P., Nieves C. Regular Consumption of Concord Grape Juice Benefits Human Immunity. *J Med Food*. 2011;14(1-2):69-78.

15. Sano A., Uchida., R, Saito M. Beneficial effects of grape seed extract on malondialdehyde-modified LDL. *J. Nutr. Sci. Vitaminol*. 2007;53:174–182.

16. Vaisman N., Niv E. Daily consumption of red grape cell powder in a dietary dose improves cardiovascular parameters: A double blind, placebo-controlled, randomized study. *Int. J. Food Sci. Nutr*. 2015; 66:342–349.

17. Wightman J. D, Heuberger R. A. Effect of grape and other berries on cardiovascular health. *J. Sci. Food Agric*. 2015; 95:1584–1597.

18. Williams R. J., Spencer J. P., Rice-Evans C. Flavonoids: antioxidants or signalling molecules? *Free Radic Biol Med*. 2004;36(7):838-849.

19. Zadnipyany I. V., Tretiakova O. S., Kubyshkin A. V., Sataieva T. P. Protective effect of grapes polyphenol concentrate “Fenokor” in terms of hypoxic myocardial injury. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017;16 (3):34–42.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С РАЗНЫМ СОЦИАЛЬНО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИМ СТАТУСОМ

Слюсаренко А. Е., Евстафьева Е. В.

Кафедра физиологии нормальной, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Слюсаренко Александра Евгеньевна, доцент кафедры физиологии нормальной, Медицинской академии имени С. И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «КФУ им.В. И. Вернадского», e-mail: alexandra_sls@mail.ru

For correspondence: Slusarenko A.E., PhD, Department of Normal Physiology of Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: alexandra_sls@mail.ru

Information about authors:

Evstafeva E. V., <https://orcid.org/0000-0002-8331-4149>

Slusarenko A. E., <https://orcid.org/0000-0002-2045-7548>

РЕЗЮМЕ

Проведен сравнительный анализ функционального состояния иммунной системы детей и подростков с разным социально-неврологическим статусом, жителей г. Симферополя. Обобщены и проанализированы данные иммунологических исследований возрастных групп детей до 4-лет и подростков до 15 лет, семейных и воспитанников детского дома и интерната. Состояние иммунной системы определяли иммунофлуоресцентным и иммуноферментным методами. Учитывая нормальный характер распределения показателей, межгрупповые различия оценивали по критерию Стьюдента.

Состояние клеточного звена иммунитета характеризовалось активизацией у младших детей с отягощенным социальным и неврологическим анамнезом и отсутствием существенных различий у подростков за исключением общего числа лейкоцитов. Общая доля детей с нормальными значениями показателей клеточного иммунитета составила у детей с осложненным социальным и неврологическим анамнезом 50% в обеих возрастных группах, в то время как в группах практических здоровых детей и подростков - 100% и 65% соответственно. Со стороны гуморального звена иммунитета наблюдали снижение количества В-лимфоцитов в обеих группах и статистически значимые различия в содержании 0-лимфоцитов и иммуноглобулинов, нарастающие с возрастом и свидетельствующие о более выраженной аллергизации семейных детей и более существенном дефиците местного иммунитета у детей и подростков с отягощенным социально-неврологическим анамнезом. Общая доля детей с нормальными показателями гуморального звена иммунитета составила 57% в обеих младших группах, 14% имели показатели выше нормы, а 29% - ниже. В обеих группах подростков число детей с отклонениями от нормы показателей гуморального звена иммунитета было одинаковым: в пределах нормы - 43%, выше - 14%, ниже нормы - у 43%.

Выявленные изменения в состоянии иммунитета хотя и аналогичны таковым у детей в крупных городах и промышленных агломерациях, но имеют характерные особенности у детей с неблагоприятным социально-неврологическим статусом.

Ключевые слова: дети; подростки; иммунная система; задержка умственного и физического развития; антропогенная нагрузка.

COMPARISON OF IMMUNE PARAMETERS IN CHILDREN AND TEENAGERS WITH DIFFERENT SOCIAL AND NEUROLOGICAL STATUS

Slusarenko A. E., Evstafyeva E. V.

Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

The present paper provides comparative analysis of the immune parameters in children and teenagers with different socio-neurological status, residents of Simferopol. These data were analyzed in children under 4 years old and teenagers 7-15 years old from families and orphanage. Immune parameters were determined by immunofluorescence assays (IFA) and enzyme immunoassay (ELISA) and intergroup differences were evaluated by Student's test. Activation of the cellular immunity was observed in younger children – social orphans with neurological diseases and with no significant differences in teenagers except of the total number of leukocytes. The number of children with normal values of the parameters of cellular immunity was 50% in social orphan children and those with neurological disorders in both age groups, while among children and teenagers with not known diseases it was 100% and 65%, respectively. In humoral immunity a decreased number of B-lymphocytes in both groups and statistically significant differences in 0-lymphocytes content and immunoglobulins were observed, increasing with age and indicating a greater tendency for allergic disorders in family children and greater deficit of local immunity in children and teenagers – social orphans and with neurological disorders. The total number of children with normal parameters of humoral immunity was 57% in both younger groups, 14% had increased parameters, and 29% – less than normal. In both teenagers' groups the number of children with deviations of parameters from the normal values in humoral immunity was the same: within the norm – 43%, above – 14%, below the norm – in 43%.

Revealed changes of the immunity are similar to those observed in children from large cities and industrial agglomerations, but specific changes were detected in children with compromised social and neurological status.

Key words: children; teenagers; immune system; mental and physical retardation; anthropogenic load

Возрастающее распространение антропогенных факторов вызывает негативные биоэффекты как в экосистемах, так и в организме человека, здоровье которого является интегральным индикатором качества окружающей среды. Анализ возникающих в организме изменений, - биомаркеры эффекта¹, является более объективной характеристикой влияния среды, чем оценивание собственно уровней химических загрязнителей путем их сопоставления с гигиеническими нормативами, так как они интегрально отражают воздействие всех, в том числе не идентифицированных, факторов [1; 2].

При этом здоровье детского населения является наиболее показательной и информативной характеристикой негативного влияния факторов окружающей среды, в особенности на организм подростков, находящихся в пубертатном периоде, когда наблюдается дисбаланс регуляторных механизмов [3].

В свою очередь, наиболее интегральным индикатором физического благополучия и адаптированности организма к данным условиям среды является иммунная система. Имеется значительное число работ, связывающих детскую заболеваемость, снижение иммунологической резистентности или сенсибилизацию клеток детского организма с загрязнением внешней среды [4; 5; 6; 7; 8], в частности, изменения качественного и количественного состава форменных элементов в периферической крови является интегральным показателем многосистемной перестройки организма в процессе приспособления к воздействию различных факторов окружающей среды [5].

Особенно выраженные изменения формируются под влиянием городской среды. Характерной чертой, присущей современным городам и промышленным центрам, является высокая концентрация производства и людей на ограниченном пространстве, что определяет одну из основных причин ухудшения состояния городских территорий [9]. У жителей промышленных городов, подверженных воздействию комплекса антропогенных факторов, происходит изменение иммунного статуса, аллергияция организма, развитие иммунодефицитных состояний [10].

К плотно заселенным территориям относится Крымский регион, антропогенная нагрузка

WHO. Health risks of heavy metals from long-range transboundary air pollution „Effects of low exposure levels“. Copenhagen: WHO; 2007: 68–70.

ка в котором прогрессивно растет, особенно значительно на городских территориях. Город Симферополь является самым крупным городом в Республике Крым, где представлен весь комплекс факторов, типичных для урбанизированных территорий. В ранее выполненных исследованиях были выявлены особенности иммунного статуса здоровых детей разного возраста, проживающих в Крыму, в связи с эндогенным содержанием тяжелых металлов [11]. В то же время известно, что не только возраст, но и наличие тех или иных отклонений в состоянии здоровья, может существенно влиять на состояние иммунной системы, способствуя большей уязвимости организма ребенка по отношению к действию химических факторов среды.

В связи с этим целью настоящего исследования явился сравнительный анализ иммунного статуса городских детей разного возраста с разным социально-неврологическим статусом, жителей г. Симферополя, который является наиболее урбанизированной территорией Крымского полуострова.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для оценки иммунного статуса были обобщены и проанализированы данные собственных иммунологических исследований 146 детей и подростков за период 2001-2014 гг., постоянно проживающих в г. Симферополе: практически здоровые семейные дети и подростки 1-15 лет (n=80); воспитанники интерната (11-13 лет) с задержкой психического развития (n=30) и дети от 0 до 3-х лет с задержкой психического и физического развития, воспитанники Крымского республиканского учреждения «Дом ребенка «Ёлочка»» (n=36). Диагностическая квалификация нарушений психического развития детей осуществлялась детскими психиатрами на основе клинико-психопатологического анализа и включала следующие нозологические формы: органические эмоционально-лабильные расстройства (F06.65); расстройства психического развития (F88); гиперкинетические расстройства (F90); специфические расстройства речи (F80); задержка роста и развития. Нарушения в развитии большинства обследованных детей были связаны с неблагоприятным семейным анамнезом, часть детей имела статус сироты. У 5-ти из 36-ти обследованных детей имели место перинатальные поражения ЦНС (спа-

стический тетрапарез, вторичная эпилепсия, синдром ликворо-сосудистой дистензии).

Состояние клеточного и гуморального звеньев иммунной системы определяли по количеству Т- и В-лимфоцитов, иммуноглобулинов G, A, M, E, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), а также абсолютному и относительному содержанию форменных элементов белой крови. Для определения лимфоцитов и их субпопуляций использовали «укороченную» панель МКАТ серии LT для выявления следующих CD-маркеров: CD3+(Т-лимфоциты), CD4+(Т-хелперы), CD8+(Т-супрессоры/цитотоксические), CD16+(NK-клетки), CD22+(В-лимфоциты), CD25+ (активированные Т- и В-лимфоциты, моноциты). CD-маркеры определяли методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител.

Определение иммуноглобулинов классов A, M, G, E проводили иммуноферментным методом. ЦИК определяли по методу Haskova в модификации Ю.А. Гриневиц и А.Н. Алферова.

Все пробы отбирали с соблюдением биоэтических положений.

Распределение иммунных показателей в каждой из подгрупп и для всех групп в целом проверяли на предмет соответствия закону нормального распределения по критерию Колмогорова-Смирнова. Статистическую обработку проводили, используя среднее (M) и стандартную ошибку (m), межгрупповое сравнение – посредством критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительный анализ иммунного статуса исследованных категорий детей обнаружил характерные особенности в зависимости от социально-неврологического статуса и возраста. У практически здоровых детей 1-4 лет, проживающих в семьях, и детей с неблагоприятным социальным и неврологическим анамнезом этой же возрастной категории выявлены значимые различия как в величинах показателей, так и в их соответствии нормативным значениям. Так, у детей с отягощенным социальным и неврологическим анамнезом наблюдали высокое содержание показателей клеточного звена иммунитета: абсолютного и относительного количества лимфоцитов и их субпопуляций (CD3+, CD4+, CD8+, CD25+) как по сравнению со здоровыми семейными детьми, так и по отношению к нормативным значениям (табл. 1).

В то же время гуморальное звено у практически здоровых детей 1-4 лет характеризовалось более низким содержанием абсолютного количества В-лимфоцитов и более высоким, превышающим и нормативные значения, уровнем IgE по

сравнению с детьми с задержкой психического и физического развития (табл.1). В свою очередь, у последних имели место более низкие величины относительного количества В-лимфоцитов и IgA и более высокий уровень 0-лимфоцитов.

Сравнение показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета практически здоровых подростков и с задержкой психического и физического развития в возрастной категории до 15 лет показало, что иммунный статус в обеих группах характеризовался более низкими, чем нормативные, значениями абсолютного и относительного количества Т-лимфоцитов и их субпопуляций (CD3+, CD4+, CD8+) и NK-клеток (табл.2). Показатели гуморального иммунитета: абсолютное и относительное число В-лимфоцитов и содержание IgA в обеих группах находилось ниже референтных значений. В то же время наблюдали более высокие концентрации IgE у здоровых семейных подростков.

Таким образом, состояние иммунного статуса в сравниваемых младших возрастных группах здоровых семейных детей и детей с отягощенным социальным и неврологическим анамнезом характеризовалось активизацией клеточного звена у последних и характерными изменениями в гуморальном звене, которые дают основание говорить об аллергизации семейных детей и сниженном местном иммунитете детей детского дома. В старших группах результаты межгруппового сравнения показали отсутствие существенных различий в клеточном звене иммунитета детей данных групп за исключением общего числа лейкоцитов. В то же время различия в функциональном состоянии гуморального звена были более существенными и заключались в том, что при однонаправленных по отношению к нормативным значениям изменениях иммунных показателей у детей с задержками психического развития они были более выраженными, за исключением IgE, который у последних был ниже, чем у здоровых, в 2,4 раза.

Описанные выше особенности наглядно подтверждаются данными количественного соотношения детей с показателями, отклоняющимися от нормы в ту или иную сторону. Так, в группе здоровых семейных детей младшего возраста доминировали дети с показателями иммунитета в пределах нормативных значений, в то время как среди детей с отягощенным социальным и неврологическим анамнезом преобладали дети со значениями показателей клеточного иммунитета, превышающими норму (рис. 1).

В то же время соотношение детей с теми или иными отклонениями от нормы показателей клеточного иммунитета в старших группах не выявило существенных характерных различий (рис.2).

Таблица 1

Сравнительный анализ показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета в группах практически здоровых детей и детей с отягощенным социальным и неврологическим анамнезом

| Показатели иммунитета | Дети 1-4 лет (n=20), 1-ая группа, M±SD | Дети 0-3 лет (n=36), 2-ая группа, M±SD | p |
|----------------------------------|---|---|---------|
| Лейкоциты, x10 ⁹ /л | 6,87±2,30 | 13,37±5,30 | p=0,000 |
| Лимфоциты, x10 ⁹ /л | 3,46±1,40 | 7,37±3,66 | p=0,000 |
| Лимфоциты, % | 50,15±11,43 | 55,64±14,69 | p>0,05 |
| CD3+, x10 ⁹ /л | 2,26±0,94 | 4,70±2,31 | p=0,000 |
| CD3+, % | 65,80±6,53 | 64,14±6,76 | p>0,05 |
| CD4+, x10 ⁹ /л | 1,31±0,54 | 2,81±1,41 | p=0,000 |
| CD4+, % | 38,20±4,50 | 38,61±4,39 | p>0,05 |
| CD8+, x10 ⁹ /л | 0,94±0,41 | 1,84±0,99 | p=0,000 |
| CD8+, % | 27,60±4,26 | 25,53±5,28 | p>0,05 |
| ИРИ | 1,42±0,26 | 1,59±0,41 | p>0,05 |
| CD25+, x10 ⁹ /л | 0,56±0,24 | 1,15±0,61 | p=0,000 |
| CD25+, % | 16,65±3,15 | 15,36±2,40 | p>0,05 |
| NK, x10 ⁹ /л | 0,54±1,39 | 0,46±0,29 | p>0,05 |
| NK, % | 7,10±2,59 | 6,25±1,98 | p>0,05 |
| В-лимфоциты, x10 ⁹ /л | 0,57±0,32 | 1,05±0,62 | p=0,002 |
| В-лимфоциты, % | 16,3±4,32 | 14,64±5,05 | p>0,05 |
| 0-лимфоциты, x10 ⁹ /л | 0,37±0,21 | 1,14±0,84 | p=0,000 |
| 0-лимфоциты, % | 11,05±5,31 | 14,94±4,33 | p=0,004 |
| IgG | 12,33±2,71 | 13,11±16,60 | p>0,05 |
| IgA | 1,23±0,38 | 0,29±0,18 | p=0,000 |
| IgE | 184,0±178,85 | 56,79±55,53 | p=0,000 |

Примечание: жирным шрифтом указаны значения показателей выше нормативных, курсивом – ниже нормы.

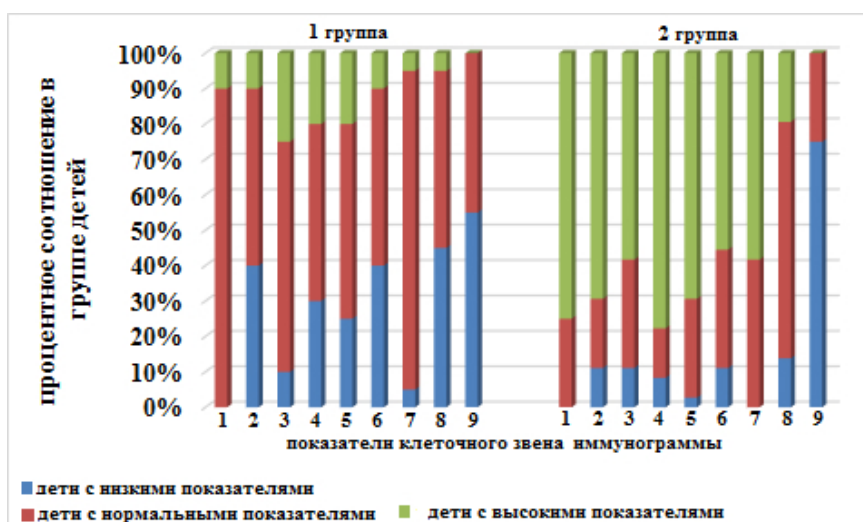


Рис. 1. Процентное соотношение уровней клеточного звена иммунитета (низкий, нормальный, высокий) в разных группах детей: практически здоровых (1 группа) и с отягощенным социальным и неврологическим анамнезом (2 группа).

Примечание: 1-лейкоциты, x10⁹/л; 2-лимфоциты, x10⁹/л; 3-лимфоциты, %; 4-CD3+, x10⁹/л; 5-CD4+, x10⁹/л; 6-CD8+, x10⁹/л; 7-CD25+, x10⁹/л; 8-NK, x10⁹/л; 9-NK, %.

Таблица 2

Сравнительный анализ показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета в группах практически здоровых подростков и подростков с задержкой психического развития, воспитанников интерната

| Показатели иммунитета | Подростки до 15 лет (n=60), 3-я группа, M±SD | Воспитанники интерната 11-13 лет (n=30), 4-ая группа, M±SD | P |
|-------------------------------------|--|--|---------|
| Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ | 5,59±1,32 | 6,43±1,79 | p=0,015 |
| Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$ | 2,19±0,69 | 2,37±0,90 | p>0,05 |
| Лимфоциты, % | 40,47±10,05 | 37,33±11,68 | p>0,05 |
| CD3+, $\times 10^9/\text{л}$ | 1,44±0,45 | 1,50±0,62 | p>0,05 |
| CD3+, % | 65,68±5,52 | 63,23±5,93 | p>0,05 |
| CD4+, $\times 10^9/\text{л}$ | 0,85±0,26 | 0,87±0,36 | p>0,05 |
| CD4+, % | 38,87±3,78 | 36,50±3,57 | p=0,005 |
| CD8+, $\times 10^9/\text{л}$ | 0,59±0,21 | 0,63±0,27 | p>0,05 |
| CD8+, % | 27,0±4,41 | 26,73±5,04 | p>0,05 |
| ИРИ | 1,47±0,31 | 1,42±0,35 | p>0,05 |
| CD25+, $\times 10^9/\text{л}$ | 0,37±0,14 | 0,36±0,15 | p>0,05 |
| CD25+, % | 16,77±3,67 | 15,23±2,77 | p>0,05 |
| NK, $\times 10^9/\text{л}$ | 0,27±0,82 | 0,17±0,07 | p>0,05 |
| NK, % | 7,57±2,43 | 7,4±2,03 | p>0,05 |
| В-лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$ | 0,36±0,15 | 0,35±0,18 | p>0,05 |
| В-лимфоциты, % | 16,17±3,20 | 14,7±5,12 | p>0,05 |
| 0-лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$ | 0,23±0,12 | 0,35±0,16 | p=0,000 |
| 0-лимфоциты, % | 10,53±4,31 | 14,77±4,12 | p=0,000 |
| IgG | 12,76±2,29 | 8,15±3,15 | p=0,000 |
| IgA | 1,19±0,39 | 0,35±0,24 | p=0,000 |
| IgE | 196,85±198,17 | 81,14±62,02 | p=0,003 |

Примечание: жирным шрифтом указаны значения показателей выше нормативных, курсивом – ниже нормы.

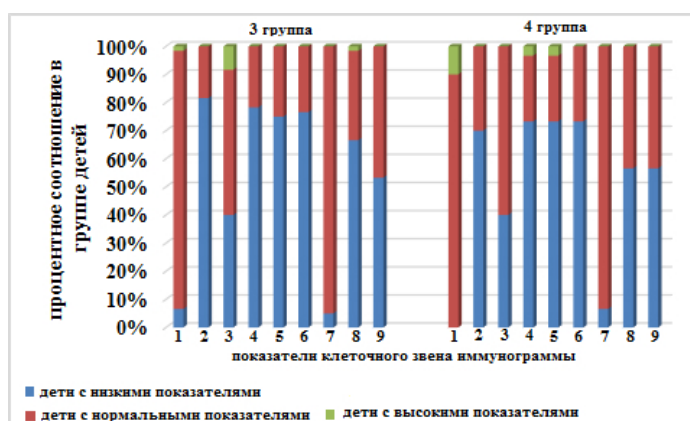


Рис. 2. Процентное соотношение уровней клеточного звена иммунитета (низкий, нормальный, высокий) в разных группах подростков: практически здоровых (3 группа) и с задержкой психического развития, воспитанников интерната (4 группа).

Примечание: 1-лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$; 2-лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$; 3-лимфоциты, %; 4-CD3+, $\times 10^9/\text{л}$; 5-CD4+, $\times 10^9/\text{л}$; 6-CD8+, $\times 10^9/\text{л}$; 7-CD25+, $\times 10^9/\text{л}$; 8-NK, $\times 10^9/\text{л}$; 9-NK, %.

Аналогичный анализ показателей гуморального звена иммунитета всех исследованных групп имел более существенные отличия (рис 3).

Таким образом, общая доля детей с нормальными значениями показателей клеточного иммунитета составила в группах детей с осложненным социальным и неврологическим анамнезом 50% в обеих возрастных группах, в то время как в группах практически здоровых детей и подростков она составила 100% и 65% соответственно. Общая доля детей с нормальными показателями гуморального звена иммунитета составила 57% в обеих младших

группах, в то же время 14% из них имели показатели выше референтных значений, а 29% - ниже. В обеих группах подростков доля показателей гуморального звена иммунитета, не выходящих за пределы референтных значений, составила 43%, в то время как 14% из них имели значения выше условной нормы, 43% - ниже.

ОБСУЖДЕНИЕ

Обобщение полученных данных позволяет констатировать, что отклонение тех или иных показателей иммунитета от физиологической нормы наблюдалось во всех группах обследо-

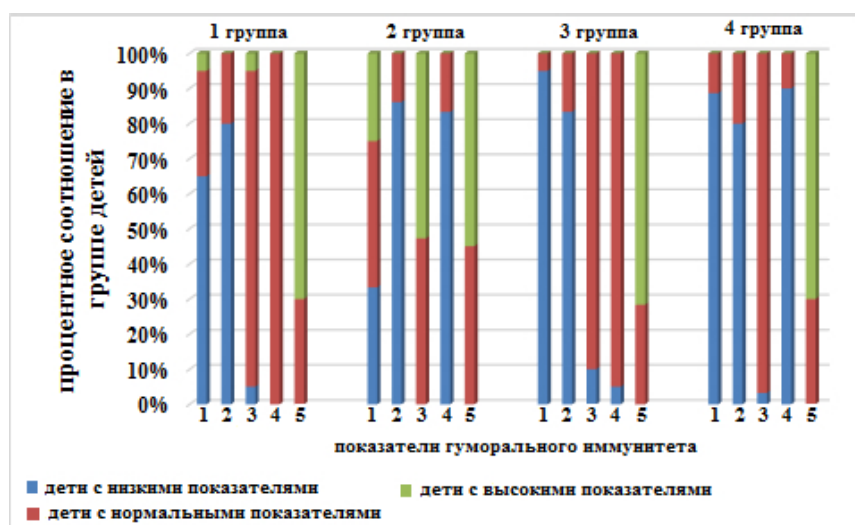


Рис. 3. Процентное соотношение уровней гуморального звена иммунитета (низкий, нормальный, высокий) в разных группах исследуемых детей и подростков.

Примечание: 1-В-лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$; 2-В-лимфоциты, %; 3-0-лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$; 4-IgA; 5-IgE.

ванных, но наиболее выраженными они были в группах детей с отягощенным социальным и неврологическим анамнезом. При этом в младшей группе имели место и существенные качественные отличия в виде превышения нормативных показателей клеточного звена иммунитета (7 показателей из 14), чего не наблюдали у здоровых семейных детей. Во всех 4-х группах у большинства детей и подростков имело место более низкое содержание показателей гуморального звена иммунитета (абсолютного и относительного количества В-лимфоцитов, 0-лимфоцитов и IgA). Таким образом, в старших группах отмечался в разной степени выраженности дефицит и клеточного, и гуморального звеньев иммунитета. Это согласуется с наблюдениями других авторов [12], которые обнаружили, что у детей с экологически обусловленными органическими задержками психического развития имеются неспецифические нарушения иммунного реагирования, которые проявляются снижением количества

и функциональной активности лимфоцитов и дисбалансом гуморального звена иммунитета.

В то же время у подавляющего большинства детей во всех группах наблюдали повышенные содержания IgE за исключением младшей возрастной группы с отягощенным социальным и неврологическим анамнезом, что может быть расценено как свидетельство большей алергизации старших и семейных детей.

Все выше изложенное позволяет говорить о повышении иммунной реактивности у детей с отягощенным социально-неврологическим анамнезом в раннем возрасте и более выраженном нарастании иммунного дефицита в пубертатном периоде.

Сопоставление полученных нами данных по состоянию иммунной системы городских детей разного возраста, проживающих в Крыму, с данными литературы обнаруживает сходные их изменения у детей, проживающих на других урбанизированных территориях РФ. Так, при

проведении анализа иммунологических показателей у детей, проживающих на территориях с высокой антропогенной нагрузкой, отмечалось снижение абсолютного и относительного содержания CD19+ клеток, иммунорегуляторного индекса CD4+/CD8+ за счет снижения CD4+ клеток и IgA, а также снижение концентрации IgG в слюне, увеличение числа лиц с повышенным уровнем IgE в крови [6, 13, 14, 15, 7]. Интересно отметить, что выявленное нами пониженное содержание NK-клеток, обеспечивающих противоопухолевый и противовирусный иммунитет, отмечено в работах Zhang Y et al. [16, 17] у детей из экологически неблагоприятных регионов с высоким содержанием свинца и кадмия. В некоторых исследованиях [18] не было выявлено грубых нарушений со стороны иммунной системы, однако отмечено, что частота отклонений показателей иммунитета от нормы увеличивалась с возрастом. Действительно, количественное сравнение отклоняющихся от нормы показателей в нашем исследовании показало, что в группе практически здоровых детей выходили за пределы нормы 4 показателя иммунитета, а в группе детей с отягощенным социальным и неврологическим анамнезом таких показателей было 11; у практически здоровых подростков – 9; у подростков с задержкой психического развития, воспитанников интерната – 11. Однако, как свидетельствуют наши данные, в пределах незначительного возрастного диапазона между данными группами происходят не только количественные, но и качественные изменения в состоянии иммунитета, когда активизация его звеньев сменяется дефицитным состоянием.

Таким образом, аналогичный характер изменений в состоянии иммунной системы разных категорий детей и подростков в нашем исследовании в сравнении с данными на других, неблагоприятных в экологическом отношении территориях, позволяет констатировать, что г. Симферополь может быть охарактеризован как территория такой степени урбанизации, которая способна оказать достаточно существенное негативное влияние на иммунную систему детского населения города, в особенности уже имеющего те или иные отклонения в состоянии здоровья. При этом активизация иммунитета не исключает возникновения отдаленных последствий в виде развития болезней в более позднем возрасте [19] и даже злокачественных новообразований (лимфом) [6].

Изложенное выше, по всей видимости, позволяет говорить о сходных механизмах изменений в состоянии иммунитета у детей на территориях с повышенным экологическим риском, ко-

торые, однако, имеют характерные особенности при ином социально-неврологическом статусе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщение полученных результатов и их сопоставление с данными литературы дает основание говорить о дефиците иммунного статуса у детей и подростков в Крымском регионе, что согласуется с аналогичными данными по другим регионам и позволяет утверждать, что это широко распространенное явление, причиной которого (или фактором риска) является экологическое неблагополучие в городской среде. При этом отмечается большая выраженность дефицита гуморального и клеточного звеньев иммунитета у детей и подростков с осложненным социальным и неврологическим анамнезом по сравнению с практически здоровыми детьми, но большая степень алергизации семейных детей, по всей видимости, связана с присутствием в их рационе питания большого количества аллергенных пищевых продуктов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нотова С. В., Мирошников С. А., Лебедев С. В., Дубровина Г. В. Изучение уровня тяжелых металлов в организме при различных патологических состояниях, связанных с нарушением функционирования иммунной системы. Вестник ОГУ. 2009;(6):496-498.
2. Евстафьева Е. В., Залата О. А., Московчук О. Б., Тымченко С. Л., Сологуб Н. А. Геохимия окружающей среды и здоровье человека: общие и региональные аспекты в Российской Федерации и Крымском регионе. Разведка и охрана недр. 2018;(1):33-37.
3. Максимов А. Л., Пегова Е. В. Особенности взаимосвязи функциональных показателей и факторов среды при оценке здоровья у подростков Приморского Края и Магаданской области. Экология человека. 2006;(9):13-18.
4. Кряжев Д. А., Боев М. В., Тулина Л. М., Неплохов А. А., Боев В. М. Комплексная оценка факторов среды обитания и состояния поствакцинального иммунитета. Гигиена и санитария. 2016;(3) 95: 229-233. doi: 10.18821/0016-9900-2016-95-3-229-232.
5. Боев В. М., Лебеденко С.А. Уровень микроэлементов у больных гемобластозами, проживающих в регионах Оренбургской области с различной антропогенной нагрузкой. Здоровье населения и среда обитания. 2015;4(265):10-13.
6. Боев В. М., Кряжев Д. А., Суменко В. В., Кряжева Е. А., Смолягин А. И. Реакция иммунной системы и лимфоидной ткани на воздействие химических факторов окружающей среды. Современные проблемы науки

и образования. 2017;(4). Доступно по: URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26555/>. Ссылка активна на 23.01.20.

7. Степаненко Л.А., Савченков М.Ф., Ильина С.В., Анганова Е.В., Савилов Е.Д. Оценка состояния иммунной системы детского населения как маркера техногенного загрязнения окружающей среды. Гигиена и санитария. 2016;95(12):1129-1133.

8. Cao J, Xu X, Hylkema MN, Zeng EY, Sly PD, Suk WA, Bergman Å, Huo X. Early-life Exposure to Widespread Environmental Toxicants and Health Risk: A Focus on the Immune and Respiratory Systems. *Ann Glob Health*. 2016;82(1):119-31. doi: 10.1016/j.aogh.2016.01.023.

9. Малиновская В. В., Паршина О. В., Гусева Т. С., Чеботарева Т. А., Каряева С. К. Особенности иммунного и микроэлементного статуса детей, проживающих в условиях техногенного воздействия промышленного города. *Детские инфекции*. 2010;(1): 23-27.

10. Газалиева М. А., Култанов Б. Ж., Тимченко Н. А., Ахмалудинова Л. Л., Нурпеисов Т. Т., Жумабекова Б. К., Казиминова О. В. Актуальные проблемы экологической медицины (обзор литературы). *Вестник КазНМУ*. 2014;3(3):158-164.

11. Слюсаренко А. Е., Залата О. А. Особенности элементного баланса и иммунного статуса детей разного возраста и состояния здоровья. XXIII Всемирный конгресс по клинической медицине и иммунореабилитации; Апрель 28-Май 1, 2017; Нью-Йорк, США. *Аллергология и иммунология*. 2016;17(4):261. Доступно по: <https://yadi.sk/i/PIMQ0CKd3KFD5S>. Ссылка активна на 23.01.2020.

12. Ахметова В. В., Злова Т.П. Прогностическое значение нейроиммунных показателей при эколого-обусловленных когнитивных нарушениях у детей в процессе реабилитации. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2007:38-42.

13. Газалиева М. А., Ахметова Н. Ш., Жумабекова Б. К., Казиминова О. В., Абдикаликова Д. Р., Абдил А., Ташенов М. Состояние иммунологического здоровья населения экологически неблагополучных регионов Казахстана (обзор литературы). *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2016;(5):32-39.

14. Данилова Е. Д. Иммунологический статус детского населения в условиях внешнесредового воздействия стронция. *Экология и научно-технический прогресс. Урбанистика*. 2013;(1):46-53.

15. Самойлова А. В., Сусликов В. Л., Губанова Е. А.. Влияние эколого-геохимических факторов на иммунную систему девушек г. Чебоксары. *Вестник Чувашского университета*. 2014;(2):343-346.

16. Zhang Y, Huo X, Cao J, Yang T, Xu L, Xu X. Elevated lead levels and adverse effects on natural killer cells in children from an electronic waste recycling area. *Environ Pollut*. 2016;213:143-150. doi: 10.1016/j.envpol.2016.02.004.

17. Zhang Y, Xu X, Sun D, Cao J, Zhang Y, Huo X. Alteration of the number and percentage of innate immune

cells in preschool children from an e-waste recycling area. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2017;145:615-622. doi: 10.1016/j.ecoenv.2017.07.059.

18. Засорин Б. В., Курмангалиев О. М., Ермуханова Л. С. Особенности иммунного статуса у населения урбанизированных территорий с повышенным содержанием тяжелых металлов. *Гигиена и санитария*. 2012;(3):17-19.

19. Burke C.G., Myers J.R., Boule L.A., Post C.M., Brookes P.S., Lawrence B.P. Early life exposures shape the CD4+ T cell transcriptome, influencing proliferation, differentiation, and mitochondrial dynamics later in life. *Sci Rep*. 2019;9(1):11489. doi: 10.1038/s41598-019-47866-2.

REFERENCES

1. Notova S.V., Miroshnikov S.A., Lebedev S.V., Dubrovina G.V. Study of heavy metals content in the body under various pathological conditions due to impaired functioning of the immune system. *Vestnik OSU*. 2009;(6):496-498. (in Russ)

2. Evstafeva E.V., Zalata O.A., Moskovchuk O.B., Tymchenko S.L., Sologub N.A. Environmental geochemistry and human health: general and regional aspects in the Russian Federation and Crimean Region. *Prospect and protection of mineral resources*. 2018;(1):33-37. (in Russ)

3. Maximov A.L., Pegova E.V. The characteristics of the correlations between functional parameters and environmental factors when assessing the adolescents health in Primorsky Krai and Magadan region. *Human Ecology*. 2006;(9):13-18. (in Russ)

4. Kryazhev D.A., Boev M.V., Tulina L.M., Neplokhov A.A., Boev V.M. Complex assessment of environmental factors and postvaccinal immune state. *Hygiene and sanitation*. 2016;(3) 95: 229-233. (in Russ) doi: 10.18821/0016-9900-2016-95-3-229-232.

5. Boev V.M., Lebedenko S.A. The level of mineral nutrients in patients with hematological malignancies lining in areas of Orenburg region with various anthropogenic load. *Public Health and Life Environment*. 2015;4(265):10-13. (in Russ)

6. Boev V.M., Kryazhev D.A., Sumenko V.V., Kryazheva E.A., Smolyagin A.I. Reaction of the immune system and lymphoid tissue on the impact of chemical factors in the environment. *Modern problems of science and education*. 2017;(4). Available at: URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26555/>. Accessed January 23, 2020. (in Russ)

7. Stepanenko L.A., Savchenkov M.F., Ilina S.V., Anganova E.V., Savilov E.D. An assessment of the immune status of the children population as a marker of technogenic pollution of the environment. *Hygiene and sanitation*. 2016;95(12):1129-1133. (in Russ)

8. Cao J, Xu X, Hylkema MN, Zeng EY, Sly PD, Suk WA, Bergman Å, Huo X. Early-life Exposure to Widespread Environmental Toxicants and Health Risk: A Focus on

- the Immune and Respiratory Systems. *Ann Glob Health*. 2016;82(1):119-31. doi: 10.1016/j.aogh.2016.01.023.
9. Malinovsaya V.V., Parshina O.V., Guseva T.S., Chebotareva T.A., Karjaeva S.K. Peculiarities of immune and microelement status of children living in conditions of technogenic influence of industrial city *Children infection*. 2010;(1): 23-27. (in Russ)
10. Gazaliyeva M.A., Kultanov B.G., Timchenko N.A., Akhmaltdinova L.L., Hurpeissov T.T., Zhumabekova B.K., Kazimirova O.V. Actual problems of environmental medicine (literature review). *Vestnik KazNMU*. 2014;3(3):158-164. (in Russ)
11. Slyusarenko A.E., Zalata O.A. Elemental balance and immune status in children of different ages and health status. XXIII World Congress of Clinical Medicine and Immunorehabilitation; April 28-May 1, 2017; New-York, US. *Allergology and immunology*. 2016;17(4):261. (in Russ) Available at: <https://yadi.sk/i/PIMQ0CKd3KFD5S>. Accessed January 23, 2020.
12. Akhmetova V.V., Zlova T.P. Predictive value of neuroimmunological parameters in ecologically-related cognitive disorders in the course of rehabilitation. *Social and clinical psychiatry*. 2007:38-42. (in Russ)
13. Gazaliyeva M.A., Akhmetova N.Sh., Zhumabekova B.K., Kazimirova O.V., Abdikalikova D.R., Abdil A., Tashenov M. Status of population health ecologically disadvantaged regions of Kazakhstan (literature review). *Science review. Medical science*. 2016;(5):32-39. (in Russ)
14. E.D. Danilova Immunological status of child's population under the strontium exposure. *Ecology and scientific and technological progress. Urban studies*. 2013;(1):46-53. (in Russ)
15. Samoylova A.V., Suslikov V.L., Gubanova E.A. Influence ecologo-geochemical factors on the immune system of girls Cheboksary. *Bulletin of the Chuvash University*. 2014;(2):343-346. (in Russ)
16. Zhang Y, Huo X, Cao J, Yang T, Xu L, Xu X. Elevated lead levels and adverse effects on natural killer cells in children from an electronic waste recycling area. *Environ Pollut*. 2016;213:143-150. doi: 10.1016/j.envpol.2016.02.004.
17. Zhang Y, Xu X, Sun D, Cao J, Zhang Y, Huo X. Alteration of the number and percentage of innate immune cells in preschool children from an e-waste recycling area. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2017;145:615-622. doi: 10.1016/j.ecoenv.2017.07.059.
18. Zasorin B.V., Kurmangaliev O.M., Ermukhanova L.S. Features of the immune status in the population of urban areas with high content of heavy metals. *Hygiene and sanitation*. 2012;(3):17-19. (in Russ)
19. Burke C.G., Myers J.R., Boule L.A., Post C.M., Brookes P.S., Lawrence B.P. Early life exposures shape the CD4+ T cell transcriptome, influencing proliferation, differentiation, and mitochondrial dynamics later in life. *Sci Rep*. 2019;9(1):11489. doi: 10.1038/s41598-019-47866-2.

УДК 616.62-006.6-073.

DOI : 10.37279/2224-6444-2020-10-1-35-46

ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИИ И ИММУНОФЕНОТИПА САРКОМАТОИДНОЙ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОЙ КАРЦИНОМЫ

Османов Ю. И., Коган Е. А., Демьяшкин Г. А., Нугуманов Р. Г.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119434, ул. Трубецкая, д. 8, Москва, Россия.

Для корреспонденции: Юсиф Исламович Османов, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии им. академика А. И. Струкова Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), e-mail:osmanovyouseef@yandex.ru

For correspondens: Youseef Osmanov, PhD, Associate Professor of the Department of Pathology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), e-mail:osmanovyouseef@yandex.ru

Information about authors:

Osmanov Y. I., <http://orcid.org/0000-0002-7269-4190>

Kogan E. A., <http://orcid.org/0000-0002-1107-3753>

Demyashkin G. A., <https://orcid.org/0000-0001-8447-2600>

Nugumanov R. G., <https://orcid.org/0000-0001-6076-4107>

РЕЗЮМЕ

Саркоматоидная карцинома почки является относительно редкой опухолью и составляет около 5% всех почечно-клеточных карцином. Результаты мультивариативного прогностического моделирования показывают, что наличие саркоматоидной дифференцировки в почечно-клеточной карциноме является неблагоприятным предиктором клинического течения и исхода заболевания. Цель исследования - сравнительный анализ экспрессии ряда белков в карциноматозном и саркоматоидном компонентах в различных гистологических вариантах саркоматоидной карциномы почки и оценка их диагностической значимости. Исследование выполнено на операционном материале, полученном от 49 пациентов с опухолью почки. ИГХ-исследование проводили на парафиновых срезах по стандартному протоколу с использованием широкой панели антител. На основании проведенного морфологического анализа и ИГХ-исследования из 49 новообразований в 24 (49%) случаях были выявлены морфоиммуногистохимические признаки светлоклеточной почечно-клеточной карциномы, в 9 (18%) новообразованиях - хромобной почечно-клеточной карциномы, в 8 (16%) образцах - папиллярной почечно-клеточной карциномы, в 1 (2%) наблюдении - карциномы из собирательных трубочек и в 2 (4%) случаях - неклассифицируемой почечно-клеточной карциномы. В 4 (8%) образцах опухолевые клетки не экспрессировали специфические маркеры почечно-клеточной карциномы и при дополнительном иммунофенотипировании было диагностировано по 2 (4%) случая лейомиосаркома и солитарная фиброзная опухоль соответственно, а в 1 (2%) наблюдении - монофазная синовиальная саркома. Имеется явная связь между количеством саркоматоидных клеток и стадией опухоли в саркоматоидных почечно-клеточных карциномах. Установлено, что количество саркоматоидных клеток в стадиях pT3-pT4 (n=28; 64%), в подавляющем большинстве случаев (n=27; 96%), составляло более 50% от всей опухолевой популяции.

Ключевые слова: саркоматоидная почечно-клеточная карцинома, мезенхимальные новообразования почки, иммуногистохимия.

MORPHOLOGICAL AND IMMUNOPHENOTYPIC FEATURES OF SARCOMATOID RENAL CELL CARCINOMA

Osmanov Y. I., Kogan E. A., Demyashkin G. A., Nugumanov R. G.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

SUMMARY

Sarcomatoid renal cell carcinoma is a relatively rare tumor and accounts for about 5% of all renal cell carcinomas. The results of multivariate prognostic modeling show that the presence of sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma is an unfavorable predictor of the clinical course and underlying diseases. Objective - a comparative analysis of the expression of a number of proteins in carcinomatous and sarcomatoid components in various histological variants of sarcomatoid renal cell carcinoma and an assessment of their diagnostic significance. Surgical specimens from 49 patients diagnosed with renal neoplasms were investigated. Paraffin sections were immunohistochemically examined using the standard protocol. Based on the morphological analysis and IHC studies, out of 49 neoplasms in 24 (49%) cases revealed morphoimmunohistochemical signs of clear cell renal cell carcinoma, in 9 (18%) neoplasms chromophobe renal cell carcinoma, in 8 (16%) samples - papillary renal cell carcinoma, in 1 (2%) collecting duct carcinoma and in 2 (4%) cases, unclassified renal cell carcinoma. In 4 (8%) samples tumor cells did not express specific markers of renal cell carcinoma and in additional immunophenotyping 2 (4%) cases of leiomyosarcoma and solitary fibrous tumor were diagnosed, respectively, and in 1 (2%) case - monophasic synovial sarcoma. There is a relationship between the number of sarcomatoid cells and the tumor stage in sarcomatoid renal cell carcinomas. It was found that the number of sarcomatoid cells in the stages of pT3-pT4 (n=28; 64%), in the majority of cases (n=27; 96%), was more than 50% of the entire tumor population.

Key words: sarcomatoid renal cell carcinoma, mesenchymal neoplasms of the kidney, immunohistochemistry.

Саркоматоидная карцинома почки (СКП) является относительно редкой опухолью и составляет около 5 % всех почечно-клеточных карцином (ПКК). В Международной классификации опухолей почки ВОЗ, 2016 года СКП не рассматривается в качестве отдельной нозологической единицы и определяется как дедифференцированная форма одного из вариантов ПКК [1; 2]. По данным литературы, СКП встречается в 8% светлоклеточной ПКК (СПКК), 3% папиллярной ПКК (ППКК), 9% хромофобной ПКК (ХПКК), 29% карциномах из собирательных канальцев (КСК) и 11% неклассифицируемых ПКК (НПКК) [3; 4; 5]. Результаты мультивариативного прогностического моделирования показывают, что наличие саркоматоидной дифференцировки в ПКК является неблагоприятным предиктором клинического течения и исхода заболевания. Установлено, что причиной саркоматоидной трансформации опухоли является использование раковыми клетками неполного или полного типов путей эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ) с целью приобретения свойств инвазивности и подвижности. Вместе с тем, по современным представлениям на сегодняшний день патогенез СКП до конца не ясен [6]. В связи с этим, изучение характера экспрессии ряда белков в карциноматозном и саркоматоидном компонентах позволит внести вклад в фундаментальное представление о патогенезе СКП, а полученные результаты могут быть использованы для создания дифференциально-диагностических алгоритмов.

Цель исследования - сравнительный анализ экспрессии ряда белков в карциноматозном и саркоматоидном компонентах в различных гистологических вариантах саркоматоидной карциномы почки и оценка их диагностической значимости.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клинические данные. Объектом исследования послужил архивный биопсийный материал от 49 больных (32 мужчины и 17 женщин) в возрасте от 56 до 89 лет (средний возраст 67 лет), проходивших хирургическое лечение в Урологической клинике Первого МГМУ им. И. М. Сеченова и Урологическом центре Научного клинического центра ОАО РЖД по поводу саркоматоидной опухоли почки в период с 2011 по 2017 гг.

Гистологическое исследование. Участки саркоматоидной трансформации в хромофобном раке оценивали как G3 по G. Paner. В остальных СКП степень злокачественности была оценена как G4 согласно рекомендациям ВОЗ/ISUP 2016 года [7; 8]. Количество саркоматоид-

ных клеток выражали в процентах по отношению к общему числу подсчитанных опухолевых клеток. В зависимости от процента саркоматоидных клеток образцы были разделены на 4 группы: опухоли с саркоматоидным компонентом от 1 до 20%; от 21 до 50%; от 51 до 99%; и 100% по S. Brian и соавт. с изменениями. Стадию опухоли (pT1 – T4) определяли согласно протоколу 8-го издания TNM-классификации опухолей мочевыделительной системы [9].

Иммуногистохимическое исследование (ИГХ). Серийные срезы толщиной 5 мкм депарафинировали и регидратировали по стандартной методике. Для демаскировки антигенов срезы инкубировали 5 мин с 3% раствором перекиси водорода, подвергали высокотемпературной обработке в цитратном буфере (для каждого антитела в соответствии с рекомендуемым протоколом). Список использованных антител приводится в табл. 1.

Для оценки ИГХ-реакции подсчитывали количество антиген-положительных клеток в 10 полях зрения микроскопа (x400), затем определяли уровень реакции по формуле: оценка экспрессии маркера = число антиген-положительных клеток в 10 полях зрения микроскопа x 100 / общее количество клеток. ИГХ-реакцию оценивали как негативную – 0 (менее 0,1% окрашенных клеток), слабо-позитивную – 1 (10% окрашенных клеток и менее), умеренно-позитивную – 2 (11 – 49% окрашенных клеток), сильно-позитивную – 3 (50 – 89% окрашенных клеток) и выраженно-позитивную – 4 (90% окрашенных клеток и более) по J. Rajcani и соавт. Для оценки экспрессии каждого антигена в карциноматозном и саркоматоидном компонентах были выделены 4 паттерна: позитивная экспрессия маркера в карциноматозных и саркоматоидных клетках (K+/C+); позитивная экспрессия маркера в карциноматозных клетках и негативная экспрессия в саркоматоидных клетках (K+/C-); негативная экспрессия маркера в карциноматозных клетках и позитивная экспрессия в саркоматоидных клетках (K-/C+); и негативная экспрессия маркера в клетках обоих компонентов (K-/C-) по Y. Wenjuan и соавт [10].

Статическая обработка данных выполнена на персональном компьютере с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ Statistica for Windows v. 7.0, “StatSoft Inc.” (США).

Для сравнения экспрессии каждого маркера в карциноме и саркоматоидных компонентах использовали критерий хи-квадрат (χ^2) или точный тест Фишера. Статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$.

Таблица 1

Панель использованных в исследовании антител

| Антитела | Клон | Производитель | Разведение | Источник |
|----------|--------------|---------------|------------|----------|
| СК 7 | RN7. | Novocastra | RTU | Mouse |
| СК 8/18 | 5D3 | Novocastra | RTU | ” |
| AE1/AE3 | AE1+AE3 | Novocastra | RTU | ” |
| HMWCK | 34βE12 | Novocastra | RTU | ” |
| ЕрСАМ | VU1D9 | Novocastra | 1:100 | ” |
| ЕМА | Е29 | Cell Marque | RTU | ” |
| СА9 | М75 | Dako | 1:200 | ” |
| АМАСР | 13Н4 | Dako | RTU | ” |
| РАХ8 | ЕР298 | Cell Marque | RTU | Rabbit |
| ULEX1 | UEA1 | Abcam | 1:500 | Mouse |
| Vimentin | V9 | Novocastra | RTU | ” |
| CD10 | 56C6 | Novocastra | RTU | ” |
| CD34 | QBEND/10 | Novocastra | RTU | ” |
| CD99 | 12E7 | Novocastra | RTU | ” |
| CD117 | T595 | Novocastra | RTU | ” |
| P53 | BP53-12 | Novocastra | RTU | ” |
| Bcl2 | BCL-2/100/D5 | Novocastra | RTU | ” |
| SMA | sm-1a | Novocastra | RTU | ” |
| S100 | S1/61/69 | Novocastra | RTU | ” |
| H-Cald. | CALD1/820 | Novocastra | RTU | ” |
| Desmin | D33 | Novocastra | RTU | ” |
| Calponin | 26A11 | Novocastra | RTU | ” |
| STAT-6 | YE361 | Abcam | 1:50 | Rabbit |
| TLE-1 | Ab183742 | Abcam | 1:250 | ” |

Примечание. RTU- готовые к применению.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основании проведенного морфологического анализа и ИГХ-исследования из 49 новообразований в 24 (49%) случаях были выявлены морфоиммуногистохимические признаки СПКК, в 9 (18%) новообразованиях – ХПКК, в 8 (16%) образцах – ППКК, в 1 (2%) наблюдении – КСК и в 2 (4%) случаях – СНПКК (табл. 2).

В 4 (8%) образцах опухолевые клетки не экспрессировали специфические маркеры ПКК и при дополнительном иммунофенотипировании было диагностировано по 2 (4%) случая лейомиосаркома (ЛС) и солитарная фиброзная опухоль (СФО) соответственно, а в 1 (2%) наблюдении – монофазная синовиальная саркома (МСС) (табл. 3).

Саркоматоидная СПКК (ССПКК). Во всех наблюдениях (n=24) выявлена положительная коэкспрессия маркерных антигенов СПКК: СА9, CD10, СК8/18 и РАХ8 преимущественно в карциноматозном компоненте. В 22 опухолях ядерная градация клеток карциноматозного компонента соответствовала G3, а в 2 случаях – G2. В большинстве случаев (n=14; 58%) количество саркоматоидных клеток варьировало в интервале от 50 до 99%, а в 7 наблюдениях в диапазоне от 21 до 50%. В 3 образцах количество саркомато-

идных клеток не превышало 20%. В 19 ССПКК саркоматоидный компонент был представлен веретенообразными клетками с гиперхромными ядрами подобно фибросаркоме (рис. 1а).

В 4 новообразованиях саркоматоидный компонент состоял из плеоморфных и единичных причудливых клеток с выраженной атипией подобно недифференцированной плеоморфной саркоме. Преобладали опухоли в стадии pT3 (n=11). В 7 случаях определена стадия pT2 и в 2 наблюдениях – pT1. У 4 пациентов на момент обращения стадия опухоли соответствовала pT4. В опухолях в стадиях pT3-pT4 клетки саркоматоидного компонента составляли более 50% всей опухолевой популяции (табл. 4).

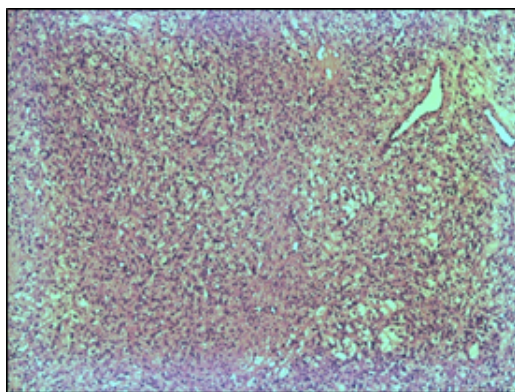
Саркоматоидная ХПКК (СХПКК). В 9 наблюдениях в карциноматоидном компоненте выявлена положительная коэкспрессия маркерных антигенов ХПКК-СК7, СК8/18, ЕрСАМ и ЕМА. В большинстве случаев (n=6) количество клеток саркоматоидного компонента варьировало в интервале от 50 до 90%, а в 1 образце в диапазоне от 21 до 50%. В 2 наблюдениях количество саркоматоидных клеток не превышало 20%. Во всех случаях саркоматоидный компонент состоял из веретеновидных клеток и напоминал фибросаркому (рис. 1б).

Таблица 2

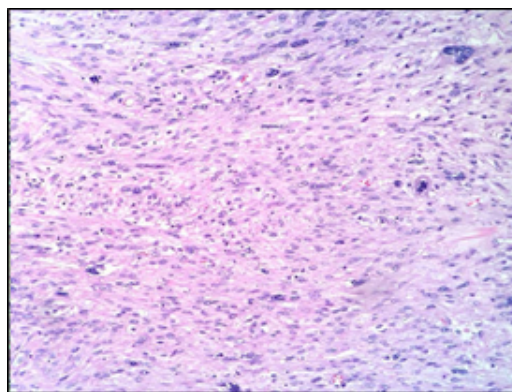
ИГХ-профиль саркоматоидных почечно-клеточных карцином

| N | Диаг- ноз | Ангитела | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|--------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | | СК7 | СК8/18 | АЕ1/ АЕ3 | HMWCK | EpCAM | EMA | CA9 | AMACR | PAX8 | Ulex1 | Vim | CD10 | CD34 | CD99 | CD117 | Bcl2 | SMA | P53 | S100 |
| 24 | СПКК | 0/21 1/0 2/3 3/0 4/4 | 0/0 1/1 2/2 3/16 4/8 | 0/10 1/0 2/6 3/5 4/3 | 0/19 1/0 2/2 3/3 4/0 | 0/21 1/3 2/0 3/3 4/4 | 0/7 1/0 2/5 3/6 4/6 | 0/0 1/1 2/2 3/14 4/10 | 0/17 1/5 2/2 3/0 4/0 | 0/0 1/1 2/7 3/11 4/6 | 0/22 1/2 2/0 3/12 4/4 | 0/0 1/1 2/3 3/12 4/9 | 0/0 1/1 2/3 3/14 4/7 | 0/24 1/0 2/2 3/3 4/4 | 0/17 1/0 2/7 3/0 4/4 | 0/21 1/0 2/3 3/0 4/4 | 0/9 1/0 2/6 3/9 4/0 | 0/19 1/0 2/5 3/0 4/4 | 0/6 1/0 2/5 3/13 4/0 | 0/24 1/0 2/2 3/3 4/4 |
| | всего | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | |
| 9 | ХПКК | 0/0 1/1 2/7 3/2 4/0 | 0/0 1/1 2/1 3/5 4/4 | 0/2 1/0 2/1 3/6 4/0 | 0/7 1/0 2/2 3/0 4/4 | 0/0 1/1 2/7 3/2 4/0 | 0/0 1/1 2/2 3/5 4/2 | 0/0 1/1 2/2 3/4 4/3 | 0/8 1/1 2/0 3/3 4/4 | 0/3 1/0 2/2 3/3 4/1 | 0/9 1/0 2/2 3/3 4/4 | 0/0 1/1 2/2 3/1 4/6 | 0/4 1/0 2/2 3/5 4/0 | 0/9 1/0 2/2 3/3 4/4 | 0/7 1/0 2/2 3/0 4/4 | 0/2 1/0 2/7 3/0 4/4 | 0/4 1/0 2/2 3/3 4/0 | 0/8 1/0 2/1 3/0 4/4 | 0/4 1/0 2/1 3/4 4/0 | 0/9 1/0 2/2 3/3 4/4 |
| | всего | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | |
| 8 | ППКК | 0/0 1/3 2/5 3/0 4/4 | 0/0 1/1 2/2 3/5 4/3 | 0/0 1/1 2/2 3/6 4/2 | 0/5 1/0 2/1 3/2 4/0 | 0/7 1/1 2/0 3/3 4/4 | 0/1 1/3 2/4 3/0 4/4 | 0/2 1/1 2/3 3/2 4/0 | 0/0 1/1 2/3 3/3 4/2 | 0/0 1/1 2/2 3/3 4/3 | 0/7 1/1 2/0 3/3 4/4 | 0/0 1/1 2/1 3/3 4/5 | 0/0 1/1 2/1 3/4 4/3 | 0/8 1/0 2/2 3/3 4/4 | 0/5 1/1 2/2 3/0 4/4 | 0/7 1/0 2/1 3/0 4/4 | 0/3 1/0 2/1 3/3 4/1 | 0/5 1/2 2/1 3/0 4/4 | 0/3 1/0 2/3 3/2 4/0 | 0/8 1/0 2/2 3/3 4/4 |
| | всего | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | |
| 1 | КСТ | 0/0 1/1 2/1 3/0 4/4 | 0/0 1/1 2/2 3/1 4/0 | 0/0 1/1 2/2 3/1 4/0 | 0/0 1/1 2/1 3/0 4/4 | 0/1 1/0 2/2 3/3 4/4 | 0/0 1/1 2/1 3/0 4/4 | 0/1 1/0 2/2 3/2 4/0 | 0/1 1/0 2/2 3/3 4/4 | 0/0 1/1 2/2 3/1 4/0 | 0/0 1/1 2/1 3/0 4/4 | 0/0 1/1 2/2 3/3 4/1 | 0/0 1/1 2/0 3/3 4/4 | 0/1 1/0 2/2 3/3 4/4 | 0/1 1/0 2/2 3/3 4/4 | 0/1 1/0 2/2 3/3 4/4 | 0/1 1/0 2/2 3/3 4/4 | 0/1 1/0 2/1 3/0 4/4 | 0/0 1/1 2/1 3/0 4/4 | 0/1 1/0 2/2 3/3 4/4 |
| | всего | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | |
| 2 | НПКК | 0/1 1/0 2/1 3/0 4/4 | 0/1 1/0 2/2 3/1 4/0 | 0/0 1/1 2/2 3/2 4/0 | 0/1 1/1 2/0 3/3 4/4 | 0/2 1/0 2/2 3/3 4/4 | 0/2 1/0 2/1 3/3 4/4 | 0/1 1/0 2/0 3/3 4/4 | 0/1 1/1 2/0 3/3 4/4 | 0/0 1/1 2/2 3/2 4/0 | 0/2 1/0 2/2 3/3 4/4 | 0/0 1/1 2/2 3/3 4/2 | 0/1 1/0 2/1 3/0 4/4 | 0/2 1/0 2/2 3/3 4/4 | 0/2 1/0 2/2 3/3 4/4 | 0/2 1/0 2/2 3/3 4/4 | 0/2 1/0 2/2 3/3 4/4 | 0/2 1/0 2/1 3/0 4/4 | 0/0 1/1 2/0 3/1 4/0 | 0/2 1/0 2/2 3/3 4/4 |
| | всего | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | |

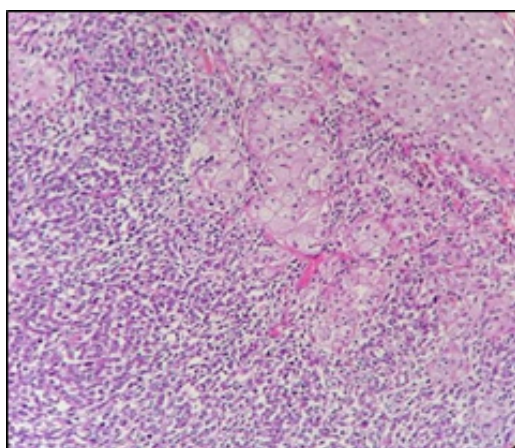
Примечание. СПКК – светлоклеточная почечно-клеточная карцинома; ХПКК – хромофобная почечно-клеточная карцинома; ППКК – папиллярная почечно-клеточная карцинома; КСТ – карцинома из собирающих трубочек; НПКК – неклассифицируемая почечно-клеточная карцинома. В числителе выражена экспрессия; в знаменателе – число случаев.



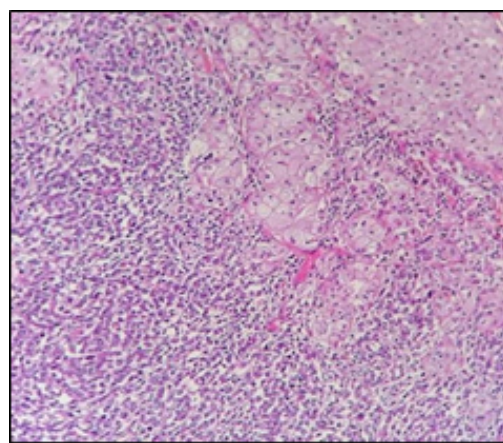
1А



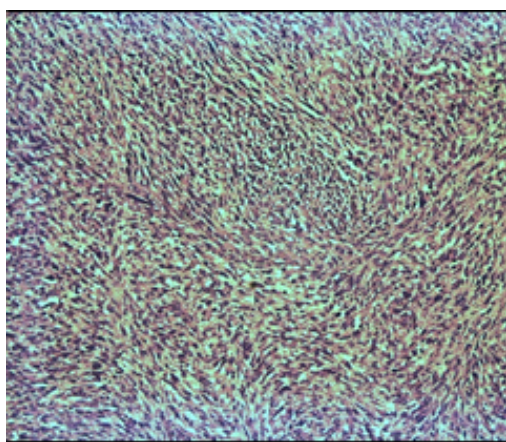
1Г



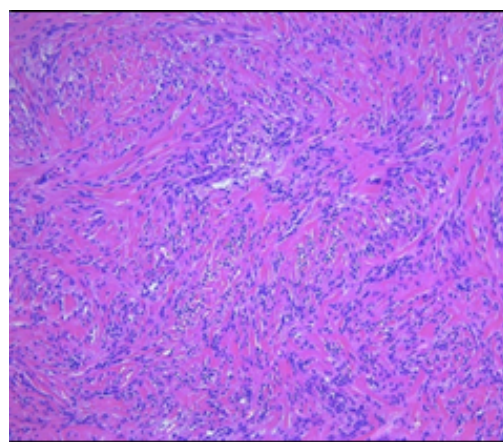
1Б



1Д



1В



1Е

Рис.1. Опухоли почки, гематоксилин и эозин, увел. $\times 100$.

А – Саркоматоидная светлоклеточная почечно-клеточная карцинома. Саркоматоидный компонент представлен разрастаниями веретеновидных клеток. **Б** – Саркоматоидная хромофобная почечно-клеточная карцинома. Саркоматоидный компонент представлен разрастаниями фибробластоподобных клеток. **В** – Саркоматоидная неклассифицируемая почечно-клеточная карцинома. Опухоль состоит из недифференцированных веретеновидных клеток. **Г** – Лейомиосаркома. Опухоль представлена пучками веретеновидных клеток с наличием плеоморфных клеток. **Д** – Монофазная синовиальная саркома. Опухоль представлена компактно расположенными клетками с веретеновидными ядрами и плохо различимой цитоплазмой. **Е** – Солитарная фиброзная опухоль. Опухоль состоит из веретеновидных клеток, формирующих разнонаправленные клеточно-волокнистые пучки.

Таблица 3

ИГХ-исследование веретенклеточных мезенхимальных опухолей почки

| Антитела | | | | | | | | | | | | | |
|----------|-----|---------|---------|-----|--------|------|-----|-------|-------|-------|-------|--------|-------|
| | CK7 | CK 8/18 | AE1/AE3 | EMA | H-Cald | Des. | SMA | Calp. | CD 34 | CD 99 | Bcl-2 | STAT-6 | TLE-1 |
| ЛС | 0/2 | 0/2 | 0/1 | 0/1 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/1 | 0/2 | 0/1 | 0/2 | 0/2 |
| | 1/0 | 1/0 | 1/1 | 1/1 | 1/1 | 1/1 | 1/1 | 1/1 | 1/1 | 1/0 | 1/0 | 1/0 | 1/0 |
| | 2/0 | 2/0 | 2/0 | 2/0 | 2/0 | 2/0 | 2/0 | 2/0 | 2/0 | 2/0 | 2/1 | 2/0 | 2/0 |
| | 3/0 | 3/0 | 3/0 | 3/0 | 3/1 | 3/2 | 3/0 | 3/0 | 3/0 | 3/0 | 3/0 | 3/0 | 3/0 |
| | 4/0 | 4/0 | 4/0 | 4/0 | 4/1 | 4/0 | 4/0 | 4/0 | 4/0 | 4/0 | 4/0 | 4/0 | 4/0 |
| всего | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| МСС | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/1 | 0/1 | 0/1 | 0/0 | 0/1 | 0/0 | 0/0 | 0/1 | 0/0 |
| | 1/1 | 1/1 | 1/1 | 1/1 | 1/0 | 1/0 | 1/0 | 1/0 | 1/0 | 1/0 | 1/0 | 1/0 | 1/0 |
| | 2/0 | 2/0 | 2/0 | 2/0 | 2/0 | 2/0 | 2/0 | 2/1 | 2/0 | 2/0 | 2/0 | 2/0 | 2/0 |
| | 3/0 | 3/0 | 3/0 | 3/0 | 3/0 | 3/0 | 3/0 | 3/0 | 3/0 | 3/1 | 3/1 | 3/0 | 3/0 |
| | 4/0 | 4/0 | 4/0 | 4/0 | 4/0 | 4/0 | 4/0 | 4/0 | 4/0 | 4/0 | 4/0 | 4/0 | 4/1 |
| всего | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| СФО | 0/2 | 0/2 | 0/2 | 0/1 | 0/1 | 0/2 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/1 | 0/0 | 0/2 |
| | 1/0 | 1/0 | 1/0 | 1/1 | 1/1 | 1/0 | 1/2 | 1/0 | 1/0 | 1/0 | 1/0 | 1/0 | 1/0 |
| | 2/0 | 2/0 | 2/0 | 2/0 | 2/0 | 2/0 | 2/0 | 2/1 | 2/0 | 2/2 | 2/1 | 2/0 | 2/0 |
| | 3/0 | 3/0 | 3/0 | 3/0 | 3/0 | 3/0 | 3/0 | 3/0 | 3/0 | 3/0 | 3/0 | 3/0 | 3/0 |
| | 4/0 | 4/0 | 4/0 | 4/0 | 4/0 | 4/0 | 4/0 | 4/0 | 4/2 | 4/0 | 4/0 | 4/2 | 4/0 |
| всего | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |

Примечание. ЛС-лейомиосаркома; МСС-монофазная синовиальная саркома; СФО-солитарная фиброзная опухоль. В числителе выраженность экспрессии, в знаменателе - число случаев по [10].

Преобладали опухоли в стадии pT3 (n=6). В остальных случаях опухоль соответствовала стадиям pT1-pT2. Во всех СХПКК в стадии pT3 клетки саркоматоидного компонента составляли более 50% всей опухолевой популяции.

Саркоматоидная ППКК (СППКК). В 8 наблюдениях в карциноматоидном компоненте выявлена коэкспрессия маркерных антигенов ППКК: АМАСР, СК8/18, АЕ1/АЕ3 и РАХ8. В 2 случаях из 8 СППКК карциноматозный компонент был представлен ППКК обоих типов. В 1 СППКК карциноматозный компонент состоял исключительно из ППКК 1-го типа, а в остальных случаях ППКК 2-го типа. Позитивная реакция на CD10 выявлена в 7 случаях в папиллярных структурах 2-го типа. Положительная экспрессия СК7 и ЕМА обнаружена в 5 СППКК преимущественно в зонах роста ППКК 1-го типа. В большинстве случаев (n=4) количество клеток саркоматоидного компонента варьировало в интервале от 50 до 90%, а в 1 образце в диапазоне от 21 до 50%. В 3 наблюдениях количество саркоматоидных клеток не превышало 20%. В 7 СППКК саркоматоидный компонент был представлен веретенообразными клетками подобно фибросаркоме. В 1 образце саркоматоидный компонент

состоял из плеоморфных клеток и напоминал недифференцированную плеоморфную саркому. Преобладали опухоли в стадии pT2 (n=4). В 3 случаях определена стадия pT3 и в 1 наблюдении - pT4. Во всех СППКК в стадиях pT3-pT4 клетки саркоматоидного компонента составляли более 50% всей опухолевой популяции.

Саркоматоидная КСК (СКСК). В 1 наблюдении карциноматоидный компонент опухоли был представлен тубулярными, тубуло-папиллярными и солидными структурами клеток с эозинофильной цитоплазмой. Степень ядерной градации соответствовала G3. Карциноматозный компонент позитивно реагировал на Ulex-1, СК7, СК8/18, АЕ1/АЕ3, НМWСК, ЕМА, РАХ8, Vimentin и по иммунопрофилю соответствовал КСК. Количество саркоматоидных клеток в этом случае составило около 60% всей опухолевой популяции. Стадия опухоли была оценена как pT3.

Саркоматоидная НПКК (СНПКК). В 2 образцах микроскопически опухоль характеризовалась пролиферацией фибробластоподобных клеток с ареалами опухолевого некроза и кровоизлияния. Клетки имели веретенообразную форму, скудную цитоплазму и гиперхромные ядра с наличием фигур мито-

зов более 10 в 10 полей зрения микроскопа (п. з. м.) при большом увеличении (рис. 1в).

В обоих случаях в опухолевых клетках в сильно- и выраженно-положительном диапазоне выявлена коэкспрессия AE1/AE3, PAX8 и Vimentin. В 1 СПКК обнаружена умеренно-положительная коэкспрессия CK7 и CA9, а в другой – умеренно- и сильно-положительная реакция на CD10 и CK8/18. Стадия опухоли в обоих наблюдениях соответствовала стадии pT3.

Лейомиосаркома (ЛС). Первичная ЛС по данным литературы составляет менее 1% всех злокачественных опухолей почки [11]. В нашем исследовании в 2 случаях опухоль микроскопически была представлена из пучков веретеновидных клеток с обильной цитоплазмой, овальными и/или веретеновидными гиперхромными ядрами с закругленными концами и выраженными ядрышками (рис. 1г).

В отдельных полях микроскопа визуализировались клетки с выраженным плеоморфизмом и ареалы коагуляционного некроза. В обоих наблюдениях количество митозов составило более 10 на 10 п. з. м. при большом увеличении. При ИГХ-исследовании в опухолевых клетках на фоне выраженной коэкспрессии SMA и Vimentin была обнаружена положительная реакция на H-caldesmon, Calponin и Desm1 в сильно- и выраженно-положительном диапазоне (рис. 2а).

В 1 образце опухолевые клетки позитивно реагировали с Bcl-2. Стадия опухоли была определена в пределах pT3-pT4.

Монофазная синовиальная саркома. На сегодняшний момент в литературе описано около 50 случаев синовиальной саркомы почки [12]. В нашем исследовании у 1 пациента основу клеточного матрикса опухоли составляли компактно расположенные клетки с веретеновидными ядрами и плохо различимой цитоплазмой. Большинство клеток имели гиперхромные ядра, однако встречались клетки, в ядрах которых определялись по 1-2 мелких ядрышка и мелкогранулярный хроматин, хаотично расположенный в кариоплазме. Располагаясь в виде беспорядочно переплетающихся тяжей, эти клетки местами формировали фасцикулярные структуры (рис. 1д).

Количество митозов составило 9 на 10 п. з. м. при большом увеличении. При ИГХ-исследовании в опухолевых клетках на фоне выраженной коэкспрессии TLE-1 была выявлена сильно-положительная реакция с CD99, Bcl-2, Vimentin и Calponin. Кроме того, визуализировалась фокальная коэкспрессия EMA, CK7 и CK 8/18 (рис. 2б). Стадия опухоли соответствовала pT4.

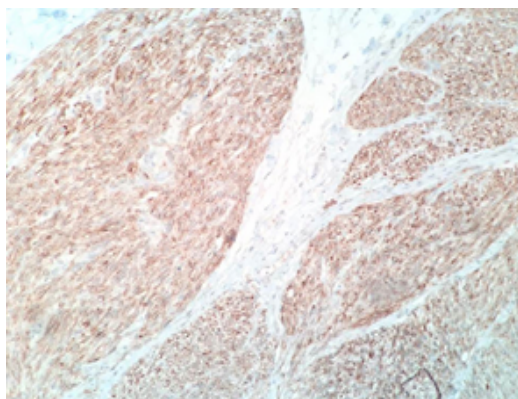
Солитарная фиброзная опухоль. Почечная локализация для этой опухоли является чрезвычайно редкой. На сегодняшний день в англоязычной литературе описано около 40 подобных случаев [13]. В нашем исследовании в 2 наблюдениях гистологически опухоль состояла из большого количества широких капилляров и синусоидов, выстланных эндотелием и окруженных компактно расположенными опухолевыми клетками. Целлюлярный матрикс формировали клетки с нечеткими контурами и узким, неразличимым ободком цитоплазмы. Ядра имели округлую, овальную или веретеновидную форму и варьировали в размерах от 1,5 до 2 раз. В большинстве клеток определялись 1 центральное или 2-3 мелких, хаотично расположенных в кариоплазме, ядрышка. В обоих случаях преобладали клетки с веретеновидными ядрами. Эти клетки местами формировали широкие разнонаправленные клеточно-волоконистые пучки (рис. 1е).

Количество митозов было незначительным и составило от 1 до 3 в 10 п. з. м. при большом увеличении. При ИГХ-исследовании в опухолевых клетках на фоне выраженной ядерной экспрессии STAT-6 была выявлена выраженно-положительная реакция на CD34, Vimentin и умеренно-положительная коэкспрессия CD99 и Calponin (рис. 2в).

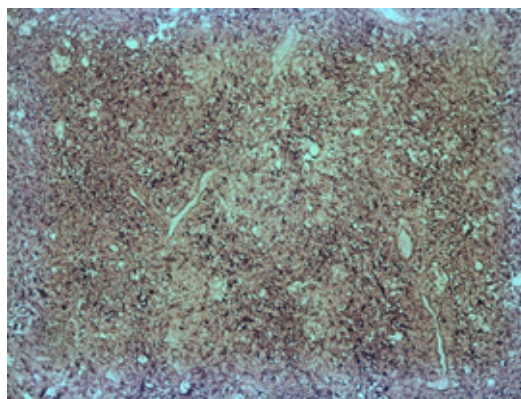
В 1 образце опухолевые клетки позитивно реагировали с Bcl-2 в умеренно-положительном диапазоне. Стадия опухоли была оценена в пределах pT1-pT2.

При сравнительном ИГХ-анализе в карциноматозном и саркоматоидном компонентах СПКК были получены статистически значимые различия ($p < 0,05$) по экспрессии панцитокератина (AE1/AE3), EpCAM, EMA, CA9, Vimentin, Bcl-2, SMA и p53. В то же время экспрессия остальных использованных в исследовании маркеров в обоих компонентах не была статистически значимой ($p > 0,05$) (табл. 5).

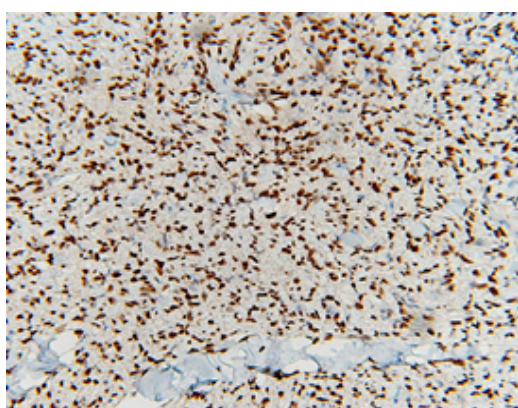
Экспрессия AE1/AE3, EMA и Vimentin в СПКК. Положительная экспрессия AE1/AE3 выявлена в 38 (86%) случаях в карциноматозном компоненте и в 28 (64%) наблюдениях в саркоматоидных клетках ($P = 0,025$). Реакция на AE1/AE3 обнаружена в паттернах K+/C+ (24/44), K+/C- (14/44) и K-/C+ (4/44). Частота положительной экспрессии EMA в карциноматозном и саркоматоидном компонентах составила 70% (31/44) и 41% (18/44) соответственно ($P = 0,009$). Положительная реакция на EMA была обнаружена в паттернах K+/C+ (18/44) и K+/C- (13/44). Положительная экспрессия Vimentin выявлена в 26 (59%) случаях в карциноматозном компоненте и во всех наблюдениях (100%) в саркоматоидных клетках ($P = 0,000$) в виде K+/C+ (26/44) и K-/C+ (18/44).



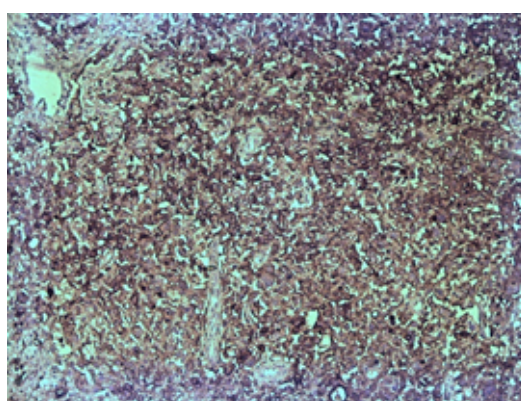
2А



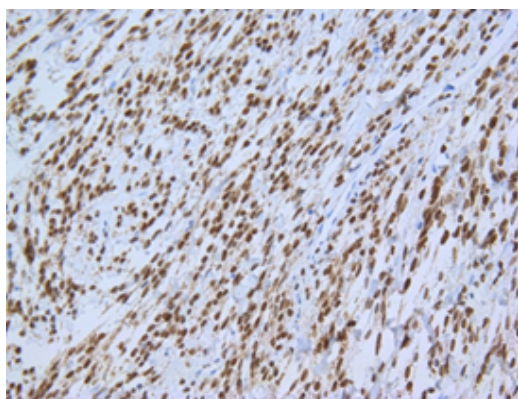
2Г



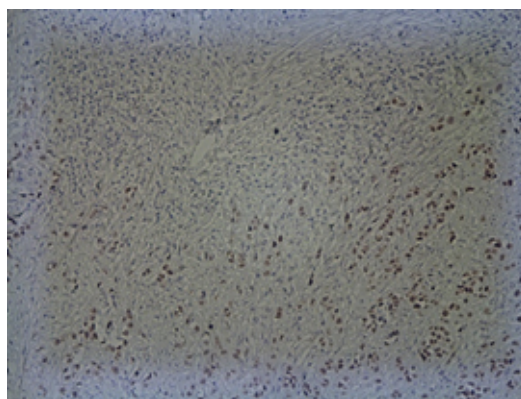
2Б



2Д



2В



2Е

Рис.2. Опухоли почки, гематоксилин и эозин, увел. ×100.

А – Диффузная экспрессия SMA в клетках лейомиосаркомы почки. Б – Диффузная ядерная экспрессия TLE-1 в клетках первичной монофазной синовиальной саркомы почки. В – Диффузная ядерная экспрессия STAT-6 в клетках солитарной фиброзной опухоли почки. Г – Мембранная экспрессия CA9 в клетках обоих компонентов саркоматоидной светлоклеточной почечно-клеточной карциномы. Д – Экспрессия CD10 в клетках обоих компонентов саркоматоидной светлоклеточной почечно-клеточной карциномы. Е – Экспрессия CD10 в клетках обоих компонентах саркоматоидной светлоклеточной почечно-клеточной карциномы.

Экспрессия СК7, СК8/18, ЕрСАМ и НМWSC в СПКК. Положительная экспрессия СК7 выявлена в 14 (32%) случаях в карциноматозном компоненте и в 6 (14%) в саркоматоидных клетках ($P=0,073$). Реакция на маркер обнаружена в паттернах К+/С- (14/44) и К-/С+ (6/44). Одновременная экспрессия СК7 в клетках обоих компонентов не отмечалась. Позитивная экспрессия СК8/18 выявлена в 39 (89%) случаях в карциноматозных клетках и в 34 (77%) образцах в саркоматоидного компонента ($P=0,256$). Реакция на СК8/18 обнаружена во всех паттернах в виде К+/С+ (30/44), К+/С- (9/44) и К-/С+ (4/44). Положительная экспрессия ЕрСАМ выявлена в 9 (20%) случаях только в паттерне К+/С- ($P=0,002$). Частота позитивной экспрессии НМWSC в карциноматозном и саркоматоидном компонентах составила 9% (3/44) и 23% (10/44) соответственно ($P=0,143$). Реакция на НМWSC была обнаружена во всех паттернах в виде К+/С+ (3/44), К+/С- (1/44) и К-/С+ (7/44).

Экспрессия АМАСР, СА9, CD10 и PAX8 в СПКК. Положительная экспрессия АМАСР выявлена в 8 (18%) случаях в карциноматозном компоненте и в 9 (20%) наблюдениях в клетках саркоматоидного компонента ($P=0,999$). Реакция на маркер обнаружена во всех паттернах в виде К+/С+ (7/44), К+/С- (1/44) и К-/С+ (2/44). Частота позитивной экспрессии СА9 в карциноматозном и саркоматоидном компонентах составила 55% (24/44) и 84% (37/44) соответственно ($P=0,005$). Реакция на СА9 выявлена во всех паттернах в виде К+/С+ (22/44), К+/С- (2/44) и К-/С+ (15/44) (рис. 2г).

Позитивная экспрессия CD10 обнаружена в 33 (75%) случаях в карциноматозном компоненте и в 31 (70%) наблюдении в саркоматоидных клетках ($P=0,811$). Реакция на маркер выявлена во всех паттернах в виде К+/С+ (26/44), К+/С- (7/44) и К-/С+ (5/44) (рис. 2д).

Позитивная экспрессия PAX8 визуализировалась в 31 (70%) случае карциноматозного компонента и в 28 (64%) образцах в клетках саркоматоидного компонента ($P=0,650$). Реакция на маркер обнаружена во всех паттернах в виде К+/С+ (18/44), К+/С- (13/44) и К-/С+ (10/44).

Экспрессия CD117, CD99, CD34 и Ulex-1 в СПКК. Положительная экспрессия CD117 выявлена в 7 (16%) случаях в карциноматозном компоненте и в 4 (9%) наблюдениях в саркоматоидных клетках ($P=0,358$). Одновременная экспрессия CD117 в обоих компонентах не наблюдалась. Частота положительной экспрессии CD99 в карциноматозном и саркоматоидном компонентах составила 7% (3/44) и 18% (8/44) соответственно ($P=0,196$). Одновременная экспрессия CD99 в клетках обоих

компонентов не визуализировалась. Во всех случаях отмечена негативная реакция на CD34 в обоих компонентах. Позитивная экспрессия Ulex-1 обнаружена в 1 (2%) случае в карциноматозном компоненте опухоли ($P=0,999$).

Экспрессия Vcl-2, SMA, p53 и S-100 в СПКК. Положительная экспрессия Vcl-2 выявлена в 25 (57%) случаях в карциноматозном компоненте и в 9 (20%) наблюдениях в саркоматоидных клетках ($P=0,000$). Реакция на маркер обнаружена в паттернах К+/С+ (9/44) и К+/С- (16/44). Позитивная экспрессия SMA определялась в 7 образцах только в клетках саркоматоидного компонента ($P=0,012$). Положительная экспрессия p53 визуализировалась в 12 (27%) образцах в карциноматозном компоненте и в 28 (64%) случаях в саркоматоидных клетках ($P=0,001$). Реакция на p53 обнаружена во всех паттернах в виде К+/С+ (10/44), К+/С- (2/44) и К-/С+ (18/44) (рис. 2е). Во всех случаях отмечена негативная реакция на S-100 в обоих компонентах.

Сравнительная оценка экспрессии СА9, CD10, СК7, CD117, ЕрСАМ, АМАСР и Vimentin в обоих компонентах ССПКК, СХПКК и СППКК. При сравнительном ИГХ-анализе реакций с маркерными антигенами ССПКК, СХПКК и СППКК, в карциноматозном компоненте, были получены статистически значимые различия ($p<0,05$) экспрессии СА9, CD10, СК7, CD117, ЕрСАМ, АМАСР и Vimentin, в то же время различия между экспрессиями этих маркеров в саркоматоидном компоненте не были статистически значимы (табл. 6, 7, 8).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Имеется явная связь между количеством саркоматоидных клеток и стадией опухоли в СКП. Установлено, что количество саркоматоидных клеток в стадиях рТ3-рТ4 ($n=28$; 64%), в подавляющем большинстве случаев ($n=27$; 96%), составляло более 50% от всей опухолевой популяции.

2. В нашем исследовании во всех случаях в саркоматоидных клетках выявлена позитивная экспрессия Vimentin. Синхронная экспрессия маркера в карциноматозном компоненте обнаружена в 26 (59%) наблюдениях. Помимо этого, в ряде случаев ($n=7$; 16%) саркоматоидные клетки демонстрировали миофибробластический фенотип и экспрессировали SMA. Таким образом, полученные данные позволяют утверждать, что для СКП свойственен полный тип ЭМТ в результате глубокой дерепрессии генома ПКК.

3. При дифференциальной диагностике мезенхимальных опухолей почки с СКП наиболее информативными маркерами в пользу последней являются СК8/18, АЕ1/АЕ3, СА9, PAX8 и CD10.

Таблица 4

Распределение случаев в зависимости от гистологического строения

| Морфология | N | | | | | | | |
|---|----------------|-----|-----|-----|--|--------|--------|------|
| | Стадия опухоли | | | | Количество саркоматоидных клеток в процентах (%) | | | |
| | pT1 | pT2 | pT3 | pT4 | 1-20% | 21-50% | 50-99% | 100% |
| Светлоклеточная почечно-клеточная карцинома | 2 | 7 | 11 | 4 | 3 | 7 | 14 | 0 |
| Хромобная почечно-клеточная карцинома | 1 | 2 | 6 | 0 | 2 | 1 | 6 | 0 |
| Папиллярная почечно-клеточная карцинома | 0 | 4 | 3 | 1 | 3 | 1 | 4 | 0 |
| Карцинома из собирательных канальцев | 0 | “ | 1 | 0 | 0 | “ | 1 | 0 |
| Неклассифицируемая саркоматоидная почечно-клеточная карцинома | 0 | “ | 2 | 0 | 0 | “ | “ | 2 |
| Лейомиосаркома | 0 | “ | 1 | 1 | 0 | “ | “ | 2 |
| Монофазная синовиальная саркома | 0 | “ | “ | 1 | 0 | “ | “ | 1 |
| Солитарная фиброзная опухоль | 1 | 1 | 0 | “ | 0 | “ | “ | 2 |
| Всего | 4 | 14 | 24 | 7 | 8 | 9 | 25 | 7 |

Таблица 5

Сравнительная оценка экспрессий маркеров в карциноматозном и саркоматоидном компонентах СПКК

| Маркеры | K+/C+ | K+/C- | K-/C+ | K-/C- | Всего K+ | Всего C+ | P |
|----------|-------|-------|-------|-------|----------|-----------|--------|
| CK7 | 0 | 14 | 6 | 24 | 14 (32%) | 6 (14%) | 0,073 |
| CK8/18 | 30 | 9 | 4 | 1 | 39 (89%) | 34 (77%) | 0,256 |
| AE1/AE3 | 24 | 14 | 4 | 2 | 38 (86%) | 28 (64%) | 0,025* |
| HMWCK | 3 | 1 | 7 | 33 | 4 (9%) | 10 (23%) | 0,143 |
| EpCAM | 0 | 9 | 0 | 35 | 9 (20%) | 0 (0%) | 0,002* |
| EMA | 18 | 13 | 0 | 13 | 31 (70%) | 18 (41%) | 0,009* |
| CA9 | 22 | 2 | 15 | 5 | 24 (55%) | 37 (84%) | 0,005* |
| AMACR | 7 | 1 | 2 | 34 | 8 (18%) | 9 (20%) | 0,999 |
| PAX8 | 18 | 13 | 10 | 3 | 31 (70%) | 28 (64%) | 0,650 |
| Ulex-1 | 0 | 1 | 0 | 43 | 1 (2%) | 0 (0%) | 0,999 |
| Vimentin | 26 | 0 | 18 | 0 | 26 (59%) | 44 (100%) | 0,000* |
| CD10 | 26 | 7 | 5 | 6 | 33 (75%) | 31 (70%) | 0,811 |
| CD34 | 0 | “ | “ | 44 | 0 (0%) | “ | - |
| CD99 | 0 | 3 | 8 | 33 | 3 (7%) | 8 (18%) | 0,196 |
| CD117 | 0 | 7 | 4 | 33 | 7 (16%) | 4 (9%) | 0,358 |
| Bcl-2 | 9 | 16 | 0 | 19 | 25 (57%) | 9 (20%) | 0,000* |
| SMA | 0 | “ | 7 | 37 | 0 (0%) | 7 (16%) | 0,012* |
| P53 | 10 | 2 | 18 | 14 | 12 (27%) | 28 (64%) | 0,001* |
| S-100 | 0 | “ | “ | 44 | 0 (0%) | “ | - |

Примечание. СПКК-саркоматоидная почечно-клеточная карцинома; K-карциноматозные клетки; C-саркоматоидные клетки. *Статически значимая разница.

Таблица 6

Сравнительная оценка экспрессий маркерных антигенов в обоих компонентах ССПКК и СХПКК

| | ССПКК | СХПКК | Р | ССПКК | СХПКК | Р |
|----------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|
| | К+ | К+ | | С+ | С+ | |
| CA9 | 24/24 | 0/9 | 0,000* | 19/24 | 9/9 | 0,290 |
| CK7 | 0/24 | 9/9 | 0,000* | 3/24 | 0/9 | 0,544 |
| CD10 | 24/24 | 0/9 | 0,000* | 17/24 | 5/9 | 0,437 |
| CD117 | 0/24 | 7/9 | 0,000* | 3/24 | 0/9 | 0,544 |
| EpCAM | 0/24 | 9/9 | 0,000* | 0/24 | 0/9 | - |
| Vimentin | 15/24 | 0/24 | 0,001* | 24/24 | 9/9 | - |

Таблица 7

Сравнительная оценка экспрессий маркерных антигенов в обоих компонентах СХПКК и СППКК

| | СХПКК | СППКК | Р | СХПКК | СППКК | Р |
|----------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|
| | К+ | К+ | | С+ | С+ | |
| AMACR | 0/9 | 8/8 | 0,000* | 0/9 | 2/8 | 0,205 |
| CK7 | 9/9 | 4/8 | 0,029* | 0/9 | 1/8 | 0,470 |
| CD10 | 0/9 | 7/8 | 0,000* | 5/9 | 6/8 | 0,619 |
| CD117 | 7/9 | 0/8 | 0,002* | 0/9 | 1/8 | 0,470 |
| EpCAM | 9/9 | 0/8 | 0,000* | 0/9 | 0/8 | - |
| Vimentin | 0/9 | 8/8 | 0,000* | 9/9 | 8/8 | - |

Таблица 8

Сравнительная оценка экспрессий маркерных антигенов в обоих компонентах ССПКК и СППКК

| | ССПКК | СППКК | Р | ССПКК | СППКК | Р |
|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|
| | К+ | К+ | | С+ | С+ | |
| AMACR | 1/24 | 8/8 | 0,000* | 1/24 | 2/8 | 0,146 |
| CA9 | 24/24 | 0/8 | 0,000* | 19/24 | 5/8 | 0,378 |
| CK7 | 0/24 | 4/8 | 0,001* | 3/24 | 1/8 | 1,000 |

В большинстве случаев, в независимости от гистологического варианта СКП эти маркеры были обнаружены в саркоматоидном компоненте.

4. Высокая частота экспрессии CA9 (84%) в саркоматоидных клетках позволяет утверждать, что этот трансмембранный белок способствует саркоматоидной трансформации ПКК. Одной из причин данного феномена, вероятнее всего, является чрезмерная индукция карбоангидразы IX вследствие нарастающей гипоксии в раковых клетках.

5. При оценке реакции опухолевых клеток с Vcl-2 установлено значительное отличие частоты экспрессии в карциноматозном и саркоматоидном компонентах (57% и 20% соответственно) СКП. Результаты исследования дают основание предполагать, что в условиях

повышенной экспрессии Vcl-2 в клетках карциноматозного компонента, процесс подавления апоптоза способствует aberrantному росту раковых клеток с последующей саркоматоидной трансформацией. Вместе тем, противоположная картина наблюдается при сравнительной оценке экспрессии p53. Значительное отличие частоты экспрессии p53 в карциноматозном и саркоматоидном компонентах (27% и 64% соответственно) демонстрирует, что данный белок является важным звеном в патогенезе СКП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Shuanzeng W., Tahseen A.S. The Pathology and Molecular Genetics of Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma: A Mini-Review. *J Kidney Cancer VHL*. 2017; 4(2): 19–23. doi: 10.15586/jkcvhl.2017.70.
2. Zhang H., Majeed N.K., Sharifi R., Guzman G. A Case of Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma With Osseous Metaplasia and Papillary Renal Cell Carcinoma Metastasis. *J Clinical Pathology*. 2019; 12. doi.org/10.1177/2632010X19848005.
3. Lebacle C., Pooli A., Bessede T., Irani J., Pantuck A.J., Drakaki A. Epidemiology, biology and treatment of sarcomatoid RCC: current state of the art. *Format: World J Urol*. 2019 Jan;37(1):115-123. doi: 10.1007/s00345-018-2355-y.
4. Pichler R., Compérat E., Klatte T., Pichler M., Loidl W., Lusuardi L., Schmidinger M. Renal Cell Carcinoma with Sarcomatoid Features: Finally New Therapeutic Hope? *J Cancers*. 2019; 11: 422. doi:10.3390/cancers11030422.
5. Mohammed N, Parminder S. Epidemiology and outcome of sarcomatoid renal cell cancer compared to clear cell renal cancer: A Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database review. *Journal of Clinical Oncology*. 2017; 32:504. doi: 10.1200/jco.2014.32.4_suppl.504.
6. Zhang B.Y., Thompson R.H., Lohse C.M., Leibovich B.C., Boorjian S.A., Cheville J.C., Costello B.A. A novel prognostic model for patients with sarcomatoid renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2015; 115: 405–411. doi:10.1111/bju.12781.
7. Tsu-Feng L, Wun-Rong L, Marcelo C. Compare Fuhrman Nuclear and Chromophobe Tumor Grade on Chromophobe RCC. *Open Med (Wars)*. 2019; 14: 336–342. doi: 10.1515/med-2019-0032.
8. Liu N., Gan W., Qu F., Wang Z., Zhuang W., Agizamhan S., Xu L., Yin J., Guo H., Li D. Does the Fuhrman or World Health Organization/ International Society of Urological Pathology Grading System Apply to the Xp11.2 Translocation Renal Cell Carcinoma? *The American Journal of Pathology*. 2018;188(4): 929-936. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2017.12.018>
9. Williamson S.R., Taneja K., Cheng L. Renal cell carcinoma staging: pitfalls, challenges, and updates. *Histopathology*. 2019 Jan;74(1):18-30. doi: 10.1111/his.13743.
10. Yu W., Wang Y., Jiang Y., Zhang W., Li Y. Distinct immunophenotypes and prognostic factors in renal cell carcinoma with sarcomatoid differentiation: a systematic study of 19 immunohistochemical markers in 42 cases. *BMC Cancer*. 2017; 17: 293. doi: 10.1186/s12885-017-3275-8.
11. Young S.K., Amiral S., Christopher S. H., Jane D. C. H, Eric A. S. Renal Leiomyosarcoma: Case Report and Review of the Literature. *World J Nephrol Urol*. 2015 Jun; 4(2): 213–217. doi: 10.14740/wjnu214w.
12. El Chediak A., Mukherji D., Temraz S., Nassif S., Sinno S., Mahfouz R., Shamseddine A. Primary synovial sarcoma of the kidney: a case report of complete pathological response at a Lebanese tertiary care center. *BMC Urol*. 2018; 18: 40. doi: 10.1186/s12894-018-0358-z.
13. Dzmity F, Edward D., Matthew C. O'Dell, Swetha V., Jeremy B. Solitary Fibrous Tumor of the Kidney: A Case Report and Literature Review. *J Cureus*. 2016 Feb; 8(2): e490. doi: 10.7759/cureus.490.

В.А. КОРОЛЁВ (К 89-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

Агеева Е. С.¹, Зяблицкая Е. Ю.², Ромашова М. Ф.¹, Смирнова С. Н.¹, Жукова А. А.¹,
Лященко О. И.¹, Барсуков Н. П.³

¹Кафедра биологии медицинской, ²кафедра нормальной анатомии, ³кафедра гистологии и эмбриологии, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Агеева Елизавета Сергеевна, заведующий кафедрой биологии медицинской Академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: ageevaeliz@rambler.ru

For correspondence: Ageeva E.S., MD, the head of the department of Medical Biology of Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: ageevaeliz@rambler.ru

Information about authos:

Ageeva E. S., <http://orcid.org/0000-0003-3770-2965>

Zyablitskaya E. Y., <http://orcid.org/0000-0001-8216-4196>

Smirnova S. N., <http://orcid.org/0000-0002-4460-0935>

Zhukova A. A., <http://orcid.org/0000-0002-0725-2089>

Lyashchenko O. I., <http://orcid.org/0000-0002-8832-5306>

Barsukov N. P., <http://orcid.org/0000-0002-0963-9180>

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена жизни и трудовой деятельности выдающегося ученого, эмбриолога, гистолога, доктора медицинских наук, профессора В.А. Королёва (1931-2019). Большая часть трудовой деятельности В.А. Королёва связана с Крымским медицинским университетом. В.А. Королёв долгие годы работал заведующим кафедрой, а после профессором кафедры биологии Крымского государственного медицинского института. Его научная деятельность посвящена изучению особенностей раннего эмбриогенеза человека и млекопитающих. Одним из основных научных направлений профессора являлось изучение биоэтических проблем вспомогательных репродуктивных технологий человека, предложен термин «экологическая мать». Королёв автор и соавтор более 250 печатных работ, воспитал не одно поколение высококлассных учеников. В заключении сделан вывод о существенном вкладе в развитие научной школы эмбриологов.

Ключевые слова: В. А. Королёв, эмбриология, Крымская научная эмбриологическая школа.

V. A. KOROLEV (ON THE 89 BIRTHDAY OF BIRTHDAY)

Ageeva E. S., Zyablitskaya E. Y., Romashova M. F., Smirnova S. N., Zhukova A. A.,
Lyashchenko O. I., Barsukov N. P.

Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

The article is dedicated to the life and work of an outstanding scientist, embryologist, histologist, doctor of medical sciences, professor V.A. Korolyev (1931-2019). Most of the work of V.A. Korolyev is associated with the Crimean Medical University. V.A. Korolyev for many years worked as the head of the department and then as a professor at the Department of Biology of the Crimean State Medical Institute. His scientific activity is devoted to the study of the features of early embryogenesis of humans and mammals. One of the main scientific areas of the professor was the study of the bioethical problems of assisted reproductive technologies of man, the term "ecological mother" was proposed. Korolyev was author and co-author of more than 250 printed works, brought up more than one generation of high-class students. In conclusion, a conclusion was made about the significant contribution to the development of the scientific school of embryologists.

Key words: V. A. Korolev, embryology, Crimean embryology scientific school.

Можно писать днем
Можно писать ночью
Можно читать ночью
Можно читать днем
(не мудрствуя лукаво)

(В.А. Королёв «Время – Память, написано ночью»)

Виталий Александрович Королёв (1931-2019) – выдающийся биолог, гистолог, эмбриолог, профессор, доктор медицинских наук. 13 февраля 2020 года исполнилось бы 89 лет со дня рождения выдающегося ученого, эмбриолога, морфолога, профессора Королёва Виталия Александровича. Виталий Алек-



Виталий Александрович Королёв (1931-2019)

сандрович родился в Ленинграде в 1931 году. В 1956 году, после окончания Крымского государственного медицинского института он работал цеховым врачом в МСЧ Харцызского трубного завода. В 1959-м году Виталий Александрович поступил в аспирантуру на кафедру гистологии Крымского медицинского института. В это время крымские эмбриологи под руководством профессора Б.П. Хватова одними из первых проводили исследования по оплодотворению яйцеклеток человека *in vitro*.

Аспиранту Королёву В.А. было поручено изучить и проанализировать процессы, протекающие в яйцеводах животных и маточных трубах женщин при естественном оплодотворении. В ходе научных исследований впервые была выявлена функциональная специализация различных анатомических отделов яйцеводов животных в зависимости от физиологической направленности и показаны принципиальные отличия гистофизиологии маточных труб человека и яйцеводов животных, что позволило в будущем (в 2002 г.) профессору объяснить характер эволюционных преобразований репродуктивной функции человека.

Исследования, проводимые аспирантом В.А. Королёвым в ходе выполнения кандидатской диссертации [1], явились основополагающими в получении успешных результатов при оплодотворении яйцеклеток млекопитающих и человека вне организма, проводимом аспирантом Г.Н. Петровым. Только после добавления в среду, в которой осуществлялся этот процесс, содержимого маточной трубы, полученной на соответствующем этапе менструального цикла,

обеспечило благоприятные условия преодоления спермием естественного биологического барьера на пути в цитоплазму яйцеклетки [2]. В память об этом событии в 2019 году на главном корпусе медицинской академии им. С.И. Георгиевского была установлена мемориальная доска, на которой запечатлены имена ученых (в т.ч. и профессора В.А. Королёва), явившихся первопроходцами в осуществлении ЭКО.

В своей докторской диссертации Виталий Александрович продолжил изучать особенности раннего эмбриогенеза человека и млекопитающих [3]. Он провел сравнительный анализ яйцевых клеток млекопитающих и полученные данные представил в фундаментальном обзоре «Яйцевая клетка» (1978 г.). В это же время он изучал возможность биологических сигналов со стороны «свободного» зародыша до имплантации (1978 г.).

В течение продолжительного периода, с 1979 по 2000 годы, Виталий Александрович занимал должность заведующего кафедрой биологии Крымского государственного медицинского института. В этот период молодого профессора вводят в состав Центральной проблемной методической комиссии по биологии при Главном управлении учебных заведений министерства. Виталий Александрович много работал с коллегами, участвовал в выездных заседаниях комиссии на кафедрах биологии в медицинских институтах городов Кемерово, Астрахани, Витебска, Самарканда.



Рис. 1. Крымские морфологи (справа налево: В.А. Королёв, В.И. Зяблов, Н.П. Барсуков и А.И. Брусиловский) встречают московских коллег, прибывших в г. Симферополь на Всесоюзную конференцию по эмбриологии. В центре чл.-корр. АМН СССР, профессор О.В. Волкова (1983 г.)

Одним из научных направлений профессора было изучение биоэтических проблем вспомогательных репродуктивных технологий человека. Им был предложен термин «экологическая мать», как среда развития ребенка в пренатальный период вместо термина «суррогатная мать».



Рис. 2. Виталий Александрович за работой

В. А. Королев был автором и соавтором большого количества учебной литературы («Руководство к практическим занятиям по биологии для иностранных студентов медвузов УССР» (Киев, 1970 г.), «Лекції з медичної біології» (Київ, 1993)). По его инициативе и при непосредственном участии была создана первая учебная программа «Медична біологія» (Київ, 2000) в Украине. В 2007 году учебник «Медична біологія», соавтором которого являлся Королев В.А. был удостоен Государственной премии Украины.



Рис. 3. Виталий Александрович Королев автор учебника

С 2007 года Виталий Александрович возглавлял кафедру Прикладной экологии Таврического гуманитарно-экологического института и стремительно осваивал новую для себя специальность – «экологическую журналистику». В 2008 году им было издано учебное пособие «Экологическая журналистика».

Виталий Александрович был инициатором написания коллективом автором истории становления Крымской эмбриологической школы и редактором издания (2011), в котором были отмечены основные вехи развития, деятельности научной школы и ее вклад в коммуникабельные связи между учеными-морфологами некогда великой страны, а также в подготовку медицинских кадров за 70 предшествующих лет [4,5].

В 2012 году Виталий Александрович вернулся на кафедру биологии медицинской. В 2014 году им была завершена работа над созданием учебника «Биология» для студентов медицинских ВУЗов Российской Федерации [6].

Виталий Александрович обладал большим оптимизмом, его опыт, интуиция и активная жизненная позиция эрудированного человека сочетались с колоссальным и уникальным комплексом знаний, умением сочетать биологическое, социальное и духовное в оценке человека и общества.

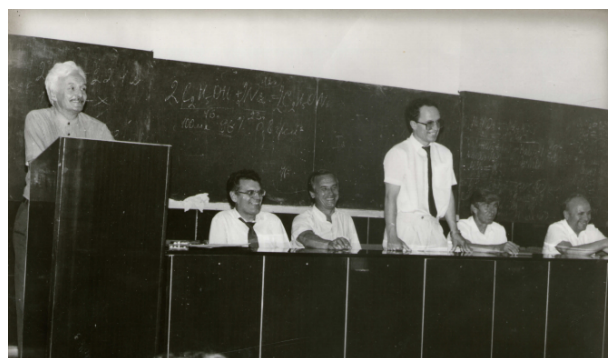


Рис. 4. Виталий Александрович Королев принимает участие в конференции.

Большой интерес представляет серия литературных работ профессора В.А. Королёва, о которых знают немногие: «Картины старого Симферополя», «Евреи», «Время-Память», опубликованных в крымских альманахах. Вот выдержка, очень к месту в юбилейной статье: «Время – инструмент Бога. Время одушевлено. Просто идет, бежит, иногда пролетает, бывает добрым и жестоким, созидательным и разрушительным. Все это мы часто наблюдаем, рассуждая о времени. Время среднего рода ОНО. Рядом ОН и ОНА, полюса жизни. Есть изречение: «Tempora mutarunt et nos mutarum in ilis», – времена меняются и меняют нас с собою». Это и о городе: «Старые симферопольцы уже не те и город уже не тот, что всего десятилетия назад». В эссе мастерски, захватывающе описаны реальные приключения мальчишки Вити Королева в треугольнике «с бермудской загадочностью»: православный храм, советский танк, царский

памятник – на улице Серова в сердце Симферополя. Рассказано как после долгих потемок оккупации с ее керосиновыми лампами, коптилками, фитильками был проведен свет. Всплывают и картинки безмятежной довоенной жизни, приключения-развлечения в единственном городском саду, что за нынешним кинотеатром Симферополь. «Время нельзя повернуть вспять, но на него можно обернуться. Тогда в критически важный жизненный момент увидишь главное и необходимое в пройденном пути» – цитата Виталия Александровича из философского эссе «Время-Память». В тяжелом опусе о судьбах еврейского народа и Гражданской войне – очень ярко отражена животная суть этого витка истории. Человек триедин – биологическая сущность уживается с социальной и духовной. Глубокое понимание этого отражали многие беседы Виталия Александровича с учениками.

Несмотря на внешнюю разноплановость, профессор В.А. Королёв внутренне оставался сосредоточенным морфологом. Около 10 лет он возглавлял один из самых авторитетных специализированных ученых советов по защите диссертаций морфологического профиля при Крымском государственном медицинском университете [7]. В последующие годы, являясь одним из ведущих членов совета, удивлял оригинальностью своих оценок и нестандартностью подходов при обсуждении диссертационных работ. Виталий Александрович был непревзойденным оппонентом и рецензентом, великолепным оратором, метким конструктивным критиком и советчиком для аспирантов, докторантов и соискателей. «Слово мудрости – ценнее золота». За советом и помощью в научной работе непрерывной вереницей шли к профессору молодые ученые. Для коллег профессор Королёв был и остался уважаемым Учителем, образцом, консультантом, источником мудрости и опыта [8-10].

Под руководством Виталия Александровича выполняли и защитили диссертации к.м.н. М.Ф.Ромашова, к.м.н. В.В. Бондаренко, к.м.н. В.И. Бондаренко, к.б.н. С.Н. Смирнова, д.м.н. Е.Ю. Зяблицкая (Бессалова).

Вот что вспоминает ученица В.А. Королёва Евгения Юрьевна Зяблицкая:

«От себя сейчас мне хотелось бы добавить то, что Виталий Александрович был невероятным авторитетом, обладал яркой профессорской харизмой и это очень способствовало успехам его учеников. Будто этот его талант «профессорства» был призван на тонком плане впечатывать знания и опыт, которыми он делился и мотивировал думать и расти тех, кто был рядом. Он воспитал в себе эти профессиональные ка-

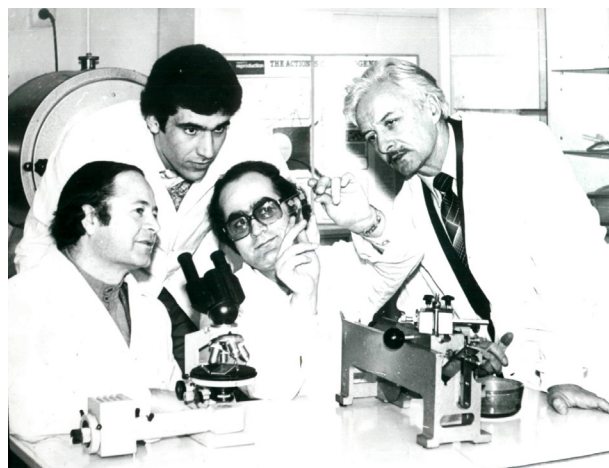


Рис. 5. Представители Крымской эмбриологической школы профессора В.А.Королёв (справа) и А.И.Брусиловский (слева) разбирают с аспирантами из Ливана технологические приёмы экстракорпорального оплодотворения. Снимок 70-х годов прошлого столетия.

чества и был им верен. Мне посчастливилось быть ученицей Виталия Александровича более 15 лет и уже в том его возрасте, когда человек очень опытен, может себе позволить большую смелость и независимость выбора и мнения, а значит искренность. В силу того, что Виталий Александрович в годы моей аспирантуры работал не в КГМУ, а преподавал экологические дисциплины в другом ВУЗе, мы часто виделись на «нейтральной» территории и беседовали о многом, касательно работы и жизни. Фактически историю нашей alma mater и историю довоенного и оккупированного Симферополя я лучше всего знаю по его рассказам. Контроль моей научной работы, сперва по выполнению кандидатской, а затем докторской диссертации, он часто объединял с походом в памятное место города и увлекательным рассказом на тему, которая была выбрана им на тот день не случайно, а имела смысл, осознаваемый мной уже по дороге домой. Виталий Александрович говорил, что любит число 13 и дату своего рождения. К огромной скорби, как раз в этот день мы его потеряли. Он звонил мне накануне, практически прощаясь. Как-то он сказал, что «в конце своего онтогенеза» считает, что прожил долгую, яркую и счастливую жизнь (он часто использовал такие «биологизмы» в описании жизни человека). Я ловлю себя на мысли, что оцениваю свои поступки его словами, представляю, как бы он язвительно шутил о некоторых событиях и с теплотой вспоминаю. Я искренне благодарна Виталию Александровичу за его мудрость и очень важным в преемственности и памяти считаю возможность этот свет передать нашим ученикам.»

За плечами ученого около 250 печатных работ, подготовленные научно-преподавательские кадры. Он был удостоен правительственными наградами и благодарностями высокого уровня. Работая по приглашению в разных вузах Симферополя, оставался всегда верен Alma mater и крымской эмбриологической школе, у истоков формирования которой стоял с коллегами-корифеями.

Как много знает, умеет и понимает тот, кто долгую жизнь наблюдает и анализирует! Виталий Александрович яркий, талантливый человек, поднявшийся шаг за шагом, виток за витком на вершину развития человеческой личности. Великий человек идет впереди своего времени.

Память – Время
(прочитано днем)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Виталий Александрович – один из основоположников современной науки эмбриологии. Работал, учил и создавал научное направление по оплодотворению яйцеклеток человека *in vitro*, имплантации, анализу процессов, протекающих в маточных трубах женщин при естественном оплодотворении. В будущем это позволило объяснить характер. В.А. Королёв внес существенный вклад в развитие научной школы эмбриологов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Королёв В.А. Гистофизиологические особенности слизистой оболочки маточных труб некоторых млекопитающих животных и человека. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Днепропетровск, 1965. 18 с.
2. Барсуков А.Н., Барсуков Н.П. Экстракорпоральное оплодотворение – экскурс в историю вопроса. Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: Тр. ГУ «Крымский гос. мед. ун-т им. С.И. Георгиевского». 2010;146(VI):7-11.
3. Королёв В.А. Материалы к морфофункциональной характеристике раннего эмбриогенеза плацентарных млекопитающих. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Симферополь, 1976. 29 с.
4. Крымская эмбриологическая школа. 70 лет / Под ред. профессора В.А. Королёва. Симферополь, 2011. 132 с.: илл.
5. Морфологическая научная школа. Под ред. В. С. Пикалюк, Симферополь 2017 Симферополь ИТ «АРИАЛ» 2017. 40 с.
6. Королёв В.А., Кутя С.А., Сатаева Т.П. Биология: Учебник для вузов [Электронный ресурс], 2015. 470 с.

7. Королёв В. А., Ромашова М. Р., Тарасюк Ю. А. Этапы столетия крымской морфологии. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2018;8(2):64-68.

8. Брусиловский А.И., Барсуков Н.П. Виталий Александрович Королёв (к 80-летию со дня рождения). Морфология; 2011;4: 88-89.

9. Бессалова Е.Ю., Барсуков Н.П., Ромашова М.Ф. Виталий Александрович Королёв (к 85-летию со дня рождения). Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2016;6(1): 45-47.

10. Пикалюк В.С., Бессалова Е.Ю. Профессор Королёв Виталий Александрович (к 80-летию со дня рождения). Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2011;10(2).

REFERENCES

1. Korolev V.A. Histophysiological features of the mucous membrane of the fallopian tubes of some mammals of animals and humans. Abstract. dis. ... cand. med. sciences. – Dnepropetrovsk, 1965:18. (In Russ)
2. Barsukov A.N., Barsukov N.P. In vitro fertilization – an excursion into the history of the issue. Problems, achievements and prospects for the development of biomedical sciences and practical health care: Tr. State institution «Crimean state. med. un-t after. S.I. St. George». 2010; 146 (VI): 7-11. (In Russ)
3. Korolev V.A. Materials on the morphological and functional characteristics of the early embryogenesis of placental mammals. Abstract. dis. ... doctor. med. sciences. – Simferopol, 1976. (In Russ)
4. Crimean embryological school. 70 years. Under. ed. professors V.A. Korolev. Simferopol, 2011:132. (In Russ)
5. Morphological scientific school. Ed. V. S. Pikalyuk, 2017. Simferopol IT «ARIAL» 2017;40. (In Russ)
6. Korolev V.A., Kutya S.A., Sataeva T.P. Biology: Textbook for universities [Electronic resource], 2015; 470. (In Russ)
7. Korolev V. A., Romashova M. R., Tarasyuk Yu. A. Stages of the century of Crimean morphology. Crimean journal of experimental and clinical medicine. 2018;8 (2):64-68. (In Russ)
8. Brusilovsky A.I., Barsukov N.P. Vitaly Alexandrovich Korolev (on the occasion of his 80th birthday). Morphology; 2011; 4: 88-89. (In Russ)
9. Bessalova E.Yu., Barsukov N.P., Romashova M.F. Vitaly Alexandrovich Korolev (on the occasion of his 85th birthday). Crimean journal of experimental and clinical medicine. 2016; 6 (1): 45-47. (In Russ)
10. Pikalyuk V.S., Bessalova E.Yu. Professor Korolev Vitaliy Aleksandrovich (on the occasion of his 80th birthday anniversary). Clinical anatomy ma operative surgery. 2011: 10 (2). (In Russ)

УДК: 611:61 (09)

DOI : 10.37279/2224-6444-2020-10-1-52-54

НИКОЛАС ТУЛЬП (1593-1674) И ПЕРВОЕ ОПИСАНИЕ SPINA BIFIDAКутя С. А.¹, Николаева Н. Г.^{2,3}, Еремин А. В.¹, Шаймарданова Л. Р.¹¹Кафедра нормальной анатомии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия² ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», 420008, ул. Кремлевская, д. 35, Казань, Россия³ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», 420012, ул. Бутлерова, д.49, Казань, Россия**Для корреспонденции:** Кутя Сергей Анатольевич – д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой нормальной анатомии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»; e-mail: sergei_kutya@mail.ru**For correspondence:** Sergey A. Kutia, MD, professor, Head of Normal Anatomy Department, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: sergei_kutya@mail.ru**Information about authors:**Kutia S. A., <http://orcid.org/0000-0002-1145-4644>Nikolaeva N. G., <http://orcid.org/0000-0002-4242-9230>Yeryomin A. V., <https://orcid.org/0000-0003-3009-117X>Shaymardanova L. R., <http://orcid.org/0000-0003-3154-3203>**РЕЗЮМЕ**

В статье приводится перевод на русский язык первого в истории описания spina bifida, содержащегося в сочинении нидерландского врача и анатома Николааса Тульпа (1593-1674) «Observationum medicarum» (1641). Приведена краткая биографическая справка и описан его вклад в медицину.

Ключевые слова: история медицины, анатомия, дефекты развития нервной трубки, spina bifida, Николас Тульп

NICOLAS TULP (1593-1674) AND FIRST DESCRIPTION OF SPINA BIFIDAKutia S. A.¹, Nikolaeva N. G.^{2,3}, Yeryomin A. V.¹, Shaymardanova L. R.¹¹Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia²Kazan Federal University, Kazan, Russia³Kazan State Medical University, Kazan, Russia**SUMMARY**

Article provides Russian translation of the first description of spina bifida found in work of Dutch physician and anatomist Nicolas Tulp (1593-1674). Brief biographical sketch is given and his contribution to medicine is described.

Key words: history of medicine, anatomy, neural tube defects, spina bifida, Nicolas Tulp

Spina bifida – дефект развития нервной трубки, заключающийся в несращении дорсальных костных элементов позвоночного столба. Частота встречаемости данного порока развития составляет в среднем 0,5-2,0 на 1000 новорожденных [1]. И хотя о существовании этой мальформации известно со времен Гиппократа, ее первое подробное описание, первое изображение и первое употребление самого термина «spina bifida» обнаруживается в труде «Observationum medicarum libri tres» («Медицинские наблюдения в трех книгах») (рис. 1), увидевшем свет в 1641 году. Не так давно исполнилось 345 лет со дня смерти его автора нидерландского врача и анатома Николааса Тульпа (1593-1674).

В главах XXIX и XXX приводит несколько случаев данной патологии из своей практики [2] (перевод с латинского языка Николаевой Н.Г.):

«Одна беднячка, будучи на седьмом месяце беременности, упала навзничь и ударилась поясницей, однако на коже не осталось видимых следов. А появившийся на свет ребенок имел заметную опухоль в поясничной области. И когда



Рис. 1. Титульная страница труда Н. Тульпа «Observationum medicarum libri tres» (1641).

опухоль вскрыли, из нее стремительно вытекла вода, и с ней не менее стремительно сама жизнь. Когда мы убрали опухоль, то увидели позвонки хребта, сильно поврежденные и вперемешку отделенные друг от друга, а также нервы спинного мозга, столь запутанным образом проходящие сквозь опухоль, что, куда бы ты ни приставил скальпель, везде была выраженная опасность для жизни. Если только, хирург, ты страшишься несчастья, берегись небрежно вскрыть когда-либо [такую опухоль], что очень легко убьет человека.

Вскоре после этого нам представилось наблюдать очень похожую опухоль, разрушенную в процессе родов, что также окончилось несчастным образом: как из-за гангрены, тотчас охватившей поврежденные края разрушенной опухоли, так и из-за обнаженных нервов, всюду пронизывающих опухоль – окружающий воздух изменил их настолько, что невозможно было продлить жизнь ребенка больше, чем на три дня...

Добавлю к двум примерам и третий, но более тщательно выверенный и обдуманый с точки зрения анатомии. Очевидно, что реповидная опухоль в том же месте у плода образовалась в утробе, из-за репы, во время беременности матери беспечно использованной для избавления [от плода]: там, где слабоумная женщина ударила себя по пояснице и повредила до такой степени нежное тельце своего плода, что вследствие этого на пояснице у него образовалась заметная реповидная опухоль, в основании которой тонкая ножка. Хирург убирает ее следующим образом: стянув опухоль по ножке тугой нитью, отсекает скальпелем отмершую опухоль. Однако, прежде чем все закончилось, ребенок уже умер.

После этого труп был исследован анатомически: мы увидели совершенно разодранный спинной мозг и отростки нервов, разбросанные по опухоли в разном направлении так, что рука врача не знала еще такого, и их разрастание, от которого зависела жизнь больного. В силу серьезности такого положения хирурги должны удерживаться [от вмешательства]. Сколько раз выявлялась схожая опухоль? Мы сталкивались с ней уже шесть раз.

Этот поврежденный позвоночник был разделен на две равные части: от последнего грудного позвонка до боков безымянной кости. Зияющую щель покрывает брюшина, по ее перепонкам разбросаны многочисленные нервы, следующие не по своему пути. Насколько внимательно я изучил вид расщепленного позвоночника, в высшей степени уродливый, настолько тщательно я провел вскрытие, чтобы хирурги [впредь] не удаляли опухоль, но неукоснительно избегали неудачи, неизбежно их ожидающей».

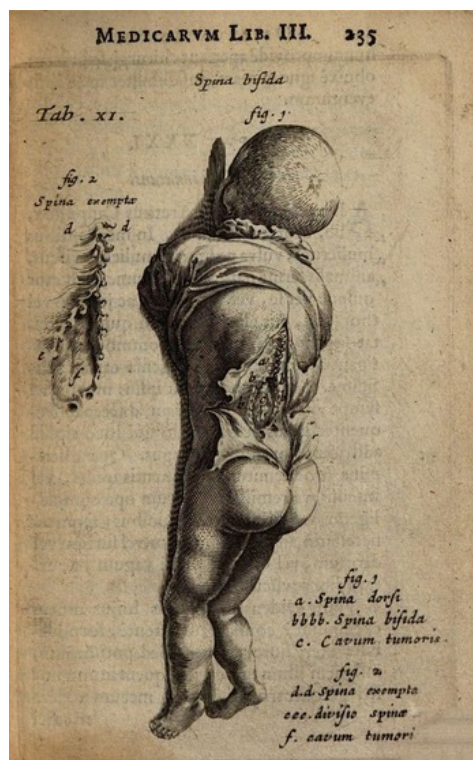


Рис. 2. Таблица XI из «Observationum medicarum libri tres» с изображением spina bifida.



Рис. 3. Николас Тульп. Портрет работы Н.Э. Пикеноя (1633, Амстердам, Стеделек)

Здесь же были приведены и иллюстрации (рис. 2), обнаруженной Тульпом патологии.

Николас Тульп (рис. 3) изучал медицину в университете города Лейден под руководством Ренье де Бондта, а также Питера Паува, прославившегося созданием второго в мире анатомии-

ческого театра (в 1597 году) [3]. После защиты в 1614 году диссертации «De cholera humida» вернулся в Амстердам, где и практиковал на протяжении сорока лет, совмещая, начиная с 1622 года, врачебную деятельность с административной (Тульп восемь раз занимал должность городского казначея и четырежды – бургомистра (мэра) Амстердама). В 1628-1652 годах Тульп, исполняя обязанности президента городской гильдии хирургов, проводил публичные вскрытия, во время одного из которых он и запечатлен на групповом портрете кисти Рембрандта «Урок анатомии доктора Тульпа» (1632, Гаага, Маурицхейс).

Тульп внес значительный вклад в медицину в целом и в неврологию в частности. Он является автором первой в Нидерландах фармакопеи, им впервые был описан эффект плацебо, а также многие патологические состояния: мигрень, паралич правой половины тела после левостороннего повреждения головного мозга, гидроцефалия, гидрофобия, болезнь бери-бери, дифиллоботриоз и др. [4; 5; 6]. В анатомии Тульп известен первым подробнейшим описанием строения и функционирования илеоцекального клапана [7], что дало основание именовать эту структуру «заслонкой Тульпа». Кроме того, именно с легкой руки «Везалия Амстердама», как называли его современники, крылатое выражение «Aliis inserviando consumidor» («Светя другим, сгораю сам») стало девизом медицины, а ее символом – горящая свеча [8; 9; 10].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Талабаев М.В., Ставбуник С.В., Венегас К., Талабаева М.М. «Открытый» спинальный дизрафизм: современное состояние проблемы. Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. 2016;31(3):434-442.
2. Tulp N. Observationum medicarum libri tres. Amstelredami: Ludovicum Elzevirium; 1641.
3. Kutia S.A., Shaymardanova L.R. Pieter Pauw (1564-1617). Russian open medical journal. 2017;6(3):e0309. doi:10.15275/rusomj.2017.0309
4. Kutia S.A., Shaymardanova L.R., Abdullaeva V.D., Smirnova S.N. In honor of Dr. Nikolaes Tulp, "I consume myself serving others". New Armenian medical journal. 2018;12(3):7-11.
5. Mellick S.A. Dr. Nicolaes Tulp of Amsterdam, 1593-1674: anatomist and doctor of medicine. ANZ J Surg. 2007;77(12):1102-1109. doi:10.1111/j.1445-2197.2007.04328.x
6. Simpson D. Nicolaes Tulp and the golden age of the Dutch republic. ANZ J Surg. 2007;77(12):1095-1101. doi:10.1111/j.1445-2197.2007.04327.x
7. Кутя С.А., Николаева Н.Г., Мороз Г.А., Пикалюк В.С., Полищук Е.А. Описание илеоцекального клапана Николасом Тульпом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;153(5):150-153.
8. Afek A., Friedman T., Kugel C., Barshack I., Lurie D.J. Dr. Tulp's Anatomy Lesson by Rembrandt: the third day hypothesis. Israel Medical Association Journal. 2009;11(7):389-392.
9. Goldwyn R. M. Nicolaas Tulp (1593-1674). Medical History. 1961;5(3):270-276. doi:10.1017/s0025727300026405
10. Plessis J. Doctor Tulp, I presume? Surgical and Radiologic Anatomy. 1992;14(1):1-4. doi:10.1007/bf01628034

REFERENCES

1. Talabaev M.V., Stavbunik S.V., Venegas K., Talabaeva M.M. Spina bifida aperta: modern state of the problem. Neurology and neurosurgery. Eastern Europe. 2016;31(3):434-442. (In Russ.).
2. Tulp N. Observationum medicarum libri tres. Amstelredami: Ludovicum Elzevirium; 1641.
3. Kutia S.A., Shaymardanova L.R. Pieter Pauw (1564-1617). Russian open medical journal. 2017;6(3):e0309. doi:10.15275/rusomj.2017.0309
4. Kutia S.A., Shaymardanova L.R., Abdullaeva V.D., Smirnova S.N. In honor of Dr. Nikolaes Tulp, "I consume myself serving others". New Armenian medical journal. 2018;12(3):7-11.
5. Mellick S.A. Dr. Nicolaes Tulp of Amsterdam, 1593-1674: anatomist and doctor of medicine. ANZ Journal of Surgery. 2007;77(12):1102-1109. doi:10.1111/j.1445-2197.2007.04328.x
6. Simpson D. Nicolaes Tulp and the golden age of the Dutch republic. ANZ Journal of Surgery. 2007;77(12):1095-1101. doi:10.1111/j.1445-2197.2007.04327.x
7. Kutia S.A., Nikolaeva N.G., Moroz G.A., Pikaliuk V.S., Polishchuk E.A. Nicolas Tulp's description of the ileocecal valve. Experimental and clinical gastroenterology. 2018;153(5):150-153. (In Russ.).
8. Afek A., Friedman T., Kugel C., Barshack I., Lurie D.J. Dr. Tulp's Anatomy Lesson by Rembrandt: the third day hypothesis. Israel Medical Association Journal. 2009;11(7):389-392.
9. Goldwyn R. M. Nicolaas Tulp (1593-1674). Medical History. 1961;5(3):270-276. doi:10.1017/s0025727300026405
10. Plessis J. Doctor Tulp, I presume? Surgical and Radiologic Anatomy. 1992;14(1):1-4. doi:10.1007/bf01628034

МИРАБЕГРОН. СОВРЕМЕННОЕ ПОЛОЖЕНИЕ ПРЕПАРАТА И ЕГО ВОЗМОЖНОСТИ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНОГО БЕТА-3 АДРЕНОМИМЕТИКА ПРОТИВ ОЖИРЕНИЯ

Дмитриевская М. И., Балицкий С. Е., Баландина А. Г., Глазков И. С.

Кафедра фармакологии, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Дмитриевская Мария Игоревна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: m.dmitrievskaya@mail.ru

For correspondence: Dmitrievskaya Mariya Igorevna, PhD, associate professor of the Department of Pharmacology of Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: m.dmitrievskaya@mail.ru

Information about authors:

Dmitrievskaya M. I., <https://orcid.org/0000-0001-5722-1726>

Balytskyi S. E., <https://orcid.org/0000-0002-8415-3228>

Balandina A. G., <https://orcid.org/0000-0002-8040-240X>

Glazkov I. S., <https://orcid.org/0000-0003-4635-910X>

РЕЗЮМЕ

Ожирение - это самое часто встречаемое хроническое заболевание на сегодняшний день и возникает оно на фоне энергетического дисбаланса в сторону анаболизма. Поскольку адекватной медикаментозной терапии ожирения на данный момент нет, исследования и введение новых веществ, активирующих бета-3 адренорецепторы, является перспективной задачей фармакологии. Одним из таких веществ оказался мирабегрон известный как препарат для лечения гиперактивности мочевого пузыря. Его стимулирующее влияние на бурю и бежевую жировую ткань способствовало усилению окисления жирных кислот и выделения энергии, с уменьшением жировой массы. Однако из-за побочного влияния на сердечно-сосудистую систему и длительного курса терапии до клинически значимого результата, мирабегрон на данный момент не используется как средство против ожирения, при этом, разрабатываются другие бета-3 адrenomиметики, которые в будущем должны будут сгладить недостатки мирабегрона.

Ключевые слова: ожирение; бета-3 адренорецептор, гиперактивность мочевого пузыря; мирабегрон.

MIRABEGRON. CURRENT STATUS OF THE DRUG AND THE POSSIBILITIES AS A POTENTIAL BETA3-ADRENERGIC AGONIST AGAINST OBESITY

Dmitrievskaya M. I., Balytskyi S. E., Balandina A. G., Glazkov I. S.

Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

Obesity is the most widespread chronic disease today; it occurs when the process of consumption exceeds energy expenditure processes. Since adequate drug treatment for obesity at the moment isn't found, research and introduction of new substances that activate β 3-AR, is a promising pharmacological objective. One such drug became mirabegron known as a drug for the treatment of OAB. It's stimulating effect on the brown and beige adipose tissue contribute to enhancing fatty acid oxidation and the release of energy, with a decrease in fat mass. However, because of side effects on the cardiovascular system, and a long course of therapy to a clinically significant result, mirabegron is not currently used as a remedy for obesity, but others β 3-adrenergic agonists will be designed in the future and they will smooth disadvantages of mirabegron.

Key words: obesity; beta 3-adrenergic receptor; overactive bladder; mirabegron

По определению всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ожирение - это ненормальное или чрезмерное скопление жира, которое может негативно повлиять на здоровье [1]. Ожирение является наиболее часто встречаемым хроническим заболеванием на сегодняшний день. В 1997 году ВОЗ объявила это заболевание мировой эпидемией, и за все это время проблема только ухудшилась. По оценкам ВОЗ на 2008 год 1.4 миллиарда человек старше 20 лет имели избыточный вес, из них у 200 мил-

лионов мужчин и 300 миллионов женщин было выявлено ожирение. К 2012 году эти цифры возросли до 1.7 миллиардов, при этом лидирующей страной оставалась Америка, где 34% населения имеют лишний вес, а 27% страдают ожирением. В России же с проблемой лишнего веса столкнулись свыше 30% трудоспособного населения, и 25% страдают от ожирения [2].

Ожирение возникает на фоне энергетического дисбаланса, со значительным сдвигом в сторону анаболизма. На практике это выгля-

дит как пассивный образ жизни и чрезмерное потребление продуктов, стимулирующих рост жировой ткани, таких как: различные масла и жиры, продукты с высоким содержанием крахмала, бакалея, алкогольные напитки, а в частности пиво. Одной из привлекательных новых целей для лечения ожирения является активация бурой жировой ткани (БЖТ), которая, как недавно обнаружили, функционирует не только у детей, но и у взрослых [3]. БЖТ у взрослых людей присутствует в небольших количествах в области шеи, межлопаточной и периренальной областей. Во время холода происходит активация симпатической нервной системы, что ведет к выбросу норадреналина, который активирует термогенез в БЖТ вследствие увеличения потребления депонированных жирных кислот. В дополнение к улучшению энергетического баланса, модели на грызунах показали, что периодическая стимуляция БЖТ приводит к увеличению толерантности к глюкозе и высвобождению адипокинов, которые ускоряют метаболизм [4].

Не так давно был открыт бета-3 адренергический рецептор (β_3 -АР), который экспрессируется у людей на поверхности мембран клеток бурой и бежевой жировой ткани, мочевого пузыря и некоторых других тканей. Локализация рецептора на жировых тканях делает β_3 -адреномиметики, новой ветвью в лечении ожирения [5]. Предшествующие клинические испытания с представителем этого класса, таким как BRL 35135, который был первым в своем роде агонистом β_3 -АР, продемонстрировали улучшение утилизации глюкозы, снижение уровня триглицеридов в плазме и увеличение скорости метаболизма. Тем не менее, ни BRL 35135, ни другие из этих препаратов в конечном итоге не получили одобрения регулирующих органов для лечения ожирения или метаболических заболеваний. Причины такого отсутствия успеха объясняются множеством факторов, в том числе низкой пероральной биодоступностью и значительной перекрестной реактивностью с другими типами β -адренергических рецепторов, которые вызывали нежелательные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы [6]. Однако, недавно открытый и прошедший 3 этапа испытаний бета-3 адреномиметик (β_3 -АМ) мирабегрон, был выпущен на рынок и используется, как средство при гиперактивности мочевого пузыря (ГМП) [7]. Его эффективность подтверждают клинические испытания. Рандомизированное двойное слепое параллельное групповое исследование продолжительностью 1 год с участием 2444 пациентов было проведено группой ученых совместно с Vojtech Hainer. Целью исследования была оценка безопасности,

переносимости и эффективности мирабегрона в дозе 50 мг/сут и 100 мг/сут по сравнению с широко используемым антимускариновым препаратом толтероидом [8]. Как для мирабегрона, так и для толтероидина сообщалось о сходном снижении частоты мочеиспусканий, эпизодов недержания мочи и среднего объема мочеиспускания. Частота побочных явлений (гипертония, головная боль, назофарингит и инфекции мочевыводящих путей) в течение 12 месяцев была одинаковой в группах, получавших мирабегрон и толтероидин. Однако, сухость во рту наблюдалась чаще в ответ на лечение толтероидом (8,6%), чем мирабегроном (2,8% в дозе 50 мг/сут, 2,3% - 100 мг/сут). Незначительное увеличение частоты пульса, наблюдавшееся после лечения мирабегроном (+0,9 уд / мин; +0,4 уд / мин), было ниже, чем после лечения толтероидом (+1,5 уд / мин; +1,9 уд / мин). Частота встречаемости тахикардии также была ниже у пациентов, получавших мирабегрон (3,9%), чем в группе толтероидина (6,0%) [9]. Проводимые на кроликах эксперименты с использованием мирабегрона показали, что расслабление уретры опосредуется блокадой альфа-1 адренорецепторов, а активация β_3 -АР восстанавливает редокс-баланс, улучшает функцию эндотелия и, таким образом, оказывает защитный сосудистый эффект [10]. Но, несмотря на положительные результаты клинических исследований мирабегрона, как препарата выбора при ГМП, появились идеи по его применению при других патологиях [11]. Так в 2015 году группой ученых во главе с Суресс А. М. была определена способность мирабегрона стимулировать БЖТ человека в эксперименте с плацебо. Мирабегрон приводил к повышению метаболической активности БЖТ, измеряемой по 18-фтордезоксиглюкозе с использованием позитронно-эмиссионной томографии в сочетании с компьютерной томографией у всей группы исследуемых (двенадцати здоровых мужчин ($p = 0,001$)), и это увеличивало скорость метаболизма в покое на 203 ± 40 ккал / день. Также показатели коррелировали с изменением количества препарата [12]. Позже, в 2019 году, было проведено исследование на самцах мышей C57BL / 6J. Помимо определения влияния мирабегрона на БЖТ, так же рассматривалось его взаимодействие с клетками $3T_3-L_1$ [13]. Экспрессию генов, отвечающих за бурый жир, исследователи измеряли с помощью количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени. Во время эксперимента мышей из двух групп кормили рационом с высоким содержанием жиров в течение 10 недель, а подопытной группе, помимо диеты, давали мирабегрон (2 мг/кг массы тела) с 7 по

10 недели. Как в коричневых преадипоцитах, так и в клетках 3T3-L1, мирабегрон стимулировал термогенез путем лизиса жирных кислот. У группы мышей, которая получала препарат, наблюдалось значительное снижение массы тела за счет уменьшения жировой ткани, в отличие от группы с плацебо. Такой вывод был сделан из-за уменьшения размеров липидных капель в бурых адипоцитах, и увеличение экспрессии генов UCP1 (в 14 раз), сравнительно с группой мышей на диете без препарата [14]. Так же было выявлено, что по сравнению с другими локализациями, увеличение БЖТ отмечалось больше в паховой области мышей. Кроме того, мирабегрон нормализовал толерантность организма мышей к инсулину, что благоприятно повлияло на поглощение всеми клетками глюкозы и играет важную роль при сахарном диабете [15].

Таким образом, на сегодняшний день ожирение является одной из самых актуальных проблем медицины, а быстро действующих консервативных методов его лечения до сих пор не найдено. На примере мирабегрона было доказано влияние β 3-АМ на жировую ткань, поэтому изучение β 3-АР и создание препаратов, влияющих на бурую и бежевую жировую ткань, является перспективной задачей фармакологии в терапии ожирения и лишнего веса.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva; 2000. Available at: https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/ Accessed February 25, 2020.
2. Разина А. О., Ачкасов Е. Е., Руненко С. Д. Ожирение: современный взгляд на проблему. Ожирение и метаболизм. 2016;13(1):3-8. doi: 10.14341/ОМЕТ201613-8.
3. Медведев Л. Н., Елсукова Е. И. Бурая жировая ткань человека. Успехи физиологических наук. 2002;33(2):17-29.
4. Hondares E. Thermogenic activation induces FGF21 expression and release in brown adipose tissue. *Journal of Biological Chemistry*. 2011;286(15):12983-12990.
5. Emorine L. Molecular characterization of the human beta 3-adrenergic receptor. *Science*. 1989;245(4922):1118-1121. doi: 10.1126/science.257046.
6. Cawthorne M. A. BRL 35135, a potent and selective atypical β -adrenoceptor agonist. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1992;55(1):252-257. doi: 10.1093/ajcn/55.1.252s.

7. Chapple C. 774 dose-ranging study of once-daily mirabegron (ym178), a novel selective β 3-adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder (oab). *European Urology Supplements*. 2010;9(2):249. doi: 10.1016/S1569-9056(10)60758-0.

8. Саяпова Д. Р., Ситдыкова М.Э. Эффективность толперодина в лечении больных гиперактивным мочевым пузырем. *Урология*, 2013;6:32-35.

9. Malik M., van Gelderen E.M., Lee J.H. Proarrhythmic safety of repeat doses of mirabegron in healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-, and active-controlled thorough QT study. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92:696-706. doi: 10.1038/clpt.2012.181.

10. Hainer V. Beta3-adrenoreceptor agonist mirabegron—a potential antiobesity drug?. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2016;17:2125-2127. doi: 10.1080/14656566.2016.1233177

11. Nomiya M., Yamaguchi O.A. quantitative analysis of mRNA expression of α 1 and β -adrenoceptor subtypes and their functional roles in human normal and obstructed bladders. *The Journal of urology*. 2003;170(2):649-653. doi: 10.1097/01.ju.0000067621.62736.7c

12. Cypess A. M. Activation of human brown adipose tissue by a β 3-adrenergic receptor agonist. *Cell metabolism*. 2015;21(1):33-38. doi: 10.1016/j.cmet.2014.12.009

13. Фахури Х. Фенилмасляная кислота усиливает потребление глюкозы адипоцитами 3T3-L1. *Цитология*. 2017;59(10):696-704.

14. Ruan X. Apolipoprotein AI possesses an antiobesity effect associated with increase of energy expenditure and upregulation of UCP1 in brown fat. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2011;15(4):763-772. doi: 10.1111/j.1582-4934.2010.01045.x

15. Hao L. Beneficial metabolic effects of mirabegron in vitro and in high-fat diet-induced obese mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2019;369(3):419-427. doi: 10.1124/jpet.118.255778

REFERENCES

1. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva; 2000. Available at: https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/ Accessed February 25, 2020.
2. Razina A, Achkasov E, Runenko S. Obesity: a modern view at the problem. *Obesity and metabolism*. 2016;13(1):3-8. (In Russ) DOI: 10.14341/ОМЕТ201613-8.
3. Medvedev L, Elsukova E. Brown adipose tissue of a human. *Advances in Physiological Sciences* 2002;33(2):17-29. (In Russ)
4. Hondares E. Thermogenic activation induces FGF21 expression and release in brown adipose tissue. *Journal of Biological Chemistry*. 2011;286(15): 12983-12990.

5. Emorine L. Molecular characterization of the human beta 3-adrenergic receptor. *Science*. 1989;245(4922):1118-1121. DOI: 10.1126/science.257046.
6. Cawthorne M. BRL 35135, a potent and selective atypical β -adrenoceptor agonist. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1992;55(1):252-257. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/55.1.252s>.
7. Chapple C. 774 dose-ranging study of once-daily mirabegron (ym178), a novel selective β 3-adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder (oab). *European Urology Supplements*. 2010;9(2):249. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1569-9056\(10\)60758-0](https://doi.org/10.1016/S1569-9056(10)60758-0).
8. Sayapova D, Sitdykova M. The effectiveness of tolterodine in the treatment of patients with overactive bladder. *Urology*. 2013;6:32-35. (In Russ)
9. Malik M., van Gelderen E.M., Lee J.H. Proarrhythmic safety of repeat doses of mirabegron in healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-, and active-controlled thorough QT study. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92:696–706. doi: 10.1038/clpt.2012.181.
10. Hainer V. Beta3-adrenoreceptor agonist mirabegron – a potential antiobesity drug?. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2016;17:2125-2127. doi: 10.1080/14656566.2016.1233177
11. Nomiya M., Yamaguchi O.A. Quantitative analysis of mRNA expression of α 1 and β -adrenoceptor subtypes and their functional roles in human normal and obstructed bladders. *The Journal of urology*. 2003;170(2):649-653. doi: 10.1097/01.ju.0000067621.62736.7c
12. Cypess A. M. Activation of human brown adipose tissue by a β 3-adrenergic receptor agonist. *Cell metabolism*. 2015;21(1):33-38. doi: 10.1016/j.cmet.2014.12.009
13. Fahury H. Fenilmaslyanaya kislota usilivaet potreblenie glyukozyi adipotsitami 3T3-L1. *Tsitologiya*. 2017;59(10):696-704. (In Russ)
14. Ruan X. Apolipoprotein AI possesses an antiobesity effect associated with increase of energy expenditure and upregulation of UCP1 in brown fat. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2011;15(4):763-772. doi: 10.1111/j.1582-4934.2010.01045.x
15. Hao L. Beneficial metabolic effects of mirabegron in vitro and in high-fat diet-induced obese mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2019;369(3):419-427. doi: 10.1124/jpet.118.255778

УДК: 615.065

DOI : 10.37279/2224-6444-2020-10-1-59-69

ОБЗОР БЕЗОПАСНОСТИ АТОРВАСТАТИНА: СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ**Матвеев А. В.^{1,2}, Крашенинников А. Е.¹, Егорова Е. А.², Дормидор А. Г.³, Ильясова З. Р.²**¹Автономная некоммерческая организация «Национальный научный центр Фармаконадзора», 127051, Малая Сухаревская площадь, д.2, корп.2, Москва, Россия²Кафедра внутренней медицины №1 с курсом клинической фармакологии, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия³Центр патологии органов кровообращения, 129110, Банный переулочок, д.2, стр.2, г. Москва, Россия**Для корреспонденции:** Егорова Елена Александровна, к.фарм.н., доцент кафедры внутренней медицины №1 с курсом клинической фармакологии, Медицинская академия им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: elena212007@rambler.ru**For correspondence:** Egorova Elena Alexandrovna, PhD, associate professor of the Department of Internal Medicine No.1 with the course of Clinical Pharmacology, Medical Academy named after. S.I. Georgievsky of Vernadskiy CFU, e-mail: elena212007@rambler.ru.**Information about authors:****Matveev A. V.**, <https://orcid.org/0000-0002-6636-3950>**Krashenninikov A. E.**, <https://orcid.org/0000-0002-7791-6071>**Egorova E. A.**, <https://orcid.org/0000-0003-4012-2523>**Dormidor A. G.**, <https://orcid.org/0000-0002-3763-2680>**Il'jasova Z. R.**, <https://orcid.org/0000-0003-2693-797X>**РЕЗЮМЕ**

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из основных причин смерти во всем мире. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в 2016 году от ССЗ умерло 17,9 миллиона человек, что составило 31% всех случаев смерти в мире. Дислипидемия является одним из основных факторов риска возникновения атеросклероза, асимптомной и манифестной ишемической болезни сердца (ИБС), нарушений мозгового кровообращения, а также внезапной смерти. Результаты многоцентровых клинических исследований (КИ), проведенных в Российской Федерации и за рубежом, убедительно демонстрируют, что одним из принципиальных методов первичной и вторичной профилактики ССЗ, а также снижения риска развития осложнений у пациентов высокого и очень высокого рисков является применение гиполипидемических средств группы ингибиторов ГМК-КоА редуктазы (статинов). В статье представлены результаты ретроспективного анализа баз данных доказательной медицины, затрагивающие вопросы безопасности применения аторвастатина, как одного из наиболее эффективных препаратов группы статинов. Особое внимание уделено изучению механизмов развития инсулинорезистентности, гепатотоксичности и статин-индуцированного поражения мышечной ткани.

Ключевые слова: аторвастатин, статины, нежелательные реакции, безопасность, рабдомиолиз, инсулинорезистентность.

SAFETY REVIEW OF ATORVASTATIN: RECENT WORLD DATA**Matveev A. V.^{1,2}, Krashenninikov A. E.¹, Egorova E. A.², Dormidor A. G.³, Il'jasova Z. R.²**¹Autonomous nonprofit organisation "National Pharmacovigilance Research Center", Moscow, Russia²Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadskiy CFU, Simferopol, Russia³Center of Blood Circulation Pathology, Moscow, Russia**SUMMARY**

Cardiovascular disease (CVD) is one of the leading causes of death worldwide. According to the World Health Organization, in 2016 about 17.9 million people died from CVD, and this accounted for 31% of all deaths in the world. Dyslipidemia is one of the main risk factors of atherosclerosis, asymptomatic and acute ischemic heart disease (IHD), cerebrovascular accidents, and sudden cardiac death. The results of multicenter clinical trials (RCT) conducted in the Russian Federation and abroad have demonstrated that one of the effective methods of primary and secondary prevention of CVD, as well as reducing the risk of complications in the high and very high-risk patients, is the use of lipid-lowering drugs belonging to HMG-CoA reductase inhibitors (statins). The article presents the results of an analysis of publications describing the safety of Atorvastatin, recognized as one of the most effective drugs in the group. Particular attention is paid to the mechanisms of insulin resistance, hepatotoxicity and statin-induced myopathies.

Key words: atorvastatin, adverse reactions, safety, rhabdomyolysis, insulin resistance.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из основных причин смерти во всем мире. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в 2016 году от ССЗ умерло

17,9 миллиона человек, что составило 31% всех случаев смерти в мире [1]. Это в полной мере относится и к Российской Федерации - доля болезни системы кровообращения в общей структуре смертности в Российской Федерации составляет более 56% [2]. В 2015 г. в России более 12 тыс. человеко-лет (в расчете на 100 тыс. человек) было потеряно в результате преждевременной смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, что в абсолютном выражении составило более 18 млн человеко-лет, или более 40% всех потерь от преждевременных смертей [3].

Снижение риска развития таких заболеваний должно быть напрямую связано с воздействием на модифицируемые факторы риска, важнейшими из которых являются гиперлипидемия, гиподинамия, курение и употребление алкоголя [4]. Дислипидемия является одним из основных факторов риска возникновения атеросклероза, асимптомной и манифестной ишемической болезни сердца (ИБС), нарушений мозгового кровообращения, а также внезапной смерти. Результаты многоцентровых клинических исследований (КИ), проведенных в Российской Федерации и за рубежом, убедительно демонстрируют, что одним из принципиальных методов первичной и вторичной профилактики ССЗ, а также снижения риска развития осложнений у пациентов высокого и очень высокого рисков является применение гиполипидемических средств группы ингибиторов ГМК-КоА редуктазы (статинов) [5]. По состоянию на 2018 год препараты данной группы включены в российские рекомендации по кардиоваскулярной профилактике [6].

История создания этой группы лекарственных препаратов началась еще в середине 50-хх. годов прошлого века, когда начался активный скрининг химических соединений, которые могли бы влиять на уровень холестерина в плазме крови [7]. Однако достаточная доказательная база КИ, необходимых для широкого внедрения препаратов группы статинов в терапию заболеваний ССЗ, появилась только к концу 90-хх годов. Такими КИ стали исследования 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study), CARE (Cholesterol and Recurrent Events) Post CABG (Post Coronary Artery Bypass Graft), LCAS (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study), AFCAPS/TexCAPS (Air Force / Texas Atherosclerosis Prevention Study) и LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease), которые подтвердили эффективность статинов в терапии заболеваний, ассоциированных с гипертриглицеридемией [8].

Одним из представителей этого класса препаратов является аторвастатин, который впервые был выпущен на мировой фармацевтический рынок более 20 лет назад под торговым названием «Lipitor» (США) [9]. По данным современных фармакоэпидемиологических исследований аторвастатин является одним из наиболее эффективных и часто назначаемых с целью купирования гиперхолестеринемии препаратов группы статинов [10]. Настоящий обзор посвящен изучению безопасности препарата аторвастатин на основании данных доказательной медицины.

Изучение острой и хронической токсичности аторвастатина на этапе доклинических испытаний.

Изучение острой токсичности оригинального препарата аторвастатин фармацевтической компании Phizer на этапе доклинических исследований не позволило выявить конкретной дозы лекарственного препарата, способной вызвать гибель 50% животных (LD50). Известно, что введение даже сверхвысоких доз аторвастатина (5 г на килограмм массы тела животного), не вызывало гибели большей половины части животных, участвующих в эксперименте [11].

Исследования субхронической токсичности аторвастатина, проводимые с использованием модели постепенного увеличения доз препарата, вводимого испытываемым животным (собакам породы бигль), показали, что увеличение печеночных ферментов (трансаминаз) и развитие холестаза является преходящим и дозозависимым процессом, развивающимся при использовании аторвастатина в дозе более 40 мг/кг. Использование дозы, превышающей 120 мг/кг, способствовало развитию дегенерации тканей печени и образованию микрогранул [12].

Дальнейшее изучение статин-индуцированной гепатотоксичности позволило выявить, что развитие гипертрансаминаземии у животных может быть связано с нарушением цикла мевалоновой кислоты и ее производных. Значительное увеличение активности печеночных ферментов может являться следствием нарушения структуры липидов мембран, что в свою очередь приводит к нарушению проницаемости и высвобождению внутриклеточных и внутримитохондриальных ферментов в межклеточное пространство и затем в кровь [13].

Развитие миотоксического действия препаратов группы статинов, включая аторвастатин, напрямую связано с механизмом действия препаратов, что многократно было доказано с использованием различных лабораторных моделей – на культурах клеток, в искусственно выращенных мышечных трубках, на мелких

рыбках данио, на мышах. Реализация механизма действия статинов за счет ингибирования ГМК-КоА редуктазы приводит к нарушению соотношения между PI3k (фосфатидилинозитол 3-киназа)/Akt (протеинкиназа В), что приводит к убиквитин-зависимой индукции протеолиза, запускаемой через сигнальный путь мышечной атрофии – FOXO (Forkhead box protein O), вовлечению путей, связанных с катепсином-L mRNA, MuRF-1 (мышечная форма RING finger-1), MAFbx (muscle atrophy F-box), S6-киназы и рибосомального протеина S6, связывающего белка 4E, активацией каспазного пути и поли-АДФ-рибозной полимеразы [14; 15; 16; 17]. Кроме того, при проведении исследований *in vitro* было подтверждено участие в механизме развития статиновой миопатии и инсулиноподобного фактора роста-1: наблюдались выраженные морфологические изменения миоцитов, нарушение количества и структур митохондрий, активация процессов перекисного окисления, нарушение структуры мышечных волокон и изменение метаболизма углеводов [14; 18; 19]. Запуск перечисленных выше молекулярных механизмов в конечном итоге приводит к гибели митохондрий и перегрузке клетки кальцием, что в конечном итоге приводит к увеличению фосфорилирования, уменьшению концентрации АТФ, активации апоптоза и кальпаин-индуцированной гибели клетки. В завершение всех описанных выше процессов происходит массовое риадин-опосредованное высвобождение кальция в эндоплазматический ретикулум, которое приводит к нарушению мембранных потенциалов митохондрий и самой клетки [17; 20].

Некоторые исследователи связывают развитие мышечного повреждения при применении препаратов группы статинов с дефицитом коэнзима Q10, что было подтверждено на этапах доклинических и клинических исследований. Выполняя важнейшую роль в функционировании дыхательной сети митохондрий в норме, дефицит коэнзима Q10 приводит к увеличению клеточного редокс-потенциала (NADH/NAD⁺), активации пируватдегидрогеназы и угнетению ионных токов через пируватдегидрогеназный комплекс [15, 21, 22].

Другими механизмами, вовлеченными в реализацию статин-индуцированного мышечного повреждения, называют нарушение экспрессии 3-го типа RYR кальциевых каналов [23; 24], а также геномные мутации лейкоцитарного иммуноглобулин-подобного рецептора (LILRB5), ответственного за восстановление мышечной ткани путем привлечения Т-клеток. У пациентов с выявленным полиморфизмом T>C:Asp247Gly (rs12975366) наблюдались слу-

чай отсутствия эффективности при применении малых доз статинов, а также развитие толерантности при их применении [17; 25; 26].

Изучение влияния аторвастатина на углеводный обмен было проведено в экспериментах на лабораторных мышах с генетически детерминированным сахарным диабетом II типа [27]. В результате исследования было выявлено, что аторвастатин обладает способностью угнетать синтез изопреноидов, в результате чего в зрелых и дифференцирующихся адипоцитах наблюдается снижение экспрессии GLUT4 (glucose transporter 4), который является основным транспортным белком, регулирующим захват глюкозы клетками жировой ткани и скелетной мускулатуры [28]. Кроме того, в организме лабораторных животных происходит угнетение синтеза кавеолина-1 – белка, ответственного за перемещение GLUT4 из внутриклеточного депо к мембране [27]. Дополнительные исследования, проведенные *in vitro*, позволили определить, что дозозависимым эффектом аторвастатина является также угнетение продукции белка IRS-1 (insulin-receptor substrate), который играет критическую роль в реализации действия инсулина (активация сигнального пути PI3K, фосфорилирование Akt и последующая транслокация GLUT4) [28; 29]. Еще одним возможным механизмом развития инсулинорезистентности под влиянием статинов называют компенсаторную активизацию синтеза рецепторов к липопротеидам низкой плотности, которые отвечают за проникновение холестерина в клетки поджелудочной железы и их последующую гибель [30]. Перечисленные выше факторы во многом объясняют влияние препаратов группы статинов на углеводный обмен лабораторных животных и человека.

Отдельного внимания заслуживают результаты доклинического изучения частоты развития случаев отсроченных нежелательных реакций. Изучение тератогенного влияния аторвастатина на плод выявило, что длительный прием препарата в течение 7 месяцев индуцировал увеличение креатинкиназы в сыворотке крови и нарушение целостности структуры митохондрий в кардиомиоцитах, сопровождающееся репрессией генов, кодирующих белки электронно-транспортной цепи митохондрий [31]. Риск развития канцерогенности (гепатоцеллюлярной аденомы у самцов или гепатоцеллюлярной карциномы у самок) возникал при введении животным дозы, превышающей 400 мг/кг/сутки, что в 250 раз превышает максимальную рекомендованную дозу у человека (80 мг/сутки). Мутагенный эффект аторвастатина, проведенный *in vitro* с использованием теста Эймса с *Salmonella typhimurium*

и *Escherichia coli* в культуре клеток легких китайского хомячка, обнаружен не был [32].

Преимуществом аторвастатина, подтвержденным на этапах доклинических исследований, стоит считать отсутствие признаков токсического воздействия на функциональную активность нефронов. Это обусловлено, в первую очередь, липофильностью препарата, что ограничивает его выведение с мочой [17; 33; 34].

Изучение безопасности аторвастатина в клинической практике.

Основными нежелательными реакциями аторвастатина являются изменение активности печеночных ферментов, миопатия и миозит, реже рабдомиолиз. Реже пациенты предъявляют жалобы на головную боль и диспептические расстройства (метеоризм, боль в животе, запор, диарея, тошнота, рвота). Однако данные некоторых ведущих исследователей выявили, что к началу 2019 года строго доказанными побочными эффектами статинов можно назвать только поражения мышечной системы, развитие сахарного диабета 2-го типа, толерантности и, возможно, геморрагического инсульта [17], особенности возникновения которых будут представлены далее.

Статин-индуцированное поражение мышечной ткани.

Поражение мышечной ткани, вызванное применением препаратов группы статинов, наиболее часто является причиной отказа пациентов от терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы и составляет около 70% всех нежелательных реакций данной группы препаратов [17]. Основными клиническими проявлениями статин-индуцированного поражения являются повышение уровня креатинфосфокиназы, миопатия, миозит, артралгия и рабдомиолиз. Изучение частоты встречаемости рабдомиолиза при проведении крупных рандомизированных КИ позволило выявить низкую частоту развития таких осложнений [35].

Основными механизмами развития поражения мышечной ткани принято считать следующие варианты: прямое токсическое действие статинов на мышечную ткань, а также иммунный механизм развития, обусловленный инфильтрацией мышечной ткани макрофагами и образованием иммунных комплексов, накапливающихся в эндотелии и мышечной ткани. Современные исследования позволили выдвинуть предположения о генетической предрасположенности к развитию поражения мышечной ткани, обусловлено наличием у пациентов генотипа HLA-DRB1 (DRB1 β)*11:01 и HLA-DRB1*07:01 [22; 36] и возможности лечения такого вида миопатии иммуносупрессорами.

Прямое токсическое действие аторвастатина на мышечную ткань, по мнению большинства исследователей, связано с перегрузкой клетки кальцием и гибелью митохондрий, что приводит к активации апоптоза и кальпаин-индуцированной гибели клетки. В последующем происходит массовое рианодин-опосредованное высвобождение кальция в эндоплазматический ретикулум, которое приводит к нарушению мембранных потенциалов митохондрий и самой клетки [17; 20]. Среди других механизмов развития прямого действия статинов на мышечные клетки можно выделить снижение концентрации убихинона (кофермента Q), дефицит которого приводит к увеличению клеточного редокс-потенциала (NADH/NAD⁺), активации пируватдегидрогеназы и угнетению ионных токов через пируватдегидрогеназный комплекс. Интересно, что некоторые исследователи считают уменьшение концентрации Q10 следствием снижения концентрации ЛПНП, которые, собственно, являются главными транспортерами этого соединения [15, 21, 22]. Однако эффективность и целесообразность добавления убихинона к терапии гиполипидемическими препаратами группы статинов в КИ доказана не была [37].

Немаловажным в развитии прямого повреждающего действия на мышечные клетки могут играть и генетические факторы, ассоциированные с полиморфизмом гена *SLCO1B1*, который кодирует структуру транспортного белка OATP (organic anion-transporting polypeptide)1B1, отвечающего за захват ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы из портальной крови и, следовательно, их сывороточную концентрацию. В настоящий момент доказанным можно считать влияние полиморфизмов с.388A>G (p.Asn130Asp; rs2306283) и с.521T>C (p.Val174Ala; rs4149056). Полиморфизм rs2306283 приводит к повышенной активности транспортера OATP и уменьшению концентрации его субстратов. Полиморфизм rs4149056 наоборот снижает активность белка и увеличивает плазменные концентрации статинов. Наиболее выражено влияние описанных полиморфизмов у пациентов, принимающих липофильные статины, такие как аторвастатин [21; 37; 38; 39]. При применении аторвастатина важен также полиморфизм UGT1A (UGT1A1*28(TA)₇), кодирующего УДФ-глюкуронилтрансферазу, нейтрализующую активный лактонный метаболит аторвастатина [40].

Отдельного внимания заслуживают факторы, способствующие повышению риска развития миопатии при применении аторвастатина и других препаратов группы статинов. К ним можно отнести женский пол, пожилой возраст, принадлежность к монголоидной расе за счет

возможного полиморфизма генов, прием алкоголя, применение высоких доз статинов, нерациональное взаимодействие с препаратами других групп (особенно лекарственных средств, ингибирующих активность изофермента CYP2A4), сопутствующие заболевания (гипотиреоз, нарушения функции печени, сахарный диабет), а также наличие в анамнезе случаев развития миопатии у близких родственников [41; 42; 43].

Инсулинорезистентность, обусловленная применением статинов.

Вопрос вероятности развития инсулинорезистентности при применении статинов встал перед исследователями относительно недавно. Одним из первых случаев выявления подобной нежелательной реакции при применении таблеток аторвастатина в дозе 10 мг принято считать исследование CARDS, где было выявлено незначительное повышение уровня глюкозы в плазме крови на фоне приема статинов [44]. Назначение более высоких доз аторвастатина (80 мг), согласно данным мета-анализа рандомизированных КИ, ассоциировалось с увеличением риска развития метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа [45, 46]. Другой мета-анализ 17 рандомизированных КИ, проведенный американскими учеными, был направлен на проведение сравнительного анализа риска развития инсулинорезистентности при применении отдельных препаратов группы статинов в различных дозах. Результаты анализа позволили выявить, что аторвастатин в дозе 80 мг по своему влиянию на обсуждаемый риск превосходит 20 мг розувастатина (25% увеличение риска), но уступает 40 мг правастатина (7%) - увеличение риска для аторвастатина составило 15% [47]. Дальнейшие исследования риска, проведенные Casula M. et al., выявили, что применение аторвастатина в дозе 40 мг на протяжении 5 лет увеличивает частоту возникновения сахарного диабета 2-го типа в 50-100 случаях из 10000 исследуемых случаев [48]. Представители специализированной группы Европейского сообщества по атеросклерозу и другие исследователи придерживаются мнения, что в этом случае польза от применения данной группы препаратов значительно превышает риск развития метаболических нарушений [49; 50]. Дополнительными факторами риска развития инсулинорезистентности является пожилой и старческий возраст, отягощенный анамнез со стороны поджелудочной железы, ожирение и длительный прием статинов в высоких дозах.

Гепатотоксичность аторвастатина.

Вероятность развития поражений печени, выявленная на этапе доклинических исследований, имела свое подтверждение и при про-

ведении КИ. Так, у пациентов, принимающих статины, риск развития гипертрансаминаземии составил 2% [51; 52]. Бессимптомное повышение активности печеночных ферментов аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы является частым побочным эффектом, возникающим при проведении длительной терапии статинами. Наблюдаемые при этом изменения биохимических показателей крови не сопровождаются нарушением гистопатологической структуры ткани печени и нормализуются после снижения дозы [41]. К тяжелым последствиям фармакотерапии статинами можно отнести развитие холестаза, гепатита и острой печеночной недостаточности. При этом поражения печени при применении аторвастатина в большинстве случаев (87%) носят гепатоцеллюлярный, холестатический либо смешанный характер. В подобных случаях пациенты нуждаются в отмене статинов и требует дальнейшего мониторинга функций печени [43]. Согласно данным Испанского реестра гепатотоксичности наиболее часто случаи развития хронического поражения печени наблюдались у пациентов, принимающих аторвастатин, что, возможно, могло быть обусловлено более высокой частотой его назначения в популяции [46; 53]. Изучение увеличения риска развития поражений печени при применении статинов на фоне сопутствующих хронических заболеваний печени (первичный билиарный цирроз печени, неалкогольный стеатогепатоз, хронический гепатит) не выявили подобной взаимосвязи - такие пациенты не находятся в зоне более высокого риска поражения печени статинами по сравнению с пациентами, у которых печеночные тесты перед началом терапии находятся в пределах нормальных значений [43; 51].

Неврологические и когнитивные нарушения, обусловленные применением аторвастатина.

Многоцентровое рандомизированное КИ ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm), проведенное в 2003 году, позволило выявить, что прием аторвастатина позволяет снизить частоту развития ишемических инсультов [54]. Однако более позднее КИ SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), в котором пациенты получали 80 мг аторвастатина в сутки, выявило незначительное увеличение риска геморрагических инсультов [55]. Мета-анализ 2010 года, основанный на изучении результатов 26 КИ (170000 пациентов), позволил подтвердить вероятность развития нарушений мозгового кровообращения у пациентов [5]. Дополнительные исследования,

проведенные Ziff O.J. с соавт. В 2019 году (43 исследования, 317291 пациенто-лет), позволили обнаружить, что прием статинов не увеличивает риск развития подобных осложнений у пациентов, имеющих в анамнезе перенесенный геморрагический (RR = 1.04, 95%ДИ 0.86 - 1.25; n=23695) или ишемический инсульт (RR = 1.36, 95%ДИ 0.96 - 1.91; n=103525) [56]. Независимо от типа инсульта статины значимо увеличивали качество и продолжительность жизни, и в отношении этого риска польза от применения статинов значительно превосходит возможный риск развития геморрагического инсульта.

Изучение влияния аторвастатина на когнитивные функции пациентов позволило определить, что применение представленного препарата сопровождалось снижением когнитивных расстройств и снижением риска развития деменции Альцгеймера [57; 58]. Ретроспективное когортное исследование Dave C. с соавт., направленное на изучение риска развития депрессии, нарушений сна, суицидальных мыслей у пациентов, принимающих аторвастатин, подобного риска не выявило, что значительно повышает безопасность применения препарата у пациентов с сопутствующими заболеваниями ЦНС [59].

Другие аспекты безопасности аторвастатина.

Многочисленные исследования, посвященные изучению нефротоксичности статинов, проведенные ранее, позволили получить противоречивые результаты. Мета-анализы, проведенные в 2018 году Mach F. и Fuentes-Orozco C., позволили устранить это противоречие. Результаты анализа нефротоксичности аторвастатина не выявили возможного увеличения риска или прогрессирования поражения почек при использовании данного препарата [50,60]. Более того, использование аторвастатина было рекомендовано для улучшения почечной функции и уменьшения выраженности воспалительных процессов после имплантации почек [60].

Исследования Dobrzynski J. M. с соавт. не выявили негативного влияния применения аторвастатина на риск развития и прогрессирования катаракты у пациентов офтальмологического профиля [61], что противоречит результатам доклинических исследований, проведенных на белых лабораторных крысах породы Вистар, у которых аторвастатин приводил к нарушениям в структуре хрусталика при назначении в дозе 11,4 мг/кг в сутки, но не в дозе 1,14 мг/кг/сутки [62].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время препараты группы статинов являются неотъемлемым звеном стратегии первичной и вторичной профилактики

заболеваний сердечно-сосудистой системы. Осуществляя выбор лекарственного препарата, дозы и продолжительности лечения, врач должен опираться на достоверные данные о соотношении риска и пользы от его применения у конкретного пациента. В обзоре представлены обновленные за последние годы результаты изучения безопасности препарата аторвастатин, позволяющие врачам осуществить рациональный выбор препарата для фармакотерапии пациентов с нарушениями липидного обмена.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cardiovascular diseases (CVDs). Available at: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) Accessed September 10, 2019.
2. Чазова И. Е., Ощепкова Е. В. Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями: проблемы и пути их решения на современном этапе. Вестник Росздравнадзора. 2015;5:7-10.
3. Новгородова А. В. Здоровье нации - главный стратегический ресурс экономики России. Использование показателя Daly для оценки здоровья населения России. ЭТАП: экономическая теория, анализ, практика. 2015;3:102-113.
4. Карпов Ю. А. Безопасность как основа длительной терапии статинами. Атмосфера. Новости кардиологии. 2014;4:17-22.
5. Baigent C., Blackwell L., Emberson J, Holland L.E., Reith C., Bhala N., Peto R., Barnes E.H., Keech A., Simes J., Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;376:1670-1681. doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
6. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018.23(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
7. Сергиенко И. В. История появления статинов. Атеросклероз и дислипидемии. 2011;1:57-66.
8. Ухолкина Г. Б. Статины – прошлое, настоящее, будущее. РМЖ. 2013;21(4):199-204.
9. Гоголашвили Н. Г. Аторвастатин – 20 лет в борьбе за жизнь. Российский кардиологический журнал. 2018;23(2):134-149. doi:10.15829/1560-4071-2018-2-134-149.
10. Сусеков А.В. Аторвастатин в лечении гиперхолестеринемии и атеросклероза: критерии выбора дозы в различных популяциях пациентов. Атеротромбоз. 2014;1:86-97.
11. Pfizer Lipitor® (Atorvastatin Calcium) Tablets. SAFETY DATA SHEET. New York, 2018. Available at: <https://pfe-pfizercom-prod.s3.amazonaws.com/products/>

material_safety_data/LIPITOR_%28atorvastatin_calcium%29_tablets_25-may-2018.pdf.

12. Walsh K. M., Rothwell C. E. Hepatic Effects in Beagle Dogs Administered Atorvastatin, a 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitor, for 2 Years. *Toxicologic Pathology*. 1999;4(27):395–401.

13. Gluba-Brzozka A., Franczyk B., Toth P. P., Rysz J., Banach M. Molecular mechanisms of statin intolerance. *Archives of Medical Science*. 2016;3:645–658. doi:10.5114/aoms.2016.59938.

14. Hanai J., Cao P., Tanksale P., Imamura S., Koshimizu E., Zhao J., Kishi S., Yamashita M., Phillips P. S., Sukhatme V. P., Lecker S. H. The muscle-specific ubiquitin ligase atrogin-1/MAFbx mediates statin-induced muscle toxicity. *Journal of Clinical Investigation*. 2007;117(12):3940–51.

15. Banach M., Serban C., Sahebkar A., Ursoniu S., Rysz J. et al. Effects of Coenzyme Q10 on Statin-Induced Myopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clinic Proceedings*. 2015; 90(1):24–34. doi:10.1016/j.mayocp.2014.08.021.

16. Mallinson J. E., Constantin-Teodosiu D., Sidaway J., Westwood F. R., Greenhaff P. L. Blunted Akt/FOXO signalling and activation of genes controlling atrophy and fuel use in statin myopathy. *The Journal of Physiology*. 2009;587(1):219–230. doi:10.1113/jphysiol.2008.164699.

17. Ward N. C., Watts G. F., Eckel R. H. Statin Toxicity. *Circulation Research*. 2019; 124(2):328–350. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.312782.

18. Cao P., Hanai J., Tanksale P., Imamura S., Sukhatme V. P., Lecker S. H. Statin-induced muscle damage and atrogin-1 induction is the result of a geranylgeranylation defect. *The FASEB Journal*. 2009;23(9):2844–2854. doi:10.1096/fj.08-128843.

19. Sandri M., Sandri C., Gilbert A., Skurk C., Calabria E., Picard A., Walsh K., Schiaffino S., Lecker S. H., Goldberg A. L. Foxo transcription factors induce the atrophy-related ubiquitin ligase atrogin-1 and cause skeletal muscle atrophy. *Cell*. 2004;117(3):399–412.

20. Apostolopoulou M., Corsini A., Roden M. The role of mitochondria in statin-induced myopathy. *European Journal of Clinical Investigation*. 2015;45(7):745–754. doi: 10.1111/eci.12461.

21. Bitzur R., Cohen H., Kamari Y., Harats D. Intolerance to Statins: Mechanisms and Management. *Diabetes Care*. 2013;36(2):S325–S330. doi: 10.2337/dcS13-2038.

22. Muntean D. M., Thompson P.D., Catapano A. L., Stasiulek M., Fabis J., Muntner P., Serban M. C., Banach M. Statin-associated myopathy and the quest for biomarkers: can we effectively predict statin-associated muscle symptoms? *Drug Discovery Today*. 2017;22(1):85–96. doi: 10.1016/j.drudis.2016.09.001.

23. Marciante K.D., Durda J. P., Heckbert S. R., Lumley T., Rice K., McKnight B. et al. Cerivastatin, genetic variants, and the risk of rhabdomyolysis.

Pharmacogenetics and Genomics. 2011;21(5):280–288. doi: 10.1097/FPC.0b013e328343dd7d.

24. Mohaupt M. G., Karas R. H., Babiyuchuk E. B., Sanchez-Freire V., Monastyrskaya K. et al. Association between statin-associated myopathy and skeletal muscle damage. *Canadian Medical Association Journal*. 2009;181(1-2):E11–E18. doi: 10.1503/cmaj.081785.

25. K Siddiqui M., Maroteau C., Veluchamy A., Tornio A., Tavendale R., Carr F. A common missense variant of LILRB5 is associated with statin intolerance and myalgia. *European Heart Journal*. 2017;38(48):3569–3575. doi: 10.1093/eurheartj/ehx467.

26. Marques A. C., Busanello E. N. B., de Oliveira D. N., Catharino R. R., Oliveira H. C. F., Vercesi A. E. Coenzyme Q10 or Creatine Counteract Pravastatin-Induced Liver Redox Changes in Hypercholesterolemic Mice. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9:685. doi: 10.3389/fphar.2018.00685.

27. Nakata M., Nagasaka S., Kusaka I., Matsuoka H., Ishibashi S., Yada T. Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4): implications in glycaemic control. *Diabetologia*. 2006;49(8):1881–1892.

28. Braut M., Ray J., Gomez Y. H., Mantzoros C. S., Daskalopoulou S. S. Statin treatment and new-onset diabetes: A review of proposed mechanisms. *Metabolism*. 2014;63(6):735–745. doi: 10.1016/j.metabol.2014.02.014.

29. Takaguri A., Satoh K., Itagaki M., Tokumitsu Y., Ichihara K. Effects of atorvastatin and pravastatin on signal transduction related to glucose uptake in 3T3L1 adipocytes. *Journal of pharmacological sciences*. 2008;107(1):80–9.

30. Besseling J., Kastelein J. J., Defesche J. C., Hutten B. A., Hovingh G.K.. Association between familial hypercholesterolemia and prevalence of type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2015;313(10):1029–36. doi: 10.1001/jama.2015.1206.

31. Godoy J. C., Niesman I. R., Busija A. R., Kassin A., Schilling J. M., Schwarz A. Atorvastatin, but not pravastatin, inhibits cardiac Akt/mTOR signaling and disturbs mitochondrial ultrastructure in cardiac myocytes. *The FASEB Journal*. 2019;33(1):1209–1225. doi: 10.1096/fj.201800876R.

32. ACH-ATORVASTATIN CALCIUM (atorvastatin calcium tablets) Product Monograph. 2017. Available at: https://s3-us-west-2.amazonaws.com/drugbank/cite_this/attachments/files/000/004/673/original/Health_Canada_Monograph_-_Atorvastatin.PDF?1565199092.

33. Sidaway J. E., Davidson R. G., McTaggart F., Orton T. C., Scott R. C., Smith G. J., Brunskill N. J. Inhibitors of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA Reductase Reduce Receptor-Mediated Endocytosis in Opossum Kidney Cells. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004;15(9):2258–2265.

34. Verhulst A., D'Haese P. C., De Broe M.E. Inhibitors of HMG-CoA Reductase Reduce Receptor-mediated Endocytosis in Human Kidney Proximal Tubular

- Cells. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004;15(9):2249–2257.
35. Auer J., Sinzinger H., Franklin B. Muscle- and skeletal-related side-effects of statins: tip of the iceberg? *European Journal of Preventive Cardiology*. 2016;23(1):88–110. <https://doi.org/10.1177/2047487314550804>.
36. Selva-O'Callaghan A., Alvarado-Cardenas M., Pinal-Fernández I., Trallero-Araguás E., Milisenda J. C., Martínez M. Á. et al. Statin-induced myalgia and myositis: an update on pathogenesis and clinical recommendations. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2018;14(3):215–224. doi: 10.1080/1744666X.2018.1440206.
37. Zaleski A. L., Taylor B. A., Thompson P. D. Coenzyme Q10 as Treatment for Statin-Associated Muscle Symptoms—A Good Idea, but... *Advances in Nutrition*. 2018;9(4):519S-523S. doi: 10.1093/advances/nmy010.
38. Коняева Е. И., Матвеев А. В. Нежелательные реакции лекарственных средств в Республике Крым в 2013 году. Безопасность и риск фармакотерапии. 2014;3(4):20–26.
39. Link E., Parish S., Armitage J., Bowman L., Heath S., Matsuda F., Gut I., Lathrop M., Collins R. SLC10B1 Variants and Statin-Induced Myopathy - A Genomewide Study. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(8):789–799. doi: 10.1056/NEJMoa0801936.
40. Stormo C., Bogsrud M. P., Hermann M., Åsberg A., Piehler A. P., Retterstøl K., Kringen M.K. UGT1A1*28 is associated with decreased systemic exposure of Atorvastatin lactone. *Molecular Diagnosis & Therapy*. 2013;17(4):233–237. doi: 10.1007/s40291-013-0031-x.
41. Banach M., Rizzo M., Toth P. P., Farnier M., Davidson M. H., Al-Rasadi K. et al. Position paper Statin intolerance – an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Archives of Medical Science*. 2015;11(1):1–23. doi: 10.5114/aoms.2015.49807.
42. Laaksonen R. On the mechanisms of statin-induced myopathy. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2006;79(6):529–31.
43. Mancini G. B. J., Baker S., Bergeron J., Fitchett D., Frohlich J., Genest J. et al. Diagnosis, Prevention, and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance: Canadian Consensus Working Group Update (2016). *Canadian Journal of Cardiology*. 2016;32(7):S35–S65. doi: 10.1016/j.cjca.2016.01.003.
44. Livingstone S. J., Looker H. C., Akbar T. et al. Effect of atorvastatin on glycaemia progression in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin in Diabetes Trial (CARDS). *Diabetologia*. 2016;59(2):299–306. doi: 10.1007/s00125-015-3802-6.
45. Preiss D., Seshasai S. R., Welsh P., Murphy S.A., Ho J. E., Waters D. D. et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy. *JAMA*. 2011;305(24):2556–2564. doi: 10.1001/jama.2011.860.
46. Waters D.D., Ho J. E., DeMicco D. A., Breazna A., Arsenault B. J., Wun C. C., Kastelein J. J., Colhoun H., Barter P. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(14):1535–1545. doi: 10.1016/j.jacc.2010.10.047.
47. Navarese E. P., Buffon A., Andreotti F., Kozinski M., Welton N., Fabiszak T. et al. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus. *The American Journal of Cardiology*. 2013;111(8):1123–1130. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.12.037.
48. Casula M., Mozzanica F., Scotti L., Tragni E., Pirillo A., Corrao G., Catapano A. L. Statin use and risk of new-onset diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2017;27(5):396–406. doi: 10.1016/j.numecd.2017.03.001.
49. Collins R., Reith C., Emberson J., Armitage J., Baigent C., Blackwell L. et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *The Lancet*. 2016;388(10059):2532–2561. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31357-5.
50. Mach F., Ray K. K., Wiklund O., Corsini A., Catapano A. L., Bruckert E. et al. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence – focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *European Heart Journal*. 2018;39(27):2526–2539. doi: 10.1093/eurheartj/ehy182.
51. Björnsson E.S. Hepatotoxicity of statins and other lipid-lowering agents. *Liver International*. 2017;37(2):173–178. doi: 10.1111/liv.13308.
52. Toth P.P., Patti A. M., Giglio R. V., Nikolic D., Castellino G., Rizzo M., Banach M. Management of statin intolerance in 2018: still more questions than answers. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2018;18(3):157–173. doi: 10.1007/s40256-017-0259-7.
53. Perdices E. V., Medina-Cáliz I., Hernando S., Ortega A., Martín-Ocaña F., Navarro J. M. et al. Hepatotoxicity associated with statin use: analysis of the cases included in the Spanish Hepatotoxicity Registry. *Revista española de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Española de Patología Digestiva*. 2014;106(4):246–54.
54. Sever P. S., Dahlöf B., Poulter N. R., Wedel H., Beevers G., Caulfield M. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9364):1149–58.
55. Amarenco P., Bogousslavsky J., Callahan A. 3rd, Goldstein L. B., Hennerici M., Rudolph A. E. et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(6):549–559.
56. Ziff O. J., Banerjee G., Ambler G., Werring D. J.. Statins and the risk of intracerebral haemorrhage in patients with stroke: systematic review and meta-

analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2019;90(1):75–83. doi: 10.1136/jnnp-2018-318483.

57. Chu C. S., Tseng P.T., Stubbs B., Chen T. Y., Tang C. H., Li D. J. et al. Use of statins and the risk of dementia and mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2018;8(1):5804. doi: 10.1038/s41598-018-24248-8.

58. Pan M. L., Hsu C. C., Chen Y. M., Yu H. K., Hu G.C. Statin use and the risk of dementia in patients with stroke: a nationwide population-based cohort study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2018;27(11):3001–3007. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.06.036.

59. Dave C. V., Winterstein A. G., Park H., Cook R. L., Hartzema A. G. Comparative risk of lipophilic and hydrophilic statins on incident depression: A retrospective cohort study. *Journal of Affective Disorders*. 2018;238:542–546. doi: 10.1016/j.jad.2018.06.021.

60. Fuentes-Orozco C., Garcia-Salazar S. J., Gómez-Navarro B., González-Espinoza E., Zepeda-González A., Ramírez-Robles J. N. et al. Anti-inflammatory effect of atorvastatin on the kidney graft of living donor transplants. *Annals of Transplantation*. 2018;23:442–449. doi: 10.12659/AOT.908521.

61. Dobrzynski J. M., Kostis J. B., Sargsyan D., Zinonos S., Kostis W. J. Effect of cholesterol lowering with statins or proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies on cataracts: A meta-analysis. *Journal of Clinical Lipidology*. 2018;12(3):728–733. doi: 10.1016/j.jacl.2018.02.002.

62. Mohamed E. S., Aly M. A., Ebrahim A. E. The Possible Link Between Atorvastatin and Cataract in Rats: An Experimental Study. *Research Journal of Medical Sciences*. 2018;12(1):35–40. doi: 10.36478/rjmsci.2018.35.40.

REFERENCES

1. Cardiovascular diseases (CVDs). Available at: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) Accessed September 10, 2019.

2. Chazova E. I., Oschepkova E.V. The fight against cardiovascular diseases: problems and solutions at the present stage. *Vestnik roszdravnadzora*. 2015;5:7-10. (In Russ)

3. Novgorodova A. V. Health of the nation is the main strategic resource of the Russian economy. Daly indicator for assessing the health of the russian population in use. *JETAP: jekonomicheskaja teorija, analiz, praktika*. 2015;3:102–113. (In Russ)

4. Karpov Ju. A. Safety as the basis for long-term statin therapy. *Atmosfera. Novosti kardiologii*. 2014;4:17-22. (In Russ)

5. Baigent C., Blackwell L., Emberson J, Holland L.E., Reith C., Bhalra N., Peto R., Barnes E.H., Keech A., Simes J., Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from

170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670–1681. doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5.

6. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018.23(6):7–122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.

7. Sergienko I. V. The story of statins. *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2011;1:57–66. (In Russ)

8. Uholkina G. B. Statins- past, present, future. *RMZh*. 2013;21(4):199-204. (In Russ)

9. Gogolashvili N. G. Atorvastatin - 20 years in the struggle for life. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*. 2018;23(2):134-149. (In Russ) doi:10.15829/1560-4071-2018-2-134-149. (In Russ.)

10. Susekov A.V. Atorvastatin in a state of hypercholesterolemia and atherosclerosis: dose selection criteria in various patient populations. *Aterotromboz*. 2014;1:86-97. (In Russ)

11. Pfizer Lipitor® (Atorvastatin Calcium) Tablets. SAFETY DATA SHEET. New York, 2018. Available at: https://pfe-pfizercom-prod.s3.amazonaws.com/products/material_safety_data/LIPITOR_%28atorvastatin_calcium%29_tablets_25-may-2018.pdf.

12. Walsh K. M., Rothwell C. E. Hepatic Effects in Beagle Dogs Administered Atorvastatin, a 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitor, for 2 Years. *Toxicologic Pathology*. 1999;4(27):395–401.

13. Gluba-Brzozka A., Franczyk B., Toth P. P., Rysz J., Banach M. Molecular mechanisms of statin intolerance. *Archives of Medical Science*. 2016;3:645–658. doi:10.5114/aoms.2016.59938.

14. Hanai J., Cao P., Tanksale P., Imamura S., Koshimizu E., Zhao J., Kishi S., Yamashita M., Phillips P. S., Sukhatme V. P., Lecker S. H. The muscle-specific ubiquitin ligase atrogin-1/MAFbx mediates statin-induced muscle toxicity. *Journal of Clinical Investigation*. 2007;117(12):3940-51.

15. Banach M., Serban C., Sahebkar A., Ursoniu S., Rysz J. et al. Effects of Coenzyme Q10 on Statin-Induced Myopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clinic Proceedings*. 2015; 90(1):24–34. doi:10.1016/j.mayocp.2014.08.021.

16. Mallinson J. E., Constantin-Teodosiu D., Sidaway J., Westwood F. R., Greenhaff P. L. Blunted Akt/FOXO signalling and activation of genes controlling atrophy and fuel use in statin myopathy. *The Journal of Physiology*. 2009;587(1):219–230. doi:10.1113/jphysiol.2008.164699.

17. Ward N. C., Watts G. F., Eckel R. H. Statin Toxicity. *Circulation Research*. 2019; 124(2):328–350. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.312782.

18. Cao P., Hanai J., Tanksale P., Imamura S., Sukhatme V. P., Lecker S. H. Statin-induced muscle damage and atrogin-1 induction is the result of a geranylgeranylation defect. *The FASEB Journal*. 2009;23(9):2844–2854. doi:10.1096/fj.08-128843.

19. Sandri M., Sandri C., Gilbert A., Skurk C., Calabria E., Picard A., Walsh K., Schiaffino S., Lecker

- S. H., Goldberg A. L. Foxo transcription factors induce the atrophy-related ubiquitin ligase atrogin-1 and cause skeletal muscle atrophy. *Cell*. 2004;117(3):399–412.
20. Apostolopoulou M., Corsini A., Roden M. The role of mitochondria in statin-induced myopathy. *European Journal of Clinical Investigation*. 2015;45(7):745–754. doi: 10.1111/eci.12461.
21. Bitzur R., Cohen H., Kamari Y., Harats D. Intolerance to Statins: Mechanisms and Management. *Diabetes Care*. 2013;36(2):S325–S330. doi: 10.2337/dcS13-2038.
22. Muntean D. M., Thompson P.D., Catapano A. L., Stasiolek M., Fabis J., Muntner P., Serban M. C., Banach M. Statin-associated myopathy and the quest for biomarkers: can we effectively predict statin-associated muscle symptoms? *Drug Discovery Today*. 2017;22(1):85–96. doi: 10.1016/j.drudis.2016.09.001.
23. Marciante K.D., Durda J. P., Heckbert S. R., Lumley T., Rice K., McKnight B. et al. Cerivastatin, genetic variants, and the risk of rhabdomyolysis. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2011;21(5):280–288. doi: 10.1097/FPC.0b013e328343dd7d.
24. Mohaupt M. G., Karas R. H., Babiychuk E. B., Sanchez-Freire V., Monastyrskaya K. et al. Association between statin-associated myopathy and skeletal muscle damage. *Canadian Medical Association Journal*. 2009;181(1-2):E11–E18. doi: 10.1503/cmaj.081785.
25. K Siddiqui M., Maroteau C., Veluchamy A., Tornio A., Tavendale R., Carr F. A common missense variant of LILRB5 is associated with statin intolerance and myalgia. *European Heart Journal*. 2017;38(48):3569–3575. doi: 10.1093/eurheartj/ehx467.
26. Marques A. C., Busanello E. N. B., de Oliveira D. N., Catharino R. R., Oliveira H. C. F., Vercesi A. E. Coenzyme Q10 or Creatine Counteract Pravastatin-Induced Liver Redox Changes in Hypercholesterolemic Mice. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9:685. doi: 10.3389/fphar.2018.00685.
27. Nakata M., Nagasaka S., Kusaka I., Matsuoka H., Ishibashi S., Yada T. Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4): implications in glycaemic control. *Diabetologia*. 2006;49(8):1881–1892.
28. Brault M., Ray J., Gomez Y. H., Mantzoros C. S., Daskalopoulou S. S. Statin treatment and new-onset diabetes: A review of proposed mechanisms. *Metabolism*. 2014;63(6):735–745. doi: 10.1016/j.metabol.2014.02.014.
29. Takaguri A., Satoh K., Itagaki M., Tokumitsu Y., Ichihara K. Effects of atorvastatin and pravastatin on signal transduction related to glucose uptake in 3T3L1 adipocytes. *Journal of pharmacological sciences*. 2008;107(1):80–9.
30. Besseling J., Kastelein J. J., Defesche J. C., Hutten B. A., Hovingh G.K.. Association between familial hypercholesterolemia and prevalence of type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2015;313(10):1029–36. doi: 10.1001/jama.2015.1206.
31. Godoy J. C., Niesman I. R., Busija A. R., Kassin A., Schilling J. M., Schwarz A. Atorvastatin, but not pravastatin, inhibits cardiac Akt/mTOR signaling and disturbs mitochondrial ultrastructure in cardiac myocytes. *The FASEB Journal*. 2019;33(1):1209–1225. doi: 10.1096/fj.201800876R.
32. ACH-ATORVASTATIN CALCIUM (atorvastatin calcium tablets) Product Monograph. 2017. Available at: https://s3-us-west-2.amazonaws.com/drugbank/cite_this/attachments/files/000/004/673/original/Health_Canada_Monograph_-_Atorvastatin.PDF?1565199092.
33. Sidaway J. E., Davidson R. G., McTaggart F., Orton T. C., Scott R. C., Smith G. J., Brunskill N. J. Inhibitors of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA Reductase Reduce Receptor-Mediated Endocytosis in Opossum Kidney Cells. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004;15(9):2258–2265.
34. Verhulst A., D'Haese P. C., De Broe M.E. Inhibitors of HMG-CoA Reductase Reduce Receptor-mediated Endocytosis in Human Kidney Proximal Tubular Cells. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004;15(9):2249–2257.
35. Auer J., Sinzinger H., Franklin B. Muscle- and skeletal-related side-effects of statins: tip of the iceberg? *European Journal of Preventive Cardiology*. 2016;23(1):88–110. <https://doi.org/10.1177/2047487314550804>.
36. Selva-O'Callaghan A., Alvarado-Cardenas M., Pinal-Fernández I., Trallero-Araguás E., Milisenda J. C., Martínez M. Á. et al. Statin-induced myalgia and myositis: an update on pathogenesis and clinical recommendations. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2018;14(3): 215–224. doi: 10.1080/1744666X.2018.1440206.
37. Zaleski A. L., Taylor B. A., Thompson P. D. Coenzyme Q10 as Treatment for Statin-Associated Muscle Symptoms—A Good Idea, but... *Advances in Nutrition*. 2018;9(4):519S-523S. doi: 10.1093/advances/nmy010.
38. Koniaieva O.I., Matvieiev O.V. Adverse drug reactions in Crimea republic in 2013. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii*. 2014;3(4):20–26. (In Russ)
39. Link E., Parish S., Armitage J., Bowman L., Heath S., Matsuda F., Gut I., Lathrop M., Collins R. SLCO1B1 Variants and Statin-Induced Myopathy - A Genomewide Study. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(8):789–799. doi: 10.1056/NEJMoa0801936.
40. Stormo C., Bogsrud M. P., Hermann M., Åsberg A., Piehler A. P., Retterstøl K., Kringen M.K. UGT1A1*28 is associated with decreased systemic exposure of Atorvastatin lactone. *Molecular Diagnosis & Therapy*. 2013;17(4):233–237. doi: 10.1007/s40291-013-0031-x.
41. Banach M., Rizzo M., Toth P. P., Farnier M., Davidson M. H., Al-Rasadi K. et al. Position paper Statin intolerance – an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Archives of Medical Science*. 2015;11(1):1–23. doi: 10.5114/aoms.2015.49807.

42. Laaksonen R. On the mechanisms of statin-induced myopathy. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2006;79(6):529–31.
43. Mancini G. B. J., Baker S., Bergeron J., Fitchett D., Frohlich J., Genest J. et al. Diagnosis, Prevention, and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance: Canadian Consensus Working Group Update (2016). *Canadian Journal of Cardiology*. 2016;32(7):S35–S65. doi: 10.1016/j.cjca.2016.01.003.
44. Livingstone S. J., Looker H. C., Akbar T. et al. Effect of atorvastatin on glycaemia progression in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin in Diabetes Trial (CARDS). *Diabetologia*. 2016;59(2):299–306. doi: 10.1007/s00125-015-3802-6.
45. Preiss D., Seshasai S. R., Welsh P., Murphy S.A., Ho J. E., Waters D. D. et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy. *JAMA*. 2011;305(24):2556–2564. doi: 10.1001/jama.2011.860.
46. Waters D.D., Ho J. E., DeMicco D. A., Breazna A., Arsenault B. J., Wun C. C., Kastelein J. J., Colhoun H., Barter P. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(14):1535–1545. doi: 10.1016/j.jacc.2010.10.047.
47. Navarese E. P., Buffon A., Andreotti F., Kozinski M., Welton N., Fabiszak T. et al. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus. *The American Journal of Cardiology*. 2013;111(8):1123–1130. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.12.037.
48. Casula M., Mozzanica F., Scotti L., Tragni E., Pirillo A., Corrao G., Catapano A. L. Statin use and risk of new-onset diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2017;27(5):396–406. doi: 10.1016/j.numecd.2017.03.001.
49. Collins R., Reith C., Emberson J., Armitage J., Baigent C., Blackwell L. et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *The Lancet*. 2016;388(10059):2532–2561. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31357-5.
50. Mach F., Ray K. K., Wiklund O., Corsini A., Catapano A. L., Bruckert E. et al. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence – focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *European Heart Journal*. 2018;39(27):2526–2539. doi: 10.1093/eurheartj/ehy182.
51. Björnsson E.S. Hepatotoxicity of statins and other lipid-lowering agents. *Liver International*. 2017;37(2):173–178. doi: 10.1111/liv.13308.
52. Toth P.P., Patti A. M., Giglio R. V., Nikolic D., Castellino G., Rizzo M., Banach M. Management of statin intolerance in 2018: still more questions than answers. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2018;18(3):157–173. doi: 10.1007/s40256-017-0259-7.
53. Perdices E. V., Medina-Cáliz I., Hernando S., Ortega A., Martín-Ocaña F., Navarro J. M. et al. Hepatotoxicity associated with statin use: analysis of the cases included in the Spanish Hepatotoxicity Registry. *Revista española de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Española de Patología Digestiva*. 2014;106(4):246–54.
54. Sever P. S., Dahlöf B., Poulter N. R., Wedel H., Beevers G., Caulfield M. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9364):1149–58.
55. Amarenco P., Bogousslavsky J., Callahan A. 3rd, Goldstein L. B., Hennerici M., Rudolph A. E. et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(6):549–559.
56. Ziff O. J., Banerjee G., Ambler G., Werring D. J.. Statins and the risk of intracerebral haemorrhage in patients with stroke: systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2019;90(1):75–83. doi: 10.1136/jnnp-2018-318483.
57. Chu C. S., Tseng P.T., Stubbs B., Chen T. Y., Tang C. H., Li D. J. et al. Use of statins and the risk of dementia and mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2018;8(1):5804. doi: 10.1038/s41598-018-24248-8.
58. Pan M. L., Hsu C. C., Chen Y. M., Yu H. K., Hu G.C. Statin use and the risk of dementia in patients with stroke: a nationwide population-based cohort study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2018;27(11):3001–3007. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.06.036.
59. Dave C. V., Winterstein A. G., Park H., Cook R. L., Hartzema A. G. Comparative risk of lipophilic and hydrophilic statins on incident depression: A retrospective cohort study. *Journal of Affective Disorders*. 2018;238:542–546. doi: 10.1016/j.jad.2018.06.021.
60. Fuentes-Orozco C., Garcia-Salazar S. J., Gómez-Navarro B., González-Espinoza E., Zepeda-González A., Ramírez-Robles J. N. et al. Anti-inflammatory effect of atorvastatin on the kidney graft of living donor transplants. *Annals of Transplantation*. 2018;23:442–449. doi: 10.12659/AOT.908521.
61. Dobrzynski J. M., Kostis J. B., Sargsyan D., Zinonos S., Kostis W. J. Effect of cholesterol lowering with statins or proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies on cataracts: A meta-analysis. *Journal of Clinical Lipidology*. 2018;12(3):728–733. doi: 10.1016/j.jacl.2018.02.002.
62. Mohamed E. S., Aly M. A., Ebrahim A. E. The Possible Link Between Atorvastatin and Cataract in Rats: An Experimental Study. *Research Journal of Medical Sciences*. 2018;12(1):35–40. doi: 10.36478/rjmsci.2018.35.40.