

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В. И. ВЕРНАДСКОГО»
ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ИМЕНИ С. И. ГЕОРГИЕВСКОГО

КРЫМСКИЙ ЖУРНАЛ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

CRIMEAN JOURNAL OF EXPERIMENTAL AND CLINICAL MEDICINE

2024, том 14, № 3

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

Ю. В. Бобрик (Симферополь, Россия), *Л. ДуБаске* (Вашингтон, США),
В. П. Завьялов (Турку, Финляндия), *А. В. Матвеев* (Москва, Россия),
О. Матсуо (Осакасама, Япония), *В. Ю. Михайличенко* (Симферополь, Россия),
В. В. Оберемок (Симферополь, Россия), *С. Н. Орлов* (Монреаль, Канада),
В. Б. Павленко (Симферополь, Россия), *А. В. Петров* (Симферополь, Россия),
А. Петросян (Оаха, США), *М. Покорский* (Ополе, Польша), *А. Г. Резников* (Киев, Украина),
И. Д. Сапегин (Симферополь, Россия), *Т. П. Сатаева* (Симферополь, Россия),
Г. М. Тарман (Инсбрук, Австрия), *А. В. Ушаков* (Симферополь, Россия),
С. Э. Шибанов (Симферополь, Россия)

На первой странице обложки репродукция картины Роберта Тома «Андреас Везалий – основоположник научной анатомии». Андреас Везалий будучи профессором хирургии и анатомии в Падуанском университете в 1537–1543 годах (Бельгия), провел множество анатомических демонстраций на человеческих телах. Его главный научный труд «De humani corporis fabrica libri septem» («О строении человеческого тела») является классикой медицинской литературы.

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

295051, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7
ФГАОУ ВО «КФУ имени В. И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт
имени С. И. Георгиевского
E-mail: cjecm_ma@mail.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), 2224-6452 (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 01.02.2022 г. №33-р о перечне рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (далее - Перечень) и вступлением в силу новой редакции номенклатуры научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени, утвержденной приказом Минобрнауки России от 24.02.2021 №118, с изменениями, внесенными приказом Минобрнауки России от 27.09.2021 №886, журнал считается включенным в Перечень по следующим научным специальностям и соответствующим им отраслям наук:

- 1.5.4. Биохимия (медицинские науки),
- 1.5.5. Физиология человека и животных (медицинские науки),
- 1.5.22. Клеточная биология (медицинские науки);
- 3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия (медицинские науки);
- 3.3.1. Анатомия человека (медицинские науки);
- 3.3.2. Патологическая анатомия (медицинские науки);
- 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки);
- 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки);
- 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки).

Подписной индекс издания в каталоге Агентства «Роспечать» — 80124
Рекомендован к печати Ученым советом
Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского
(протокол № 7 от 30.08.2024)

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ:
ФГАОУ ВО «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В.И.ВЕРНАДСКОГО
295007, Республика Крым, г. Симферополь, пр-т Академика Вернадского, 4

Журнал основан в 2010 году. Издается 4 раза в год.

© Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 2024

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

- Буканова П. А., Терехов А. Г., Мишина Е. С., Григорьян А. Ю., Затолокина М. А., Воронцова З. А.**
 MORFOLOGICHESKIE IZMENENIYA PRI ZAZHIVLENIИ ISHEMIZIROVАННОЙ KOЖНОЙ РАНЫ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ОРИГИНАЛЬНОЙ КОМБИНАЦИИ БЕНЗАЛКОНИЯ ХЛОРИДА, ДЕКСПАНТЕНОЛА, ПЕНТОКСИФИЛЛИНА.....5
- Bukanova P. A., Terekhov A. G., Mishina E. S., Grigoryan A. Yu., Zatolokina M. A., Vorontsova Z. A.**
 MORPHOLOGICAL CHANGES IN HEALING ISCHEMIC SKIN WOUND UNDER AN ORIGINAL COMBINATION OF BENZALKONIUM CHLORIDE, DEXPANTHENOL, AND PENTOXIFYLLINE5
- Бибик В. В., Мосягина Н. А., Соловьева И. В., Гупенко А. В., Шимкус Т. С.**
 ВЛИЯНИЕ НАНЕСЕНИЯ ДЕФЕКТА В БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТИ ПОСЛЕ 60-СУТОЧНОГО ВВЕДЕНИЯ ТАРТРАЗИНА ПРЕОБРАЗОВАНИЯ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА ДЕНТИНА НИЖНЕГО РЕЗЦА БЕЛЫХ КРЫС И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ10
- Bibik V. V., Mosyagina N. A., Solovyeva I. V., Gutsenko A. V., Shimkus T. S.**
 THE EFFECT OF TIBIA INJURY AFTER 60-DAY TARTRAZINE ADMINISTRATION ON THE TRANSFORMATION OF THE CHEMICAL COMPOSITION OF DENTIN OF LOWER INCISORS IN WHITE RATS AND THE POSSIBILITY OF ITS CORRECTION10
- Зинченко Е. В., Мосягина Н. А., Труфанова М. С., Соловьёва И. В., Гафарова Э. А.**
 МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ МЕЖРАДИКУЛЯРНОЙ АЛЬВЕОЛЯРНОЙ КОСТИ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ДЕФЕКТ БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТИ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ФОРМИРОВАНИЯ РЕГЕНЕРАТА.....16
- Zinchenko E. V., Mosyagina N. A., Trufanova M. S., Solovyeva I. V., Gafarova E. A.**
 MORPHOMETRIC PARAMETERS OF THE MAXILLARY INTERRADICULAR ALVEOLAR BONE AFTER IMPLANTATION OF ALLOGENIC MESENCHYMAL STEM CELLS INTO THE TIBIAL DEFECT AT DIFFERENT STAGES OF REGENERATION16
- Сатаева Т. П., Гуртовая А. К., Малыгина В. Ю., Аблязизов А. Р., Портная А. С., Вевель О. А., Озмаян А. А.**
 РОЛЬ ПРОВосПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА, ВЫЗЫВАЕМОГО ВИРУСОМ ГРИППА СУБТИПА H₁N₁.....23
- Sataieva T. P., Gurtovaya A. K., Malygina V. Yu., Ablyazizov A. R., Portnaya A. S., Vevel O. A., Ozmanyay A. A.**
 THE ROLE OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN THE PATHOGENESIS OF THE INFECTIOUS PROCESS CAUSED BY THE INFLUENZA VIRUS SUBTYPE H₁N₁23
- Яшин С. С., Федорина Т. А.**
 АНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ ПРИ ОТСУТСТВИИ ОСТРЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ30
- Yashin S. S., Fedorina T. A.**
 ANEMIC SYNDROME IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS IN THE ABSENCE OF ACUTE BLEEDING30

ОБЗОРЫ

REVIEWS

| | |
|--|----|
| Агеева Е. С., Штыгашева О. В., Ивашкевич А. Ю. РОЛЬ МУТАЦИЙ ГЕНА БЕЛКА P53 В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА | 35 |
| Ageeva E. S., Shtygasheva O. V., Ivashkevich A. Yu. THE ROLE OF P53 PROTEIN GENE MUTATIONS IN PATHOGENESIS OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA..... | 35 |
| Буланов Д. В. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ СИНОВИАЛЬНОЙ САРКОМЫ..... | 43 |
| Bulanov D. V. MODERN ASPECTS OF SYNOVIAL SARCOMA PATHOLOGY..... | 43 |
| Кульченко Н. Г. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ МОРФОЛОГИИ ПОЧКИ..... | 52 |
| Kulchenko N. G. MODERN ASPECTS OF KIDNEY MORPHOLOGY..... | 52 |
| Слободян Е. И., Эсатова З. Э., Говдалиук А. Л. ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ: ФОКУС НА МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД | 59 |
| Slobodian E. I., Esatova Z. E., Govdaliuk A. L. TUBULOINTERSTITIAL KIDNEY DISEASES IN CHILDREN: FOCUS ON THE MULTIDISCIPLINARY APPROACH..... | 59 |
| Черноротов В. А., Бирюкова Е. А., Костенич В. С., Минина Е. Н. МЕТОДЫ РЕАБИЛИТАЦИИ НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ У МУЖЧИН, ПЕРЕНЕСШИХ РАДИКАЛЬНУЮ ПРОСТАТЭКТОМИЮ ПО ПОВОДУ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ..... | 72 |
| Chernorotov V. A., Biryukova E. A., Kostenich V. S., Minina E. N. METHODS OF MALE URINARY INCONTINENCE REHABILITATION AFTER RADICAL PROSTATECTOMY FOR PROSTATE ADENOCARCINOMA..... | 72 |
| Шевандова А. А., Аметова Л. О., Сорокина Л. Е., Меджитов А. Л., Бычков М. Э., Фомочкина И. И. ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА: КОМПЛЕКСНЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОФИЗИОЛОГИЮ, ДИАГНОСТИКУ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ..... | 86 |
| Shevandova A. A., Ametova L. O., Sorokina L. E., Medzhitov A. L., Bychkov M. E., Fomochkina I. I. CHRONIC KIDNEY DISEASE ON THE BACKGROUND OF METABOLIC SYNDROME: A COMPREHENSIVE LOOK AT PATHOPHYSIOLOGY, DIAGNOSIS AND TREATMENT PROSPECTS..... | 86 |

ЮБИЛЕЙ

ANNIVERSARY

| | |
|---|----|
| Кутя С. А., Яровая О. Я., Малов А. Е., Зяблицкая Е. Ю. К 70-ЛЕТИЮ ПРОФЕССОРА ВАСИЛИЯ СТЕПАНОВИЧА ПИКАЛЮКА | 96 |
|---|----|

УДК 616-001.4-085.276

DOI: 10.29039/2224-6444-2024-14-3-5-9

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ЗАЖИВЛЕНИИ ИШЕМИЗИРОВАННОЙ КОЖНОЙ РАНЫ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ОРИГИНАЛЬНОЙ КОМБИНАЦИИ БЕНЗАЛКОНИЯ ХЛОРИДА, ДЕКСПАНТЕНОЛА, ПЕНТОКСИФИЛЛИНА

Буканова П. А.¹, Терехов А. Г.¹, Мишина Е. С.¹, Григорьян А. Ю.¹, Затолокина М. А.^{1,3},

Воронцова З. А.²

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 305041, ул. Карла Маркса, д. 3, Курск, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 394036, ул. Студенческая, д. 10, Воронеж, Россия

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева», 30200, ул. Октябрьская, д. 25, Орел, Россия

Для корреспонденции: Мишина Екатерина Сергеевна, доцент кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», e-mail: mishinaes@kursksmu.net

For correspondence: Ekaterina S. Mishina, Associate Professor of the Department of Histology, Embryology, Cytology, Kursk State Medical University, e-mail: mishinaes@kursksmu.net

Information about authors:

Bukanova P. A., <http://orcid.org/0000-0002-9568-5174>.

Terekhov A. G., <http://orcid.org/0000-0003-2073-7387>.

Mishina E. S., <https://orcid.org/0000-0003-3835-0594>.

Grigoryan A. Yu., <http://orcid.org/0000-0002-5039-5384>.

Zatolokina M. A., <http://orcid.org/0000-0002-9553-1597/>

Vorontsova Z. A., <http://orcid.org/0000-0002-3610-2549>

РЕЗЮМЕ

В результате нарушенной трофики и эпителизации, у пациентов с заболеванием периферических артерий течение раневого процесса проходит достаточно медленно, а возникающие повреждения могут привести к развитию хронической ишемической язвы. Поэтому в современном мире данная проблема остается важной, а поиск новых лекарственных средств, направленных на местное лечение кожного дефекта в условиях ишемии, не теряет своей актуальности. Цель исследования. Изучить морфологические изменения при заживлении кожной раны, возникшей в условиях ишемии, применяя в качестве лечения оригинальную комбинацию бензалкония хлорида, декспантенола и пентоксифиллина. Материал и методы. Эксперимент *in vivo* был выполнен на 120 белых крысах-самцах породы «Вистар». Животные были разделены на 4 группы в зависимости от применяемой лекарственной комбинации. После проведенного эксперимента оценивали площадь ран и морфологические изменения на месте раневого дефекта. Результаты. Наименьшая площадь наблюдалась в комбинации 3-й и 4-й. Согласно гистологическим исследованиям, в данных комбинациях отмечался на месте раны зрелый соединительнотканый рубец, который был покрыт эпидермисом с правильной стратификацией. Заключение. После проведенного исследования наилучшие показатели заживления раны в условиях ишемии были в группах, где при лечении использовались комбинации лекарственных средств бензалкония хлорид, декспантенол и пентоксифиллин.

Ключевые слова: местное лечение ран, раневой процесс, в условиях ишемии, декспантенол, бензалкония хлорид.

MORPHOLOGICAL CHANGES IN HEALING ISCHEMIC SKIN WOUND UNDER AN ORIGINAL COMBINATION OF BENZALKONIUM CHLORIDE, DEXPANTHENOL, AND PENTOXIFYLLINE

Bukanova P. A.¹, Terekhov A. G.¹, Mishina E. S.¹, Grigoryan A. Yu.¹, Zatolokina M. A.^{1,3},

Vorontsova Z. A.²

¹Kursk State Medical University, Kursk, Russia

²Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

³I.S. Turgenyev Oryol State University, Oryol, Russia

SUMMARY

As a result of impaired trophism and epithelization, in patients with peripheral arterial disease, the course of the wound process is quite slow, and the resulting damage can lead to the development of a chronic ischemic ulcer. Therefore, in the modern world, this problem remains important, and the search for new drugs aimed at local treatment

of skin defects in conditions of ischemia does not lose its relevance. Purpose of the study. To study the morphological changes during the healing of a skin wound that occurs under conditions of ischemia, using an original combination of benzalkonium chloride, dexpanthenol and pentoxifylline as treatment. Material and methods. The in vivo experiment was performed on 120 white male Wistar rats. The animals were divided into 4 groups depending on the drug combination used. After the experiment, the area of the wounds and morphological changes at the site of the wound defect were assessed. Results. The smallest area was observed in the combination of 3rd and 4th. According to histological studies, in these combinations, a mature connective tissue scar was noted at the wound site, which was covered with epidermis with correct stratification. Conclusions. After the study, the best rates of wound healing under ischemic conditions were in groups where combinations of drugs benzalkonium chloride, dexpanthenol and pentoxifylline were used in treatment.

Key words: local treatment of wounds, wound process, under ischemic conditions, dexpanthenol, benzalkonium chloride.

Распространенность ЗПА (заболеваний периферических артерий) составляет 14,9% среди лиц старше 45 лет и 15-20% среди пациентов – 70 лет [1]. У пациентов с данным заболеванием при любой бытовой травме возникают хронические ишемические язвы (ХИЯ) на нижних конечностях, появляющиеся из-за недостаточного поступления веществ, участвующих в регенераторных процессах, в результате происходит некроз тканей, и, как следствие, появляется необходимость в ампутации нижней конечности, что в дальнейшем может привести к летальному исходу больного [2].

Лечение ран, возникших в условиях ишемии, направлено, прежде всего, на восстановление артериального кровотока и на улучшение местной перфузии тканей [3]. Однако хирургическое вмешательство не всегда выполнимо, тогда как консервативные методы не теряют своей актуальности. Местное лечение должно быть направлено на профилактику инфекционного процесса, на улучшение локального кровотока, на ускорение регенераторных процессов. Данные обстоятельства диктуют необходимость в разработке новых лекарственных средств и раневых покрытий для лечения ран, обладающих мультинаправленным действием [4; 5].

Цель исследования: изучить морфологических изменений при заживлении кожной раны, возникшей в условиях ишемии, применяя в качестве лечения оригинальную комбинацию бензалкония хлорида, декспантенола и пентоксифиллина.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было выполнено моделирование кожной раны в условиях ишемии у 120 белых крыс породы Вистар в эксперимент *in vivo* по разработанной нами методике [6]. Площадь раны составила 196 мм².

В проводимом нами исследовании было 4 группы по 30 крыс. В 1 группе лечение не проводилось, во второй – была использована мазь «Левомеколь», в третьей – «Бензалкония хлорид + декспантенол + пентоксифиллин (местно) + NaKMц», а в четвертой комбинации – «Бензалкония хлорид + декспантенол + NaKMц + пентоксифиллин (в/м)».

Для приготовления третьей комбинации было использовано: бензалкония хлорид 0,02 г + дек-

спантенол 5 г + натрий-КМЦ 4,0г + вода очищенная до 100 г; а для четвертой: бензалкония хлорид 0,02 г + декспантенол 5 г + раствор пентоксифиллина 2% до 100 г + натрий-КМЦ 4,0.

Для оценки течения раневого процесса применяли планиметрический и гистологический методы исследования. Для расчёта площади использовали мобильное приложение «Lesion Meter», суть которого заключалась в фотографировании кожного дефекта и автоматического подсчета площади раны.

Гистологическое исследование раневых биоптатов производили на 1-е, 3-и, 5-е, 8-е, 10-е сутки от начала лечения. Гистологические срезы окрашивали гематоксилин-эозином, на которых оценивали выраженность воспалительного процесса, сроки появления грануляционной ткани и краевой эпителизации, а также морфологию рубцовой ткани.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью программ Microsoft Excel 2010 и «Statistica 13.0». Количественные признаки представлялись как медиана, 25 и 75 перцентили (Me (25; 75)). При сравнении двух групп использовался U-критерий Манна-Уитни, а при множественном сравнении применялся Kruskal-Wallis test, с последующим сравнением средних рангов по группам. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе динамики изменения площади ран в 1-е сутки не было статистически значимых различий среди исследуемых групп (Рис. 1).

Наиболее активный процесс заживления у животных наблюдался в 3-й и 4-й комбинации, в состав которых помимо декспантенола входит пентоксифиллин. Наименьшие показатели площади раневого дефекта на протяжении всего периода исследования наблюдались в этих комбинациях. Медленнее процесс заживления происходил в 1-й и 2-й группе.

Гистологическая характеристика течения раневого процесса. С целью изучения особенностей регенеративного процесса было проведено морфологическое исследование биоптатов кож-

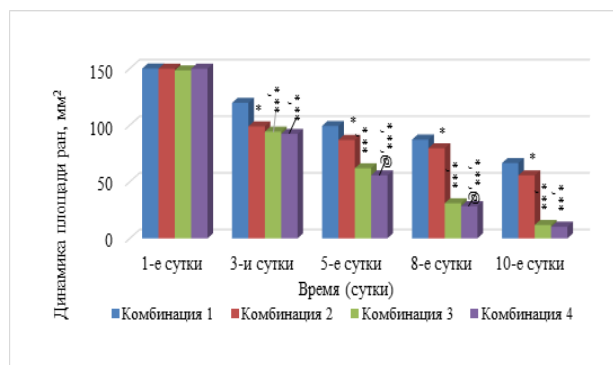


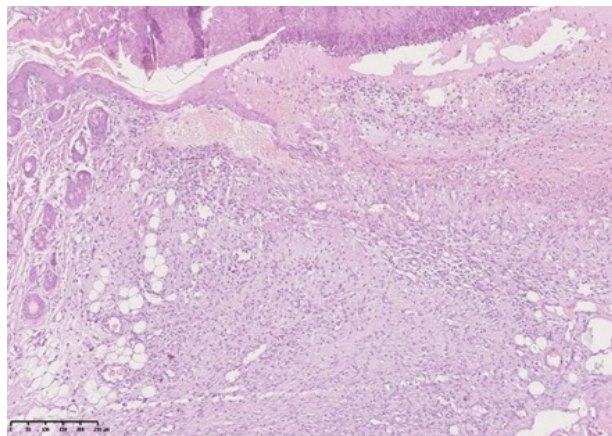
Рис. 1. Динамика изменения площади ран, мм².
Fig. 1. Dynamics of changes in the area of wounds, mm².

Примечание: *- $p < 0,05$ при сопоставлении комбинации 1 с остальными комбинациями; **- $p < 0,05$ при сопоставлении комбинации 2 с комбинацией 3 и 4; ***- $p < 0,05$ при сопоставлении комбинации 3 с комбинацией 4.

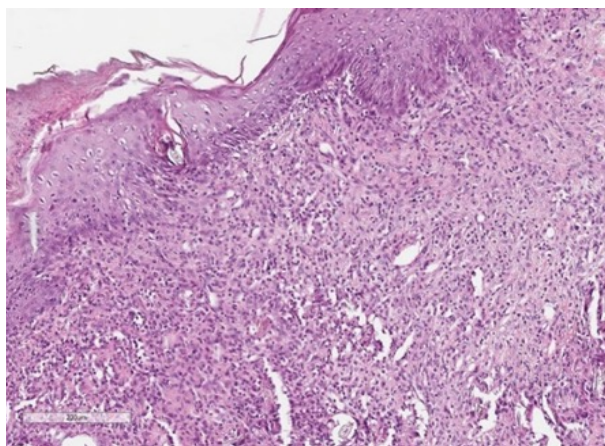
ных ран на 1-е, 3-и, 5-е, 8-е, 10-е сутки от начала лечения.

В группе 1 кожная рана на протяжении всего эксперимента была заполнена гнойно-некротическим содержимым. К 10 суткам в нижних слоях дефекта визуализируется грануляционной тканью с умеренно выраженной лимфоцитарной инфильтрацией. Сохраняются признаки отека. С краев раны визуализируется нарастание тонкого эпидермиса, а центральная часть прикрыта клеточным детритом, пропитанным фибрином (Рис. 2А).

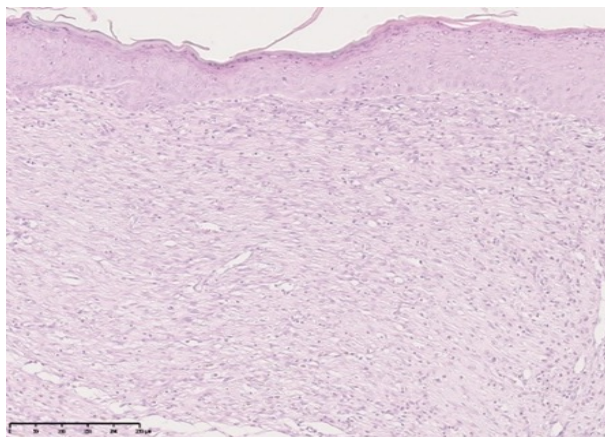
На первые сутки эксперимента в группе с применением препарата «Левомеколь» кожная рана заполнена некротическими массами, нижележащие слои пропитаны фибрином. В краях раны определяется круглоклеточная инфильтрация и интерстициальный отек. На 3-и и 5-е и сутки эксперимента в группе с применением препарата «Левомеколь» полностью заполнена новооб-



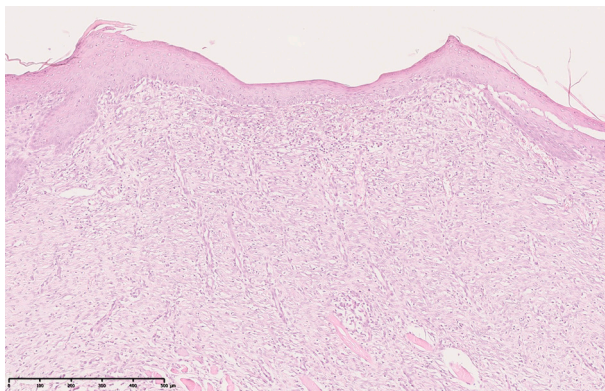
А



Б



В



Г

Рис. 2. Микрофотография фрагмента кожи в области раневого дефекта на 10-е сутки эксперимента. Окp. Г+Э. х 200. А – в контрольной группе. Б – в группе с применением препарата «Левомеколь». В – в группе с применением комбинации 3. Г – в группе с применением комбинации 2 + пентоксифиллин (в/м).

Fig. 2. Micrograph of a skin fragment in the area of a wound defect on the 10th day of the experiment. H+E. x200. А – in the control group. Б – in the group with the use of the drug «Levomekol». В – in the group with the use of combination 3. Г – in the group with the use of combination 2 + pentoxifylline (i/m).

разованной тканью, причем наибольшая часть представлена клеточными компонентом, среди которого преобладает клетки фибробластического дифферона. На 8-е сутки эксперимента рана очищена от гнойно некротических отложений. В области грануляционной ткани определяются крупного диаметра вертикально ориентированные кровеносные сосуды. Визуализируется большое количество тонких, зрелых, расположенных со строгой упорядоченной структурностью соединительнотканых волокон. С краев интактной кожи определяется краевое нарастание эпидермиса. На 10-е сутки отмечается уменьшение площади раневого дефекта за счет контракции краев раны и образование соединительнотканного рубца, состоящий из зрелых достаточно толстых коллагеновых волокон (Рис. 2Б).

На первые сутки эксперимента в группе с применением комбинации 3 рана «чистая», слабо выраженная лимфоцитарная инфильтрация определяется в краях раны. Дно раны заполнено аморфным веществом, клетками воспалительного ряда. Интересно отметить, что в подлежащих интактных тканях визуализируются кровеносные сосуды с расширенным просветом. На 3-и и 5-е сутки происходит заполнение кожного дефекта грануляционной тканью. В верхней части визуализируется очаговое пропитывание фибрином. В средней и нижних частях большое количество новообразованных сосудов и тонких коллагеновых волокон. На поверхности наблюдается краевая эпителизация раны. На 8-е сутки эксперимента в изучаемой группе на месте травмы сформирована грануляционная ткань, состоящая из достаточно зрелых толстых коллагеновых волокон, большого количества вертикально расположенных кровеносных сосудов. На 10-е сутки на месте раны сформирован зрелый соединительнотканый рубец, который покрыт эпидермисом с правильной стратификацией. Рубцовая ткань состоит из плотно расположенных, толстых коллагеновых волокон. Среди клеток преобладают фиброциты и макрофаги. Новообразованные вертикальные кровеносные сосуды редуцированы, они единичны в поле зрения (Рис. 2В).

При изучении биоптатов, полученных после 1-ых суток эксперимента в 4 группе с применением комбинации 2 + пентоксифиллин (в/м) раневой дефект заполнен остатками лекарственных средств, при этом клеточного детрита или некротических масс не определяется. На 3-и сутки и 5-е сутки кожный дефект заполнен грануляционной тканью с большим количеством вертикально расположенных кровеносных сосудов. На поверхности новообразованной ткани определяются признаки интерстициального отека и умеренной диффузной круглоклеточной инфильтрации.

На 8-е сутки раневой дефект на большом протяжении покрыт тонким пластом новообразованного эпителия. Под ним располагается грануляционная ткань с большим количеством кровеносных сосудов. На 10-е формирование соединительнотканного рубца и полная эпителизация раны. Рубцовая ткани с достаточно большим количеством вертикально расположенных кровеносных сосудов. Среди клеток преобладают клеток фиброциты и фибробласты, но морфологическая картина свидетельствует о дальнейшей перестройке и реорганизации рубца (Рис. 2Г).

ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование имеет несколько важных результатов. Анализируя полученные данные, очевидно, что процесс заживления ран лучше всего протекал в группах «Опытная 3» и «Опытная 4».

Наиболее выраженный ранозаживляющий эффект в этих группах был связан с применением ранозаживляющего средства «декспантенол» и улучшающего трофику тканей средства «пентоксифиллин». По данным литературы, мази на основе пентоксифилина активно стимулируют регенерацию кожи и слизистых оболочек, участвуют в нормализации клеточного метаболизма, ускоряет митоз и увеличивает прочность коллагеновых волокон [7]. Najafi E., et al. в своем рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании установили, что применение 5%-ной мази пентоксифиллина для лечения пролежневых ран способствует их активному заживлению [8; 9]. В работе Gorski J., et al. при сравнительном исследовании в условиях фракционного абляционного лазерного лечения мазь, содержащая декспантенол, показала более высокие показатели реэпителизации и лучшие косметические результаты по сравнению со стандартным лечением вазелином [10]. Авторы пришли к выводу, что местное применение декспантенола представляет собой подходящий и современный вариант лечения послеоперационных ран, особенно при его применении на ранних стадиях после поверхностного повреждения кожи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно результатам, планиметрического и гистологического методов исследования, наилучшие показатели заживления раны были в группах, где при лечении ран в условиях ишемии использовались комбинации лекарственных средств бензалкония хлорид, дексапантенол и пентоксифиллин. Причем достоверных различий между комбинациями 3 и 4 не было, несмотря на разный способ введения пентоксифиллина местно или внутримышечно. Таким образом, данные

комбинации могут быть рекомендованы к дальнейшим доклиническим исследованиям.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Морозов А. М., Сергеев А. Н., Сергеев Н. А. и др. Современные методы стимуляции процесса регенерации послеоперационных ран. Сибирское медицинское обозрение. 2020;3(123):54-60.

2. Cooke J. P., Meng S. Vascular regeneration in peripheral artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(7):1627-1634. doi:10.1161/atvbaha.120.31286.

3. Beaumier M., Murray B. A., Despatis M. A., Patry J., Murphy C., Jin S., et al. Best practice recommendations for the prevention and management of peripheral arterial ulcers. In: *Foundations of Best Practice for Skin and Wound Management. Asupplement of Wound Care Canada.* 2020:78

4. Аль-Канани Э. С., Шевченко Е. Г., Гостищев В. К. и др. Оценка эффективности модифицированного серебром монтмориллонита в лечении больных с инфекцией кожи и мягких тканей. *Актуальные проблемы медицины.* 2022.;44(3):302-314.

5. Barrigah-Benissan K., Ory J., Sotto A., et al. Antiseptic agents for chronic wounds: A Systematic Review. *Antibiotics.* 2022;11(3):1-15. doi:10.3390/antibiotics11030350.

6. Патент РФ на изобретение № 2807383. Оpubл. 14.11.23, Бюл. №32. ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ, авторы Терехов А.Г., Григорьян А.Ю., Мишина Е.С. Способ моделирования кожной раны в условиях ишемии. URL: https://www1.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet. (Дата обращения: 02.09.2024).

7. Balazic E., Axler E., Konisky H., et al. Pentoxifylline in dermatology. *Journal of Cosmetic Dermatology.* 2023;22(2):410-417. doi:10.1111/jocd.15445.

8. Aghajani A., Kazemi T., Enayatifard R. et al. Investigating the skin penetration and wound healing properties of niosomal pentoxifylline cream. *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2020;151:1-12.

9. Najafi E., Ahmadi M., Mohammadi M., et al. Topical pentoxifylline for pressure ulcer treatment: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Journal of wound care.* 2018;27(8):495-502.

10. Gorski J., Proksch E., Baron J. M., et al. Dexpanthenol in wound healing after medical

and cosmetic interventions (postprocedure wound healing). *Pharmaceuticals.* 2020;13(7):138. doi:10.3390/ph13070138.

REFERENCES

1. Morozov A. M., Sergeev A. N., Sergeev N. A., et al. Modern methods of stimulating the regeneration process of postoperative wounds. *Siberian Medical Review.* 2020;3(123):54–60. (In Russ.).

2. Cooke J. P., Meng S. Vascular regeneration in peripheral artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(7):1627-1634. doi:10.1161/atvbaha.120.31286.

3. Beaumier M., Murray B. A., Despatis M. A., Patry J., Murphy C., Jin S., et al. Best practice recommendations for the prevention and management of peripheral arterial ulcers. In: *Foundations of Best Practice for Skin and Wound Management. Asupplement of Wound Care Canada.* 2020:78

4. Al-Kanani E. S., Shevchenko E. G., Gostishchev V. K., et al. Evaluation of the effectiveness of silver-modified montmorillonite in the treatment of patients with skin and soft tissue infections. *Actual problems of medicine.* 2022.;44(3):302–314. (In Russ.).

5. Barrigah-Benissan K., Ory J., Sotto A., et al. Antiseptic agents for chronic wounds: A Systematic Review. *Antibiotics.* 2022;11(3):1-15. doi:10.3390/antibiotics11030350.

6. Patent RU No. 2807383. Publ. 14.11.23, Byul. No. 32. Terekhov A.G., Grigoryan A.Yu., Mishina E.S. Possibility of modeling a skin wound under ischemic conditions. URL: https://www1.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet. (Accessed September 9, 2024). (In Russ.).

7. Balazic E., Axler E., Konisky H. et al. Pentoxifylline in dermatology. *Journal of Cosmetic Dermatology.* 2023;22(2):410-417. doi:10.1111/jocd.15445.

8. Aghajani A., Kazemi T., Enayatifard R., et al. Investigating the skin penetration and wound healing properties of niosomal pentoxifylline cream. *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2020;151:1-12.

9. Najafi E., Ahmadi M., Mohammadi M., et al. Topical pentoxifylline for pressure ulcer treatment: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Journal of wound care.* 2018;27(8):495–502.

10. Gorski J., Proksch E., Baron J. M., et al. Dexpanthenol in wound healing after medical and cosmetic interventions (postprocedure wound healing). *Pharmaceuticals.* 2020;13(7):138. doi:10.3390/ph13070138.

ВЛИЯНИЕ НАНЕСЕНИЯ ДЕФЕКТА В БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТИ ПОСЛЕ 60-СУТОЧНОГО ВВЕДЕНИЯ ТАРТРАЗИНА ПРЕОБРАЗОВАНИЯ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА ДЕНТИНА НИЖНЕГО РЕЗЦА БЕЛЫХ КРЫС И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ

Бибик В. В.¹, Мосягина Н. А.¹, Соловьева И. В.¹, Гуценко А. В.¹, Шимкус Т. С.²

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки»), 291045, Луганская Народная Республика, г.о. Луганский, кв-л 50-летия обороны Луганска, д. 1г, Луганск, Россия

²Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Мосягина Надежда Александровна, ассистент кафедры анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии, Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, e-mail: mosyaginan@bk.ru

For correspondence: Nadezhda A. Mosyagina, assistant professor of the department of human anatomy, operative surgery and topography anatomy, Saint Luka Lugansk State Medical University, e-mail: mosyaginan@bk.ru

Information about authors:

Bibik V. V., <https://orcid.org/0009-0006-0490-6063>

Mosyagina N. A., <https://orcid.org/0000-0001-9176-8549>

Solovyeva I. V., <https://orcid.org/0000-0001-8617-8296>

Gutsenko A. V., <https://orcid.org/0000-0002-8207-2766>

Shimkus T. S., <https://orcid.org/0009-0008-5222-8767>

РЕЗЮМЕ

Цель: анализ изменений химического состава дентина нижнего резца (LID) у белых лабораторных крыс с экспериментально вызванной травмой большеберцовых костей после введения тартразина (Tart) на протяжении 60 дней, а также в оценке возможности коррекции выявленных изменений с помощью мексидола (Mex) или тиотриазолина (Tia). Материал и методы. Эксперимент проводился с участием 280 самцов крыс, которые были разделены на 8 групп. Животным с остеотомией и без неё проводили внутривентрикулярное введение Tart в дозе 1500 мг/кг/сутки, а также интраперитонеальное введение Mex в дозе 50 мг/кг/сутки или Tia в дозе 117,4 мг/кг/сутки. Результаты. Содержание воды в золе LID снижалось с 10 по 45 сутки после операции по сравнению с данными группы Tart1500Д на 18,89%, 17,06%, 19,69% и 14,90%. В то же время, содержание минеральных веществ увеличивалось на 3,75%, 3,57%, 4,33% и 2,66%, а содержание органических веществ на 4,47%, 4,68% и 4,46% в период с 15 по 45 сутки. Заключение. Мексидол и тиотриазолин оказывают положительное влияние на макроэлементный состав нижних резцов у крыс с переломами большеберцовых костей и без них при условии высокой дозы тартразина.

Ключевые слова: дентин, нижний резец, дефект, тартразин, мексидол, тиотриазолин.

THE EFFECT OF TIBIA INJURY AFTER 60-DAY TARTRAZINE ADMINISTRATION ON THE TRANSFORMATION OF THE CHEMICAL COMPOSITION OF DENTIN OF LOWER INCISORS IN WHITE RATS AND THE POSSIBILITY OF ITS CORRECTION

Bibik V. V.¹, Mosyagina N. A.¹, Solovyeva I. V.¹, Gutsenko A. V.¹, Shimkus T. S.²

¹Saint Luka Lugansk State Medical University, Lugansk, Russia

²Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

Aim: analysis of changes in the chemical composition of the lower incisor dentin (LID) in white laboratory rats with experimentally induced tibial trauma after the introduction of tartrazine (Tart) for 60 days, as well as an assessment of the possibility of correcting the identified changes using mexidol (Mex) or thiothiazoline (Tia). Material and methods. The experiment was conducted on 280 laboratory animals, which were divided into 8 groups. Tart was administered intragastrically at a dose of 1500 mg/kg/day, while Mex was administered intraperitoneally at a dose of 50 mg/kg/day, and Tia at a dose of 117.4 mg/kg/day, both with and without tibial bone damage. Results. Showed that the water content of LID ash significantly decreased from day 10 to day 45 after surgery, compared with the values in the tartrazine group (Tart1500D) by 18.89%, 17.06%, 19.69% and 14.90%. At the same time, the mineral content increased by 3.75%, 3.57%, 4.33% and 2.66%, and the organic content increased by 4.47%, 4.68% and 4.46% from day 15 to

day 45. Conclusions. Mexidol and thiothiazoline have positive effects on macroelemental content of LID in rats with or without fractures of the tibiae and excessive tartrazine intake.

Key words: dentin, lower incisor, defect, tartrazine, mexidol, thiothiazoline.

Тартразин – желтый водорастворимый анионный азокраситель, который широко применяется в плавленых сырах, консервированных фруктах и овощах, рыбных консервах, винных напитков. Краситель используют во всех странах мира, а уровень его воздействия на население варьируется [1].

Тартразин (Tart) относится к пищевым добавкам, которые вызывают серьезные опасения относительно безопасности потребителей при различных дозах, что актуально при реальном воздействии на человека. Поэтому он является предметом многих экспериментальных исследований, направленных на оценку его генотоксичности, цитотоксичности, канцерогенности, токсичности для развития, а в последнее время и потенциальных неврологических, репродуктивных и эндокринных эффектов, что напрямую влияет на костную систему организма [2]. Токсичность Tart может быть напрямую связана с токсичностью самой молекулы или метаболитов. Биодоступность Tart при приеме внутрь очень низкая. Однако он интенсивно метаболизируется кишечной микрофлорой, что позволяет ему легко усваивать метаболиты, а восстановительная биотрансформация азосвязи также происходит в коже и печени. Tart не влияет на активность Р-гликопротеина. Этот неразлагаемый краситель может приводить к биоаккумуляции в организме и вызывать различные расстройства со стороны практически всех систем организма [3, 4]. Вместе с этим информация о морфофункциональных изменениях в зубочелюстной системе на фоне костной травмы после длительного приема высоких доз пищевых красителей в свободном доступе в литературе отсутствует.

Цель исследования: анализ изменений химического состава дентина нижнего резца (LID) у белых лабораторных крыс с экспериментально вызванной травмой большеберцовых костей после введения тартразина (Tart) на протяжении 60 дней, а также в оценке возможности коррекции выявленных изменений с помощью мексидола (Mex) или тиотриазолина (Tia).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.

Исследование было одобрено биоэтическим комитетом ФГБОУ ВО «ЛГМУ им. Св. Луки» Минздрава России (Протокол № 4 от 18.12.2023 г). В эксперименте использовали 280 самцов крыс массой 200–210 г, которые были разделены

на несколько групп: КПК-группа — интактные животные; ДБК-группа — крысы с хирургическим дефектом большеберцовой кости; Tart1500-группа — крысы, получавшие внутривенно 1 мл тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки на протяжении 60 дней; Tart1500Д-группа — крысы, у которых хирургическое повреждение большеберцовой кости было произведено по окончании 60-дневного введения тартразина. Также были образованы группы Tart1500М-, Tart1500Т-, Tart1500ДМ- и Tart1500ДТ – крысы, которым одновременно с введением тартразина с или без хирургического вмешательства выполняли интраперитонеальное введение Mex в дозе 50 мг/кг/сутки или Tia в дозе 117,4 мг/кг/сутки.

По завершении эксперимента (на 3, 10, 15, 24 и 45 сутки после прекращения введения тартразина) животных подвергали эвтаназии, а нижние резцы очищали от цемента и эмали. Дентин сушили при 102°C в течение суток и обжигали в муфельной печи при температуре 650°C. В полученном растворе LID (10 мг золы на 2 мл 0,1 N соляной кислоты) проводили определение содержания Na, K, Mg, F и Ca с использованием атомно-абсорбционного фотометра типа «Сатурн»-2 в режиме эмиссии в воздушно-пропановом пламени, а также определяли содержание P по методике, описанной Бригсом [5].

Полученные результаты анализировались с использованием методов вариационной статистики с применением стандартного программного обеспечения. Статистическая обработка проводилась с помощью t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони, при этом различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для КПК-группы животных за период с 3 по 45 сутки наблюдалось уменьшение долей воды и органических веществ в золе с $10,75 \pm 0,24\%$ до $10,35 \pm 0,11\%$ и с $20,30 \pm 0,30\%$ до $19,69 \pm 0,03\%$, при этом в исследовании наблюдалось повышение содержания минеральных веществ с $68,95 \pm 0,31\%$ до $69,96 \pm 0,11\%$. Также увеличивалось содержание макроэлементов в золе LID: уровень Ca изменился с $26,06 \pm 0,30\%$ на $27,36 \pm 0,40\%$, F – с $2,00 \pm 0,03\%$ до $2,15 \pm 0,02\%$, Mg – с $2,12 \pm 0,03\%$ до $2,32 \pm 0,03\%$, а P – с $13,51 \pm 0,10\%$ до $13,86 \pm 0,15\%$. В связи с этим несколько увеличилось и соотношение Ca/P в ходе наблюдения – с $1,93 \pm 0,02$ до

1,97±0,02. В ходе наблюдения содержание гидрофильных элементов в LID уменьшалось: показатели Na изменились с 0,90±0,01% до 0,81±0,01%, и показатели К с 0,62±0,01% до 0,55±0,01%.

Для ДБК-группы содержание воды в LID во все сроки после операции при сравнении с КПК-группой превышало значения на 16,39%, 18,21%, 23,74%, 34,28% и 33,53%. При этом в LID в сравнении с КПК-группой доля минеральных веществ уменьшалась с 15 по 45 сутки реадaptации на 2,58%, 4,12% и 4,06%, а доля органического компонента к 24 и 45 суткам – на 4,23% и 3,21%.

Для ДБК-группы с 15 по 45 сутки после проведения операции в золе LID у крыс содержание F уменьшалось при сравнении с КПК-группой на 7,05%, 7,71% и 6,78%, а содержание Ca к 45 суткам – на 4,61%. Соотношение Ca/P снижалось на протяжении 15-45 суток, с уменьшением на 4,60%, 7,09% и 8,25%. В то же время, содержание натрия, калия и магния в LID, по сравнению с контрольной группой, оказалось ниже на 7,29%, 8,56%, 9,11% и 9,70%; 6,56%, 6,44%, 8,75% и 8,79%; а также 5,56%, 6,31%, 9,50% и 8,86% соответственно в период с 10 до 45 суток после операции.

Таким образом, наблюдается, что перелом большеберцовых костей влияет на баланс макроэлементов в LID уже на 10 сутки после вмешательства. Пик изменений был зафиксирован на 24 сутки, после чего начали проявляться признаки восстановления химического состава. Тем не менее, показатели большинства макроэлементов в LID оставались статистически значимо ниже по сравнению с контрольной группой на 45 сутки после операции. В золе LID для Tart1500-группы в сравнении с ДБК-группой увеличивались показатели содержания воды во все сроки периода реадaptации на 37,21%, 36,18%, 41,35%, 45,08% и 37,77%. В такие же сроки содержание органических и минеральных веществ отставали от значений при сравнении с ДБК-группой на 6,28%, 5,74%, 9,23%, 8,82% и 4,69%, и на 3,96%, 4,16%, 4,03%, 4,49% и 4,26% соответственно.

В золе LID содержание Ca и F с 3 по 45 сутки периода реадaptации было меньше значений ДБК-группы на 7,53%, 9,40%, 10,07%, 7,61% и 5,48%, и на 8,84%, 7,64%, 4,93%, 7,04% и 6,51% соответственно, а содержание P к 3 суткам – больше на 3,99%. Поэтому соотношение Ca/P в золе дентина животных Tart1500-группы было меньше, чем в ДБК-группе во все сроки реадaptации на 11,05%, 11,81%, 12,02%, 8,98% и 6,77%.

Содержание в золе дентина Na, K и Mg, наоборот, возрастало, и с 3 по 45 сутки периода реадaptации при сравнении с ДБК-группой увеличивалось на 11,15%, 13,29%, 10,07%, 8,08% и 9,88%, на 12,18%, 9,84%, 8,83%, 8,50% и 8,01%,

и на 9,65%, 7,88%, 8,65%, 6,29% и 4,86% соответственно.

В данном случае, воздействие тартразина на протяжении 60 суток в дозе 1500 мг/кг/сутки приводит к нестабильности химического состава в золе с максимальными проявлениями к 3-10 суткам, с постепенным восстановлением показателей. Через 45 суток после окончания заправки статистически значимые изменения макроэлементного состава LID все ещё сохраняются.

У животных группы Tart1500Д с 3-го дня после операции были отмечены статистически значимые различия в химическом составе золы по сравнению с показателями группы Tart1500. В золе LID содержание воды в группе Tart1500Д увеличивалось по сравнению с группой Tart1500 на 21,12%, 29,83%, 30,91%, 26,32% и 22,79% на протяжении всех сроков после операции. В то же время содержание минеральных веществ снижалось с 3-го по 45-й день после операции на 2,91%, 3,98%, 4,33%, 3,87% и 2,88%. Содержание органических веществ также уменьшалось с 10-го по 45-й день на 6,35%, 7,12%, 6,53% и 6,39%.

Содержание Ca и F в золе LID уменьшалось при сравнении с Tart1500-группой с 3 по 45 сутки после проведения операции на 9,59%, 10,49%, 10,67%, 9,85% и 8,41%, и на 7,21%, 11,02%, 9,94%, 8,65% и 5,63% соответственно. При этом с 3 по 15 сутки увеличивалось содержание P на 6,28%, 5,82% и 4,98%. Во все сроки после операции соотношение Ca/P в дентине уменьшалось при сравнении с Tart1500-группой на 14,89%, 15,42%, 14,90%, 11,85% и 9,34%.

В период с 3 по 45 сутки после операции уровень K в золе LID был выше, чем в группе Tart1500, на 11,11%, 7,69%, 5,38%, 6,21% и 4,99%. Содержание Mg в LID также превышало значения группы Tart1500 на 9,08%, 8,71% и 6,79% в интервале с 3 по 15 сутки, в то время как уровень Na был выше на 11,20%, 5,89%, 7,26% и 5,83% с 3 по 24 сутки. Это свидетельствует о том, что остеотомия большеберцовых костей под воздействием тартразина в течение 60 дней вызывает нестабильность химического состава золы начиная с 10 суток после операции. На 24 сутки исследования макроэлементный состав достиг максимальных значений, однако статистически значимые различия с группой Tart1500 фиксировались только к 45 суткам.

Что касается группы Tart1500M, в золе LID уровень воды снижался на протяжении всего наблюдения по сравнению с Tart1500 и составил 10,43%, 13,85%, 25,07%, 24,44% и 19,08%. Содержание минеральных веществ в дентине увеличивалось относительно группы Tart1500 в интервале с 10 по 45 сутки на 2,68%, 4,12%, 3,73% и 3,09%, в то время как уровень органических

компонентов возрос лишь к 15 и 24 суткам на 6,80% и 7,47%.

С 3 по 24 сутки наблюдения периода реадaptации при сравнении с Tart1500-группой в золе дентина содержание Са увеличивалось на 5,21%, 6,19%, 9,63% и 5,54%, при этом содержание F к 3, 10 и 45 суткам – на 8,76%, 5,26% и 4,62%. Соотношение Са/Р также превышало значения группой Tart1500 к 3, 10, 15 и 45 суткам – на 4,96%, 4,09%, 7,79% и 2,55%.

Таким образом, использование мексидола одновременно при 60-дневном действии тартразина в Tart1500M-группе при сравнении с Tart1500-группой наблюдается восстановление макроэлементного состава LID на протяжении всего периода реадaptации.

Сравнивая Tart1500T-группу с Tart1500-группой, выяснилось, что содержание воды в LID было меньше с 3 по 45 сутки периода на 16,16%, 19,70%, 25,16%, 28,36% и 21,62%. При этом содержание минерального компонента в золе LID при сравнении с Tart1500-группой во все сроки периода реадaptации превышало на 2,55%, 3,56%, 3,81%, 4,57% и 3,50%, а содержание органических веществ к 15 и 24 суткам – на 8,01% и 7,80%.

Содержание Са и соотношение Са/Р при сравнении с Tart1500-группой в золе LID увеличивалось во все сроки периода реадaptации на 6,46%, 7,86%, 8,89%, 5,98% и 4,12%, и на 6,76%, 8,38%, 8,12%, 4,59% и 3,38% соответственно, а также содержание F к 3, 10, 24 и 45 суткам – на 5,55%, 6,34%, 4,55% и 6,61%. При этом наблюдалось уменьшение содержание Na при сравнении с Tart1500-группой в золе LID во все сроки периода реадaptации на 5,73%, 8,30%, 5,95%, 6,84% и 7,70%, содержание К с 3 по 24 сутки – на 6,76%, 5,76%, 6,58% и 6,22%, а содержание Mg только лишь к 3 и 15 суткам – на 4,86% и 4,73%.

Таким образом, использование тиотриазолина при воздействии тартразина на протяжении 60 суток для животных Tart1500T-группы при сравнении с Tart1500-группой характерно восстановление макроэлементного состава в золе LID во все сроки периода реадaptации.

Содержание воды уменьшалось в золе LID с 10 по 45 сутки после проведения операции при сравнении с значениями Tart1500Д-группы на 18,89%, 17,06%, 19,69% и 14,90%. Но минеральные вещества при этом увеличивались в золе LID при сравнении с Tart1500Д-группой с 10 по 45 сутки после проведения операции на 3,75%, 3,57%, 4,33% и 2,66%, а органические вещества с 15 по 45 сутки – на 4,47%, 4,68% и 4,46%.

Содержание Са в золе LID превышало значения с 10 по 45 сутки после проведения операции при сравнении с Tart1500Д-группой на 6,42%, 6,48%, 6,31% и 5,70%, а соотношение Са/Р во

все сроки наблюдения – на 5,36%, 8,04%, 8,07%, 7,32% и 9,50%.

Таким образом, для Tart1500DM-группы при сравнении Tart1500Д-группой характерны признаки восстановления химического состава LID на фоне введения Mex при воздействии тартразина на протяжении 60 суток после нанесения дефектов большеберцовых костей с 3 по 45 сутки периода реадaptации.

Для животных, входивших в группу Tart1500DT, статистически значимые различия по сравнению с группой Tart1500Д были зафиксированы на протяжении всего периода с 3 по 45 сутки после операции. В частности, уровень воды в LID у этой группы на протяжении всего эксперимента оказался ниже на 14,83%, 25,11%, 21,13%, 23,38% и 18,39% по сравнению с группой Tart1500Д. В то же время, содержание как органических, так и минеральных веществ в LID увеличивалось по сравнению с Tart1500Д на интервале с 10 по 45 сутки после операции, составив 6,22%, 5,53%, 6,22% и 6,70% для органических веществ, а также 4,86%, 4,42%, 5,03% и 2,95% для минеральных.

Содержание Са и соотношение Са/Р в золе LID увеличивалось во все сроки после проведения операции при сравнении с Tart1500Д-группой на 5,58%, 7,37%, 7,59%, 6,68% и 8,16%, и на 8,35%, 8,41%, 9,60%, 7,59% и 9,88% соответственно, а содержание F только с 3 по 24 сутки – на 5,71%, 6,15%, 8,01% и 6,68%. Также, содержание Na при сравнении значений с Tart1500Д-группой животных в золе LID уменьшалось только лишь к 3 суткам после проведения операции на 6,43%, а содержание К и Mg к 10 и 15 суткам – на 6,94% и 4,68% и на 4,96% и 5,27% соответственно.

Таким образом, для Tart1500DT-группы по сравнению с Tart1500Д-группой характерны признаки восстановления химического состава LID при введении тиотриазолина на фоне воздействия тартразина на протяжении 60 суток после остеотомии большеберцовых костей с 3 по 45 сутки периода реадaptации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Тартразин активно исследуется по сравнению с другими синтетическими пищевыми красителями, и были высказаны опасения по поводу его безопасности. Во многих исследованиях сообщается о серьезных токсических эффектах после приема определенных доз [6].

При этом наблюдаются противоречивые результаты проводимых исследований, они связаны со сложностью обработки результатов, неоднородностью объектов исследования, использования не пищевого Tart и без указания уровня его чистоты.

В ходе нашего исследования было выявлено, что создание дефекта в большеберцовых костях приводит к изменению минерального, макро- и микроэлементного состава LID, что наблюдается в большинстве случаев начиная с 10-го дня после операции. К 24-му дню после вмешательства изменения достигали максимальных значений, после чего начинали восстанавливаться. К 45-му дню после операции в большинстве проанализированных показателей химического состава LID сохранялись статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой [7].

Кроме того, у экспериментальных животных отмечалась нестабильность макроэлементного состава LID в результате введения Tart в дозе 1500 мг/кг/сутки внутрижелудочно на протяжении 60 суток. Максимальные значения данного показателя наблюдались на 3-10-й день после начала эксперимента, после чего происходило постепенное восстановление. Для большинства исследуемых химических показателей к 45-му дню эксперимента сохранялись статистически значительные отличия от контрольной группы.

Следует отметить, что у экспериментальных животных, у которых был создан дефект в большеберцовых костях и введен Tart в дозе 1500 мг/кг/сутки в течение 60 дней, наблюдалась дестабилизация химического состава LID, начиная с 10-го дня после операции. Наивысшие показатели изменений фиксировались к 24-м суткам, однако статистически значимые различия по сравнению с группой, получавшей Tart1500, сохранялись вплоть до 45-х суток.

Полученные результаты можно объяснить следующим образом. Tart повышает сывороточные маркеры окислительного стресса, что может приводить к повреждению ДНК, снижает уровень нейромедиаторов и антиоксидантных биомаркеров и увеличивает содержание прооксидантов. В связи с этим, Tart способен вызывать нарушение костеобразования, что в свою очередь ведет к минерализации химического состава LID [8].

Одним из ключевых моментов является то, что инъекции Mex в дозе 50 мг/кг в сутки, проводимые интраперитонеально, вместе с применением Tart в количестве 1500 мг/кг в сутки в течение 60 дней, способствуют восстановлению содержания макроэлементов в LID на протяжении всего времени реадaptации, если сравнивать с животными из группы Tart1500. Похожим образом, интраперитонеальное введение Tia дозировкой 117,4 мг/кг/сутки в сочетании с той же дозой Tart тоже положительно влияет на восстановление макроэлементного состава LID с 3-го по 45-й день реадaptации в сравнении с группой Tart1500.

Таким образом, в группе Tart1500ДМ, где применялся Mex, отмечается восстановление хими-

ческого состава LID с 3 по 45 сутки реадaptации при использовании Tart.

Введение Mex или Tia способствует восстановлению макроэлементного состава LID. Это можно объяснить тем, что данные препараты активизируют аэробный гликолиз, что приводит к угнетению окислительных процессов и увеличению уровня нейромедиаторов и антиоксидантных биомаркеров [9; 10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение препарата Tart лабораторным крысам в дозе 1500 мг/кг/сутки на протяжении 60 дней приводит к возникновению нестабильности в макроэлементном составе LID, которая наиболее выражена на 3-10 день после завершения введения, а затем наблюдается постепенное восстановление. Проведение остеотомии большеберцовых костей на фоне введения Tart в дозе 1500 мг/кг/сутки в течение 60 дней приводит к дестабилизации химического состава LID, начиная с 10 дня после оперативного вмешательства. Интраперитонеальное введение Mex в дозе 50 мг/кг/сутки или Tia в дозе 117,4 мг/кг/сутки одновременно с заправкой Tart в дозе 1500 мг/кг/сутки на протяжении 60 дней, как после остеотомии большеберцовых костей, так и без неё, способствует восстановлению макроэлементного состава LID в период реадaptации с 3 по 45 день.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Khayyat L., Essawy A., Sorour J., Soffar A. Tartrazine induces structural and functional aberrations and genotoxic effects in vivo. *Peer J.* 2017;5(8):3041. doi:10.7717/peerj.3041.
2. dos Santos J. R., de Sousa Soares L., Soares B. M., et al. Cytotoxic and mutagenic effects of the food additive tartrazine on eukaryotic cells. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2022 Dec 23;23(1):95. doi:10.1186/s40360-022-00638-7.
3. Visweswaran B., Krishnamoorthy G. Oxidative Stress by Tartrazine in the Testis of Wistar Rats. *Journal of Pharmacy and Biological Sciences.* 2012;2(3):44-49.
4. Kamal A. A., Fawzia S. A.-S. Toxicological and safety assessment of tartrazine as a synthetic food additive on health biomarkers: a review *Afr. J. Biotechnol.* 2018;17(6):139-149. doi:10.5897/AJB2017.16300.
5. Мосягина Н. А. Влияние препарата кальция кальцеин адванс на химический состав регенерата большеберцовой кости у крыс при повторном переломе на фоне сахарного диабета

2 типа. Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. 2022;20(4): 120-126.

6. Raposa B., Pónusz R., Gerencsér G., Budán F., Gyöngyi Z., Tibold A., Hegyi D., Kiss I., Koller Á., Varjas T. Food additives: Sodium benzoate, potassium sorbate, azorubine, and tartrazine modify the expression of NFκB, GADD45α, and MAPK8 genes. *Physiol Int.* 2016;103(3):334-343. doi:10.1556/2060.103.2016.3.6.

7. Корж Н. А., Дедух Н. В. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Стадии регенерации. Ортопедия, травматология и протезирование. 2006;1:77-84.

8. Бибик В. В. Структура мышечного хряща нижней челюсти белых крыс после 60-суточного введения натрия бензоата либо тартразина. Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. 2023;21(2):102-107.

9. Воронина Т. А. Мексидол: основные нейрорепаративные эффекты и механизм действия. *Фарматека.* 2009;6:28-31.

10. Мовенко А. В., Лузин В. И., Савенко Л. Д. Особенности прочности плечевой кости у белых крыс различного возраста при избыточном употреблении кофеина и введении мексидола. Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. 2022;20(3):74-79.

REFERENCES

1. Khayyat L., Essawy A., Sorour J., Soffar A. Tartrazine induces structural and functional aberrations and genotoxic effects in vivo. *Peer J.* 2017;5(8):3041. doi:10.7717/peerj.3041.

2. dos Santos J. R., de Sousa Soares L., Soares, B. M., et al. Cytotoxic and mutagenic effects of the food additive tartrazine on eukaryotic cells. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2022 Dec 23;23(1):95. doi:10.1186/s40360-022-00638-7.

3. Visweswaran B., Krishnamoorthy G. Oxidative Stress by Tartrazine in the Testis of Wistar Rats. *Journal of Pharmacy and Biological Sciences.* 2012;2(3):44-49.

4. Kamal A. A., Fawzia S. A.-S. Toxicological and safety assessment of tartrazine as a synthetic food additive on health biomarkers: a review *Afr. J. Biotechnol.* 2018;17(6):139-149. doi:10.5897/AJB2017.16300.

5. Mosyagina N. A. The effects of calcium drug calcemin advance on chemical contents of bone regenerate of the tibia in diabetic rats after repeated fracture. *V.G. Koveshnikov morphological almanac.* 2022;20(4): 120-126. (In Russ.).

6. Raposa B., Pónusz R., Gerencsér G., Budán F., Gyöngyi Z., Tibold A., Hegyi D., Kiss I., Koller Á., Varjas T. Food additives: Sodium benzoate, potassium sorbate, azorubine, and tartrazine modify the expression of NFκB, GADD45α, and MAPK8 genes. *Physiol Int.* 2016;103(3):334-343. doi:10.1556/2060.103.2016.3.6.

7. Korzh N. A., Dedukh N. V. Reparative regeneration of bone: a modern view at the problem. *Regeneration stages. Orthopaedics, traumatology and prosthetics.* 2006;1:77- 84. (in Russ).

8. Bibik V. V. Structure of the condylar cartilage of the mandible in white rats after 60 days of administration of sodium benzoate or tartrazine. *V. G. Koveshnikov morphological almanac.* 2023;21(2):102-107. (In Russ.).

9. Voronina T. A. Mexidol: main neuropsychotropic effects and mechanisms of action. *Farmateka.* 2009;6:28-31. (In Russ.).

10. Movenko A. V., Luzin V. I., Savenko L. D. Features of the strength of the humerus in white rats of different ages with excessive consumption of caffeine and the administration of mexidol. *V. G. Koveshnikov morphological almanac.* 2022;20(3):74-79. (In Russ.).

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ МЕЖРАДИКУЛЯРНОЙ АЛЬВЕОЛЯРНОЙ КОСТИ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ДЕФЕКТ БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТИ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ФОРМИРОВАНИЯ РЕГЕНЕРАТА

Зинченко Е. В.¹, Мосягина Н. А.¹, Труфанова М. С.¹, Соловьёва И. В.¹, Гафарова Э. А.²

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки»), 291045, Луганская Народная Республика, г.о. Луганский, кв-л 50-летия обороны Луганска, д. 1г, Луганск, Россия

²Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Мосягина Надежда Александровна, ассистент кафедры анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии, Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, e-mail: mosyaginan@bk.ru

For correspondence: Nadezhda A. Mosyagina, assistant professor of the department of human anatomy, operative surgery and topography anatomy, Saint Luka Lugansk State Medical University, e-mail: mosyaginan@bk.ru

Information about authors:

Zinchenko E. V., <https://orcid.org/0000-0002-2628-334X>

Mosyagina N. A., <https://orcid.org/0000-0001-9176-8549>

Trufanova M. S., <https://orcid.org/0000-0002-4110-7467>

Solovyeva I. V., <https://orcid.org/0000-0001-8617-8296>

Gafarova E. A., <https://orcid.org/0000-0002-3374-1011>

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – определить динамику изменений структуры межрадикулярной альвеолярной кости верхней челюсти у белых крыс после введения аллогенных мезенхимальных стволовых клеток (АМСК) в дефект большеберцовых костей на различных стадиях формирования регенерата. Материал и методы. 90 половозрелых белых крыс массой 190-225 г, были разделены на 7 групп. Группа А - контрольные животные, группа В – крысы, которым наносили дефект большеберцовых костей диаметром 2,0 мм. В группе С-АМСК на 3 сутки в дефект имплантировали АМСК. В группах D-АМСК, E-АМСК, F-АМСК, G-АМСК имплантировали в зону дефекта на 10, 15, 24 и 45 сутки после его нанесения. Окрашенные гематоксилин-эозином срезы межкорневой области первого верхнего моляра использовали для гистоморфометрии. Рассчитывали объемную долю кости (BV), толщину трабекул (TrT) и ширину межтрабекулярных пространств (ISp). Результаты. В группе В BV была меньше значений группы А с 15 по 90 сутки после вмешательства на 4,95-7,43%, а TrT с 7 по 90 сутки – на 4,48-8,33%; ISp с 7 по 90 сутки превышала значения группы А на 5,57-9,58%. Имплантация АМСК в локус повреждения в различные сроки после операции сопровождалась восстановлением структуры альвеолярной кости межкорневой перегородки верхнего первого большого коренного зуба. При этом наиболее эффективным является введение АМСК на 10-е сутки повреждения. В этом случае TrT через 15, 24, 45 и 90 суток после операции была больше значений группы В на 4,26%, 4,77%, 6,05% и 5,32%, а BV с 30 по 90 сутки – на 5,60%, 5,80% и 5,21%. Также, с 30 по 90 сутки после операции ISp была меньше значений группы В на 5,47%, 7,85% и 5,36%. Введение АМСК через 24 и 45 суток после нанесения дефекта большеберцовых костей малоэффективно. Заключение. Имплантация АМСК в локус костного повреждения в различные сроки после операции сопровождается восстановлением структуры альвеолярной кости межкорневой перегородки верхнего первого большого коренного зуба. Наиболее эффективным является введение АМСК на 10-е сутки повреждения. На 24- и 45-е сутки после нанесения дефекта большеберцовых костей введение АМСК менее эффективно.

Ключевые слова: крысы, межрадикулярная альвеолярная кость, аллогенные мезенхимальные стволовые клетки, верхняя челюсть, дефект большеберцовой кости.

MORPHOMETRIC PARAMETERS OF THE MAXILLARY INTERRADICULAR ALVEOLAR BONE AFTER IMPLANTATION OF ALLOGENIC MESENCHYMAL STEM CELLS INTO THE TIBIAL DEFECT AT DIFFERENT STAGES OF REGENERATION

Zinchenko E. V.¹, Mosyagina N. A.¹, Trufanova M. S.¹, Solovyeva I. V.¹, Gafarova E. A.²

¹Saint Luka Lugansk State Medical University, Lugansk, Russia

²Medical Institute named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

Aim: to analyze changes in the structure of the interradicular alveolar bone of the maxilla in rats after the introduction of allogeneic mesenchymal stem cells (AMSC) into a tibial defect at various stages of regenerate formation. **Material and methods.** We used 90 sexually mature white rats weighing 190-225 g, which were divided into 7 groups. Group A included control animals, group B included rats to which a defect of the tibia with a diameter of 2.0 mm was applied. In group C- AMSC, AMSC were implanted into the defect on the 3rd day. In groups D-AMSC, E-AMSC, F-AMSC, G-AMSC were implanted into the defect area on the 10th, 15th, 24th and 45th days after its application. For histomorphometric analysis, hematoxylin and eosin-stained sections of the interradicular area of the first maxillary molar were used. Bone volume fraction (BV), trabecular thickness (TrT), and intertrabecular space width (ISp) were calculated. **Results.** In group B, BV was lower than the values of group A from day 15 to day 90 after the intervention by 4.95-7.43%, and TrT from day 7 to day 90 was lower by 4.48-8.33%; ISp from day 7 to day 90 exceeded the values of group A by 5.57-9.58%. Injections of AMSCs into the injury site at different times after surgery contributed to the restoration of the alveolar bone structure of the interradicular septum of the upper first molar. The most effective was the introduction of AMSC on the 10th day after injury. During this period, the trabecular thickness (TrT) from the 15th to the 90th day after surgery exceeded the values of group B by 4.26%, 4.77%, 6.05% and 5.32%, while the volume fraction of bone tissue (VT) from the 30th to the 90th day was higher than the values of group B by 5.60%, 5.80% and 5.21%. Also, from day 30 to day 90 after surgery, ISp was lower than the values of group B by 5.47%, 7.85% and 5.36%. The introduction AMSC on the 24th and 45th days after the creation of the tibia defect was ineffective. **Conclusion.** Implantation of AMSC into the area of bone damage at different stages after surgery contributes to the restoration of the alveolar bone structure of the interradicular septum of the upper first molar. The greatest efficiency was demonstrated by the introduction of AMSC on the 10th day after the injury. Injections of AMSC on the 24th and 45th days after the defect formation did not lead to the expected results.

Key words: rats, upper jaw, interradicular alveolar bone, allogeneic mesenchymal stem cells, tibial defect.

За последнее десятилетие появилось более глубокое понимание возможностей мезенхимальных стволовых клеток (МСК) в регенерации скелета, благодаря в основном доклиническим исследованиям и нескольким проводимым клиническим исследованиям, посвященным потенциалу использования МСК-терапии в сочетании с керамическими, биоразлагаемыми, синтетическими или матричными каркасами для восстановления тканей опорно-двигательного аппарата. Постоянное развитие методов лечения с применением МСК для восстановления функций опорно-двигательного аппарата находит подтверждение в многочисленных клинических исследованиях, проводимых на людях, а также в экспериментальных работах на животных, ориентированных на улучшение ветеринарной практики [1]. Несмотря на существующие проблемы, связанные с разработкой различных методик тканевой инженерии, достигнуты значительные успехи в восстановлении и регенерации скелетной ткани. Подходы к этим процессам продолжают развиваться и совершенствоваться, при этом особое внимание уделяется изучению механизмов, способствующих регенерации [2]. К таким механизмам можно отнести выбор правильного источника МСК, будь то аллогенные или аутологичные, как данные стволовые клетки локализуются в месте дефекта на прямую или косвенно путем миграции и влияют ли они на уже имеющиеся эндогенные стволовые клетки [3]. Время, в которое происходит введение экзогенных МСК также имеет очень важное значение для достижения макси-

мального восстановления поврежденной кости [4]. Проводятся исследования по определению того, как МСК впоследствии интегрируются для формирования правильной конфигурации клеток и способности дифференцировать и восстанавливать функциональную скелетную ткань и как механическая нагрузка оказывается на сконструированную МСК кость. Ещё одним направлением является улучшение или восстановление поврежденной или нарушенной микросреды до начала регенеративной терапии, чтобы обеспечить более высокую эффективность восстановления скелета [5]. Кроме того, для формирования кости необходима благоприятная сосудистая среда, где кровоснабжение способствует регенерации кости, смягчая гипоксические условия и некроз внутри каркаса, а также обеспечивая тесную связь между ангиогенезом и остеогенезом. Для этого требуются особые биоматериалы и методы доставки, чтобы привлечь эндогенные МСК или доставить экзогенные МСК.

С учетом всего вышеизложенного, несмотря на наличие обширного массива научных данных о влиянии МСК на организм, исследования морфологических изменений в опорном комплексе зубочелюстной системы после травмы какой-либо из костей добавочного скелета и последующей имплантации АМСК на разных этапах ремоделирования костной регенерации еще не представлены.

Цель исследования – определить динамику изменений структуры межрадикулярной альвеолярной кости верхней челюсти у белых крыс по-

сле введения АМСК в дефект большеберцовых костей на различных стадиях формирования регенерата.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на 90 крысах-самцах массой 190-225 г, разделенных на 7 групп: группа А – контрольные животные, в группе В крысам наносили сквозной дефект диаметром 2 мм в метадиафизарной области большеберцовых костей [6]. В группе С-АМСК на 3 сутки в дефект имплантировали АМСК. В группах D-АМСК, E-АМСК, F-АМСК, G-АМСК вводили в зону дефекта через 10, 15, 24 и 45 суток от повреждения. Из полостей большеберцовых и бедренных костей крыс-самцов вымывали костномозговые клетки при помощи питательной среды Игла МЕМ («Биолот», Россия). Клетки культивировали во флаконах площадью 25 см² («CORNING», США) в среде Игла МЕМ, обогащенной L-глутамином, 10% эмбриональной телячьей сывороткой, с добавлением двух антибиотиков в течение 14 суток при температуре 37° в атмосфере 5% CO₂ в условиях CO₂-инкубатора HF15UV («Heal Force», Китай), со сменой ½ среды каждые 5 суток. Манипуляция проводилась после декапитации экспериментальных животных под эфирным наркозом.

В ходе исследования крысы содержались в стандартных условиях вивария в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей (Страсбург, 1986 г.) [7]. По окончании эксперимента на 7, 15, 30, 60 и 90-е сутки животных подвергали декапитации под эфирным наркозом, в последующем проводили забор верхних челюстей с дальнейшей зачисткой мягких тканей. Подготовка костного материала проводилась по стандартным гистологическим методам. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилин-эозином. Срезы выполнялись на уровне первого верхнего моляра с толщиной 6-8 мкм. Полученный материал подвергался морфометрической диагностике, в которую входили такие параметры, как расчет объемной доли костной ткани (BV), толщины трабекул (TrT) и ширины межтрабекулярных пространств (ISp) [8; 9].

Все полученные данные были проанализированы с применением методов вариационной статистики с использованием лицензированных программ Microsoft Office Excel и Statistica 10.0. Для проверки нормальности распределения полученных числовых данных был использован тест Колмогорова-Смирнова. Статистическую значимость отклонений оценивали с помощью параметрического метода сравнения двух незави-

симых выборок – критерия Стьюдента (в случае нормального распределения). Если распределение не имело нормального характера, применялся критерий Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при уровне вероятности ошибки 5% ($p < 0,05$) [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ

У животных из группы А в период с 7 по 90 сутки наблюдения BV изменялась в пределах 73,33-74,00%, при этом TrT увеличивалась – с 93,00±1,18 мкм до 96,01±1,44 мкм, в то время как ISp уменьшалась с 68,83±1,05 мкм до 67,50±0,96 мкм (таблица 1).

В группе В объемная доля костной ткани (BV) в межкорневой перегородке первого верхнего моляра была на 5,86% ниже, чем в группе А на 15-й день после операции, на 7,43% ниже на 30-й день, на 6,97% ниже на 60-й день и на 4,95% ниже на 90-й день. TrT на 7-й день была меньше на 4,48%, на 15-й день – на 8,33%, на 30-й день – на 7,75%, на 60-й день – на 7,52% и на 90-й день – на 5,38% по сравнению с группой А. ISp превышали значения группы А на 5,57% на 7-й день, на 6,81% на 15-й день, на 7,07% на 30-й день, на 9,58% на 60-й день и на 5,93% на 90-й день эксперимента.

В группе С-АМСК, несмотря на то, что BV через 7 суток отставала от значений группы В на 4,91%, через 60 суток на 5,31% и на 4,98% через 90 суток она уже превышала их. TrT через 60 и 90 суток отставала от значений группы В на 6,28% и 4,66%, а ISp превышала их на 5,48% и 5,69%.

TrT в группе D-АМСК была больше значений группы В через 15 суток на 4,26%, на 4,77% через 30 суток, на 6,05% через 60 суток и на 5,32% через 90 суток, а BV на 5,60% – 30 суток, на 5,80% – 60 суток и на 5,21% – 90 суток. В свою очередь, ISp отставала от значений группы В на 5,47% на 30 суток, на 7,85% на 60 суток и на 5,36% на 90 суток.

В группе E-АМСК TrT была меньше значений группы В после операции на 60 суток на 6,95% и на 90 суток на 5,36%, а BV превышала их на 30 суток на 4,87% и на 5,31% на 60 суток, а TrT на 5,67% на 60 суток.

TrT в группе F-АМСК превышала значения группы В на 4,91% через 60 суток, а BV на 4,62% через 30 суток, на 5,07% через 60 суток и на 4,27% через 90 суток. ISp в свою очередь отставала от значений группы В на 5,61% через 60 суток. Наконец, в группе G-АМСК лишь TrT превышала значения группы В на 4,54% на 60 суток.

ОБСУЖДЕНИЕ

Из всего вышеизложенного, можно сделать вывод, что травма большеберцовых костей сопровождается резорбтивными изменениями структуры интертрабекулярной альвеолярной ко-

Таблица 1. Параметры гистоморфометрии альвеолярной кости в межкорневой перегородке первого верхнего моляра у белых крыс после имплантации АМСК в зону дефекта (X±Sx).
Table 1. Histomorphometric parameters of alveolar bone in the interradicular septum of the first upper molar in white rats after implantation of AMSC into the defect zone (X±Sx).

| Группа | Сроки, сутки | BV, % | TrT, мкм | ISp, мкм |
|--------|--------------|-------------|--------------|-------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| А | 7 | 73,33±0,99 | 93,00±1,18 | 68,83±1,05 |
| | 15 | 74,00±1,06 | 94,00±1,37 | 68,50±0,76 |
| | 30 | 74,00±1,21 | 94,67±1,23 | 68,33±1,02 |
| | 60 | 74,17±0,95 | 95,33±1,50 | 67,83±0,95 |
| | 90 | 74,00±1,13 | 96,00±1,44 | 67,50±0,96 |
| В | 7 | 71,33±1,20 | 88,83±0,95* | 72,67±1,05^ |
| | 15 | 69,67±1,05* | 86,17±1,17* | 73,17±1,05^ |
| | 30 | 68,50±0,92* | 87,33±1,05* | 73,17±1,14^ |
| | 60 | 69,00±0,89* | 88,17±1,22* | 74,33±1,20^ |
| | 90 | 70,33±1,05* | 90,83±1,51* | 71,50±1,09^ |
| С-АМСК | 7 | 67,83±0,83* | 85,83±1,25* | 74,00±1,03^ |
| | 15 | 68,50±0,92* | 87,50±1,18* | 72,50±1,09^ |
| | 30 | 71,00±1,15 | 90,50±1,28* | 70,00±1,03 |
| | 60 | 72,67±1,02^ | 93,00±1,51^ | 69,67±1,12* |
| | 90 | 73,83±0,95^ | 96,00±1,59^ | 68,17±0,91* |
| D-АМСК | 15 | 70,50±1,12* | 89,83±1,17*^ | 70,67±1,02 |
| | 30 | 72,33±1,05^ | 91,50±1,26^ | 69,17±0,87* |
| | 60 | 73,00±0,73^ | 93,50±1,26^ | 68,50±0,76* |
| | 90 | 74,00±0,97^ | 95,67±1,28^ | 67,67±0,76* |
| E-АМСК | 30 | 71,83±1,01^ | 90,83±1,51 | 70,17±0,95 |
| | 60 | 72,67±0,99^ | 93,17±1,17^ | 69,17±1,05* |
| | 90 | 73,50±1,18 | 95,50±1,75 | 67,67±0,92* |
| F-АМСК | 30 | 71,67±1,02^ | 90,17±1,42* | 70,17±0,95 |
| | 60 | 72,50±1,12^ | 92,50±1,57^ | 70,17±1,17* |
| | 90 | 73,33±0,88^ | 94,33±1,36 | 68,50±0,96 |
| G-АМСК | 60 | 71,83±1,05 | 92,17±1,25^ | 71,50±1,26^ |
| | 90 | 73,33±1,05 | 94,67±1,36 | 68,33±1,15 |

Примечание: * - обозначает статистически значимые ($p \leq 0,05$) различия с показателями группы А; ^ - обозначает статистически значимые ($p \leq 0,05$) различия с показателями группы В.

Notation: * – indicates statistically significant ($p \leq 0.05$) differences with the indicators of group A; ^ – indicates statistically significant ($p \leq 0.05$) differences with the indicators of group B.

сти верхней челюсти с максимальными проявлениями к 30-60 суткам и постепенным уменьшением выявленных отклонений в последующем.

Вторичное заживление кости после перелома требует отдельных, хорошо скоординированных, но пересекающихся физиологических процессов. Регенерация начинается с воспалительной фазы, во время которой удаляется некротическая ткань и запускается ангиогенез. Затем происходит ин-

фильтрация мезенхимальных стволовых клеток, которые способствуют энхондральной оссификации, стабилизируя место перелома за счёт формирования кальцинированного хрящевого матрикса. Эта мягкая мозоль впоследствии рассасывается хондрокластами, что позволяет сформировать твёрдую мозоль – минерализованный матрикс, синтезируемый остеобластами. Последующая фаза ремоделирования использует остеокласты

для рассасывания незрелой губчатой кости, постепенно заменяя её пластинчатой костью, образуемой остеобластами [11]. Данные процессы заживления кости зависят от многочисленных межклеточных и молекулярных взаимодействий [12]. Под влиянием определенных факторов процесс восстановления костной ткани нарушается и требует дополнительных, новых подходов в лечении заболеваний, таких как несрастающиеся переломы или дефекты костей критического размера, опухоли, инфекции, заболевания опорно-двигательного аппарата, такие как остеопороз, остеомиелит, несовершенный остеогенез и др. Бесспорная медицинская потребность в оказании помощи при лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата стала причиной для разработки новых подходов и усовершенствования имеющихся, с целью улучшения стратегий тканевой инженерии в данном сегменте.

Имплантация АМСК в зону дефекта большеберцовых костей на 3-и сутки после манипуляции сопровождается восстановлением структуры интеррадикулярной альвеолярной кости верхней челюсти через 60 и 90 суток после манипуляции в сравнении с группой В. Введение АМСК через 10 суток после операции сопровождается аналогичными процессами с 15 по 90 сутки наблюдения после оперативного вмешательства, а введение АМСК на 15-е сутки – с 30 по 90 сутки.

АМСК обладают мультипотентностью, противовоспалительными, иммуномодулирующими свойствами, которые так необходимы для регенеративной терапии. Эта популяция стволовых клеток также способна поддерживать гемопоэз и стимулировать ангиогенез. Кроме того, высвобождение паракринных факторов МСК влияет на окружающую микросреду, что представляет особый важное значение для восстановления органов. Доказано, что даже если АМСК не приживутся с высокой эффективностью после трансплантации, они способны поддерживать жизнеспособность окружающих тканей за счёт выработки данных паракринных факторов [13].

Имплантация АМСК в зону дефекта большеберцовых костей на 24-е и 45-е сутки после манипуляции сопровождается значительно менее выраженными признаками восстановления структуры альвеолярной кости.

Исходя из этого, оптимальным сроком введения АМСК в область костного дефекта с позиции восстановления структуры альвеолярной кости верхней челюсти являются 10-е сутки после повреждения (стадия формирования клеточной бластемы) [14; 15]. Можно предположить, что это связано с различными формами эндокринного ответа организма на костную травму [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При нанесении дефекта большеберцовых костей межкорневая альвеолярная кость верхней челюсти характеризуется развитием в ней резорбтивных процессов с максимальными проявлениями на 30-60 сутки после манипуляции. Имплантация АМСК в локус повреждения в различные сроки после операции сопровождается восстановлением структуры альвеолярной кости межкорневой перегородки верхнего первого большого коренного зуба. При этом наиболее эффективным является введение АМСК на 10-е сутки повреждения. Введение АМСК через 24 и 45 суток после нанесения дефекта большеберцовых костей малоэффективно.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare

ЛИТЕРАТУРА

1. Nantavisai S., Egusa H., Osathanon T., Sawangmake C. Mesenchymal stem cell-based bone tissue engineering for veterinary practice. *Heliyon* 2019;5:e02808. doi:10.1016/j.heliyon.2019.e02808
2. Gómez-Barrena E., Padilla-Eguiluz N. G., García-Rey E., Hernández-Esteban P., Cordero-Ampuero J., Rubio-Suarez J. C. Reborne and orthounion research consortia. sValidation of a long bone fracture non-union healing score after treatment with mesenchymal stromal cells combined to biomaterials. *Injury* 2020;51:55-62. doi:10.1016/j.injury.2020.02.030.
3. Whitt J., Al-Sabbagh M., Dawson D., Shehata E., Housley-Smith M., Villasante-Tezanos A. G., Kutkut A. Efficacy of stem cell allograft in maxillary sinus bone regeneration: a randomized controlled clinical and blinded histomorphometric study. *Int. J. Implant. Dent.* 2020;6:1-10. doi:10.1186/s40729-020-00222-w.
4. Rojewski M. T., Lotfi R., Gjerde C., Mustafa K., Veronesi E., Ahmed A. B., Wiesneth M., Körper S., Sensebé L., Layrolle P., et al. Translation of a standardized manufacturing protocol for mesenchymal stromal cells: a systematic comparison of validation and manufacturing data. *Cytotherapy* 2019;21:468-482. doi:10.1016/j.jcyt.2019.03.001.
5. Nantavisai S., Egusa H., Osathanon T., Sawangmake C. Mesenchymal stem cell-based bone tissue engineering for veterinary practice. *Heliyon* 2019;5:e02808. doi:10.1016/j.heliyon.2019.e02808
6. Лузин В. И., Ивченко Д. В., Панкратьев А. А., Скоробогатов А. Н., Самойленко А. А. Методика моделирования костного дефекта у лабораторных животных. *Український медичний альманах.* 2005;8 (2):162.

7. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. Strasbourg, 1986.

8. Alikhani M., Alikhani M., Alansari S., Almansour A., Hami-daddin M. A., Khoo E., et al. Therapeutic effect of localized vibration on alveolar bone of osteoporotic rats. *Plosone*. 2019;14(1):e0211004. doi: 10.1371/journal.pone.0211004.

9. Соловьева И. В., Пилавов А. М., Рябков В. С. Влияние имплантации в дефект большеберцовых костей гидроксилapatитного материала ОК-015 на структуру межрадикулярной альвеолярной кости верхней челюсти. *Морфологический альманах имени В. Г. Ковешникова*. 2023;21(2):79-84.

10. Юнкеров В. И., Григорьев С. Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований (2-е изд., доп.). СПб.: ВмедА; 2005.

11. Schindeler A., McDonald M. M., Bokko P., Little D. G. Bone remodeling during fracture repair: The cellular picture. *Semin. cell dev. biol.* 2008;19:459-466. doi:10.1016/j.semcdb.2008.07.004.

12. Arthur A., Gronthos S. Clinical application of bone marrow mesenchymal stem/stromal cells to repair skeletal tissue. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:9759. doi:10.3390/ijms21249759.

13. Wada N., Gronthos S., Bartold P. M. Immunomodulatory effects of stem cells. *Periodontol* 2000. 2013; 63:198–216. doi:10.1089/scd.2012.0676

14. Соловьева И. В., Лузин В. И., Оберемок С. Е. Строение надпочечников после введения мезенхимальных стволовых клеток различными способами на разных стадиях формирования регенерата большеберцовых костей. *Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии*. 2020;5 (161):37.

15. Зинченко Е. В., Лузин В. И. Оценка влияния введения мезенхимальных стволовых клеток на разных этапах формирования регенерата костной ткани на фоне нанесения дефекта большеберцовых костей на химический состав плечевых костей крыс. *Морфологический альманах В. Г. Ковешникова*. 2020;3:3-10.

16. Соловьева И. В. Оценка влияния имплантации в большеберцовые кости гидроксилapatитного материала ОК-015 и внутривенного введения аллогенных мезенхимальных стволовых клеток на изменение структурно-функционального состояния аденогипофиза щитовидной и надпочечных желез. *Морфологический альманах В. Г. Ковешникова*. 2023; 21 (2): 113-119.

REFERENCES

1. Nantavisai S., Egusa H., Osathanon T., Sawangmake C. Mesenchymal stem cell-based bone tissue engineering for veterinary practice. *Heliyon* 2019;5:e02808. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e02808

2. Gómez-Barrena E., Padilla-Eguiluz N. G., García-Rey E., Hernández-Esteban P., Cordero-Ampuero J., Rubio-Suarez J. C. Reborne and orthounion research consortia validation of a long bone fracture non-union healing score after treatment with mesenchymal stromal cells combined to biomaterials. *Injury* 2020;51:55–62. doi: 10.1016/j.injury.2020.02.030.

3. Whitt J., Al-Sabbagh M., Dawson D., Shehata E., Housley-Smith M., Villasante-Tezanos A. G., Kutkut A. Efficacy of stem cell allograft in maxillary sinus bone regeneration: a randomized controlled clinical and blinded histomorphometric study. *Int. J. Implant. Dent.* 2020;6:1–10. doi: 10.1186/s40729-020-00222-w

4. Rojewski M. T., Lotfi R., Gjerde C., Mustafa K., Veronesi E., Ahmed A. B., Wiesneth M., Körper S., Sensebé L., Layrolle P., et al. Translation of a standardized manufacturing protocol for mesenchymal stromal cells: a systematic comparison of validation and manufacturing data. *Cytotherapy* 2019;21:468–482. doi: 10.1016/j.jcyt.2019.03.001.

5. Nantavisai S., Egusa H., Osathanon T., Sawangmake C. Mesenchymal stem cell-based bone tissue engineering for veterinary practice. *Heliyon* 2019;5:e02808. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e02808

6. Luzin V. I., Ivchenko D. V., Pankratyev A. A., Skorobogatov A. N., Samoilenko A. A. Method of modeling bone defect in laboratory animals. *Ukrainian Medical Almanac*. 2005;8(2):162. (In Russ.)

7. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. Strasbourg, 1986.

8. Alikhani M., Alikhani M., Alansari S., Almansour A., Hami-daddin M. A., Khoo E., et al. Therapeutic effect of localized vibration on alveolar bone of osteoporotic rats. *Plosone*. 2019;14(1):e0211004. doi: 10.1371/journal.pone.0211004.

9. Solovieva I. V., Pilavov A. M., Ryabkov V. S. Effect of implantation of hydroxyapatite material ОК-015 into the defect of the tibia on the structure of the interradiolar alveolar bone of the upper jaw. *Morphological almanac named after V. G. Koveshnikov*. 2023. 21 (2): 79-84. (In Russ.)

10. Yunkerov V. I., Grigoriev S. G. Mathematical and statistical processing of medical research data [2nd ed., Add.]. SPb.: VmedA; 2005. (In Russ.)

11. Schindeler A., McDonald M. M., Bokko P., Little D. G. Bone remodeling during

- fracture repair: The cellular picture. *Semin. Cell dev. biol.* 2008;19:459–466. doi: 10.1016/j.semcdb.2008.07.004.
12. Arthur A., Gronthos S. Clinical application of bone marrow mesenchymal stem/stromal cells to repair skeletal tissue. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:9759. doi: 10.3390/ijms21249759.
13. Wada N., Gronthos S., Bartold P. M. Immunomodulatory effects of stem cells. *Periodontol* 2000. 2013;63:198–216. doi: 10.1089/scd.2012.0676
14. Solovieva I. V., Luzin V. I., Oberemok S. E. The structure of the adrenal glands after the introduction of mesenchymal stem cells by different methods at different stages of the formation of the tibial regenerate. *Problems of environmental and medical genetics and clinical immunology.* 2020;5(161):37. (In Russ.)
15. Zinchenko E. V., Luzin V. I. The effect of mesenchymal stem cells at different stages of bone regeneration after tibia fracture modeling on chemical composition of the humeri in rats. V. G. Koveshnikov *Morphological almanac.* 2020;3:3-10. (In Russ.)
16. Solovieva I. V. Evaluation of the effect of implantation of hydroxyapatite material OK-015 into the tibia and intravenous administration of allogeneic mesenchymal stem cells on changes in the structural and functional state of the adenohipophysis of the thyroid and adrenal glands. V. G. Koveshnikov *morphological almanac.* 2023;21(2):113-119. (In Russ.)

УДК: 578.832.1:577.175.14.

DOI: 10.29039/2224-6444-2024-14-3-23-29

РОЛЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА, ВЫЗЫВАЕМОГО ВИРУСОМ ГРИППА СУБТИПА H_1N_1

Сатаева Т. П., Гуртовая А. К., Малыгина В. Ю., Аблязизов А. Р., Портная А. С., Вевель О. А.,
Озманын А. А.

Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Сатаева Татьяна Павловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: tanzcool@mail.ru

For correspondence: Tatiana P. Sataieva, MD, Professor, Head of the Department of Microbiology, virology and immunology, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: tanzcool@mail.ru

Information about authors:

Sataieva T. P., <https://orcid.org/0000-0001-6451-7285>

Malygina V. Yu., <http://orcid.org/0000-0002-7681-6773>

Gurtovaya A. K., <http://orcid.org/0000-0001-8633-1166>

Ablyazizov A. R., <https://orcid.org/0009-0006-9132-313X>

Portnaya A. S., <https://orcid.org/0009-0006-9611-445X>

Vevel O. A., <https://orcid.org/0009-0008-7494-0683>

Ozmanyann A. A., <https://orcid.org/0009-0007-6785-1087>

РЕЗЮМЕ

В связи с высокой опасностью развития пандемии гриппа необходимо выявлять новые особенности патогенеза и морфогенеза заболевания, вызванного вирусом гриппа А. В статье изучена роль провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α и IL-6 в патогенезе инфекционного процесса, вызываемого вирусом гриппа субтипа H_1N_1 . В эксперименте были задействованы лабораторные мыши-самцы, генетической линии BALB/c, с массой 16-18 г, (возраст 4-6 недель). Для моделирования вирусной инфекции использовали адаптированный штамм вируса гриппа A/WSN/1/33(H_1N_1). Динамику профиля цитокинов в легких зараженных животных оценивали на 1, 2, 3, 4, 5, 6 сутки протекания летальной гриппозной инфекции методом иммуногистохимического окрашивания образцов тканей. Морфофункциональный анализ свидетельствует о персистенции большого количества вируса уже с первых суток эксперимента, что проявлялось в виде выраженных структурных изменений в ткани легких (отечность и точечные кровоизлияния) и печени (дистрофия и зоны некроза) мышей, экспериментально зараженных вирусом гриппа A/WSN/1/33(H_1N_1). При анализе провоспалительного цитокинового профиля было установлено, что уже на первые сутки после заражения мышей в образцах тканей легких и печени отмечали поло-жительную реакцию с TNF- α , тогда как выраженную экспрессию IL-6 в образцах анализируемых органов отмечали к 3 суткам после заражения с последующим снижением. Структурные изменения в тканях легких и печени мышей, экспериментально зараженных вирусом гриппа A/WSN/1/33(H_1N_1), свидетельствуют об интенсивной репликации вируса на всех сроках наблюдения. Усиленная продукция провоспалительного цитокина TNF- α , как ответ на проникновение вируса, может приводить к повреждению клеток и нарушению кровообращения, с последующим развитием структурных изменений в органах мышей, выявленных при морфологических исследованиях. В тоже время нарастающий дефицит IL-6 препятствует выведению вируса H_1N_1 из организма.

Ключевые слова: вирус гриппа типа А (H_1N_1), цитокины, TNF- α , IL-6, легкие, печень, мышцы.

THE ROLE OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN THE PATHOGENESIS OF THE INFECTIOUS PROCESS CAUSED BY THE INFLUENZA VIRUS SUBTYPE H_1N_1

Sataieva T. P., Gurtovaya A. K., Malygina V. Yu., Ablyazizov A. R., Portnaya A. S., Vevel O. A.,
Ozmanyann A. A.

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

SUMMARY

Due to the high risk of an influenza pandemic it is necessary to identify new features of the pathogenesis and morphogenesis of the disease caused by the influenza A virus. The article examines the role of proinflammatory cytokines such as TNF- α and IL-6 in the pathogenesis of the infectious process caused by the H_1N_1 subtype influenza

virus. The experiment involved male laboratory mice of the BALB/c genetic line, weighing 16-18 g, (age 4-6 weeks). An adapted strain of influenza A/WSN/1/33 (H₁N₁) virus was used to simulate viral infection. The dynamics of the cytokine profile in the lungs of infected animals was evaluated by 1, 2, 3, 4, 5, 6 the day of the lethal influenza infection by immunohistochemical staining of tissue samples. Morphofunctional analysis indicates the persistence of a large amount of the virus from the very first day of the experiment, which manifested itself in the form of pronounced structural changes in lung tissue (swelling and spot hemorrhages) and liver (dystrophy and necrosis zones) of mice experimentally infected with influenza A/WSN/1/33(H₁N₁) virus. When analyzing the proinflammatory cytokine profile, it was found that already on the first day after infection of mice, a positive reaction with TNF- α was noted in lung and liver tissue samples, whereas pronounced expression of IL-6 in samples of analyzed organs was noted by 3 days after infection, followed by a decrease. Structural changes in the lung and liver tissues of mice experimentally infected with influenza A/WSN/1/33(H₁N₁) virus indicate intensive replication of the virus at all follow-up periods. Increased production of the proinflammatory cytokine TNF- α , as a response to the penetration of the virus, can lead to cell damage and circulatory disorders, followed by the development of structural changes in the organs of mice identified during morphological studies. At the same time, the increasing deficiency of IL-6 prevents the elimination of the H₁N₁ virus from the body.

Key words: influenza virus type A (H1N1), cytokines, TNF- α , IL-6, lungs, liver, mice.

Вирус гриппа является наиболее частым этиологическим звеном в развитии сезонной респираторной патологии человека и животных. Вирусы гриппа типа А из-за частых мутаций генома относят к одним из самых эпидемиологически значимых для человечества возбудителей инфекционных болезней, способных вызывать как легкое, самокупирующееся респираторное заболевание, так и тяжелое заболевание с высокой заболеваемостью и летальностью [1; 2].

Пандемии гриппа в двадцатом тысячелетии были вызваны вирусами, наиболее вероятно произошедшими от птичьих вирусов путем генетической реассортации между штаммами гриппа птиц и людей благодаря сегментированному геному во время пандемий 1957 и 1968 гг. или развившейся адаптацией птичьего штамма к человеку во время «испанки» 1918-1919 гг. [2].

Особый интерес представляет возбудитель гриппа субтипа H₁N₁, поскольку можно провести некоторые параллели между данным вирусом и вирусом «испанки», явившимся причиной гибели до 40 миллионов людей во время пандемии 1918-1919 годов [3].

Тяжесть заболевания напрямую зависит от многих факторов, таких как репликация вируса и иммунный ответ хозяина [4]. Очевидно, что нарушение регуляции провоспалительного цитокинового ответа в легких и высокие уровни провоспалительных цитокинов в крови преимущественно молодых инфицированных лиц были связаны с высокой заболеваемостью и летальностью, вызванной пандемическими вирусами H₁N₁ 1918 или 2009 годов или зоонозными инфекциями вирусов гриппа А [5]. Такую интенсивную воспалительную реакцию часто называют цитокиновым штормом [6]. Цитокиновый шторм коррелирует с возникновением тяжелых клинических симптомов, включая альвеолярное кровотечение, острую пневмонию, обширный отек легких, острый респираторный дистресс-синдром и смерть [8, 7].

Кроме того, по сравнению с вирусом гриппа человека подтипа H₁N₁, вирусы H₅N₁ в 1997 году были более мощными индукторами провоспалительных цитокинов (например, TNF- α , IL-6) из первичных макрофагов человека *in vitro* [9]. Фактор некроза опухоли (TNF) и интерлейкин IL-6 являются провоспалительными цитокинами, которые играют важную роль в воспалении, инфекции и иммунном ответе. Нарушение регуляции цитокинов может играть значимую роль в патогенезе заболевания H₁N₁. Поскольку клетки респираторного эпителия являются основной клеткой-мишенью для репликации вирусов гриппа, целесообразно исследовать профиль индукции цитокинов вирусами H₁N₁ в этих клетках.

Респираторные инфекции, включая грипп, у людей часто сопровождаются гепатитом, который обычно протекает в легкой форме и не диагностируется. Механизм такого рода поражения печени до конца не изучен. Печень является одним из сайтов репликации вируса гриппа и несомненно играет существенную роль в патогенезе вирусных, а также грибковых и бактериальных поражений. Благодаря синтезу фактора воспаления реактивного белка С, она играет основную функцию детоксикации организма от токсинов различного происхождения, вырабатываемых бактериями и пораженными вирусом клетками [10]. При этом в современной литературе печень, как орган-мишень для репликации вирус гриппа, практически не изучена.

Ведущие вирусологи не уверены, когда и где возникнет следующая пандемия гриппа, будет ли она вызвана H₅N₁, новым H₁N₁ или неродственным вирусом [11]. Несомненным является то, что пандемия гриппа в конечном итоге произойдет. В связи с постоянной угрозой появления высокопатогенного штамма и быстрого распространения вируса гриппа птиц или других животных в человеческой популяции необходимо подробное изучение механизмов патогенеза и морфогенеза этого сезонного инфекционного заболевания, ко-

торые происходят в организме животных и человека в результате воздействия вирусного агента.

Цель данного исследования – изучить морфологические изменения в органах-мишенях, а также выявить динамику основных провоспалительных цитокинов в ходе инфекционного процесса, вызываемого вирусом гриппа A/WSN/1/33(H₁N₁) у мышей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальное исследование было выполнено на 36 мышах-самцы, генетической линии BALB/c (самцы), с массой 16-18 г и возрастом 4-6 недель. Животных содержали в стандартных условиях вивария ОТКЗ Медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», согласно требованиям, утвержденным в «Правилах проведения работ с использованием экспериментальных животных». Протокол эксперимента №3 был одобрен на заседании «Комитета по этике» №3 от 21.03.2023 ФГАОУ ВО «Крымского федерального университета им. В. И. Вернадского».

Для моделирования вирусной инфекции использовали адаптированный штамм вируса гриппа A/WSN/1/33(H₁N₁) для заражения мышей исходный вариант которого получили из Института вирусологии им. Д. И. Ивановского РАМН (Москва, Россия) [12]. Мышей заражали дозой аллантоисной жидкости, содержащей 10 LD₅₀ (50 мкл) вируса гриппа A/WSN/1/33(H₁N₁). Вирус вводили интраназально после легкой ингаляционной эфирной анестезии. В качестве отрицательного контроля в эксперименте использовали группу мышей, которая получала перорально изотонический раствор хлорида натрия. Мышей выводили из эксперимента путем дислокации шейных позвонков под эфирной анестезией через 1, 2, 3, 4, 5, 6 дней после заражения.

С целью определения динамики накопления вируса гриппа в легочной ткани и тканях печени животных проводили патоморфологическое и гистологическое исследование на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ОТКЗ Медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского». В качестве объекта морфологических исследований служили образцы тканей легких и печени экспериментальных животных. Фрагменты брали из правого (средняя и нижняя доли) легкого и левой латеральной доли печени. Фрагменты фиксировали в 10% растворе формалина, далее обезвоживали по стандартной методике и заключали в парафиновую заливочную смесь «HISTAMIX» (Россия). Парафиновые срезы толщиной 3-5 мкм резали на ротационном микротоме НМ 340E («Carl Zeiss», Германия). Для выполнения опи-

сательного анализа морфологических изменений парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, затем проводили морфометрическую оценку в программе Aperio Image Scope (Leica Biosystems, США). Измерения производили при увеличении 200 в 10 полях зрения на площади изображения 1 мм².

Для анализа данных тяжести течения патологического процесса и активности провоспалительных цитокинов, использовали специфические моноклональные антитела к IL-6 и TNF- α (Dako). Для выявления соответствующих цитокинов проводили иммуногистохимическое (ИГХ) исследование. Пробоподготовка проводилась по стандартному протоколу. Для визуализации была применена система детекции EnVision FLEX (Dako Omnis).

Для определения интенсивности вирус-стимулированной продукции цитокинов, стимулирующих воспалительный ответ (IL-6, TNF- α) в тканях экспериментальной группы животных использовали полуколичественный метод оценки ИГХ. Для обозначения большого количества позитивных структур, наблюдаемых в полях зрения, использовали значение 3 (+++), для обозначения умеренного количества структур – 2 (++) , мало – 1(+) и 0, в случае полного отсутствия структур в полях зрения.

Достоверность результатов исследований подтверждена статистическим анализом полученных количественных результатов, выполненным при помощи программы Microsoft Excel и специализированного программного обеспечения «Statistica 10» (StatSoft Inc., США). Результаты представляли в виде $M \pm m$. Различия между сравниваемыми количественными показателями считали достоверными при уровне значимости $\alpha=5\%$ ($p < 0,05$).

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФ № 23-15-20015.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При макроскопическом исследовании легких выведенных из эксперимента мышей, инфицированных вирусом гриппа A/WSN/1/33(H₁N₁) на 4-5-е сутки эксперимента отмечали выраженную отечность легких и точечные кровоизлияния (признаки пневмонии). Увеличение печени как характерный признак деструктивных изменений при макроскопической оценке воздействия вируса на главный орган детоксикации наблюдалось начиная с 3-го дня заражения животных. Однако дистрофические изменения со стороны гепатоцитов, представленные дистрофией (рис. 1А) и зонами некроза (рис. 1В) при гистологическом исследовании были выявлены уже через сутки после заражения.

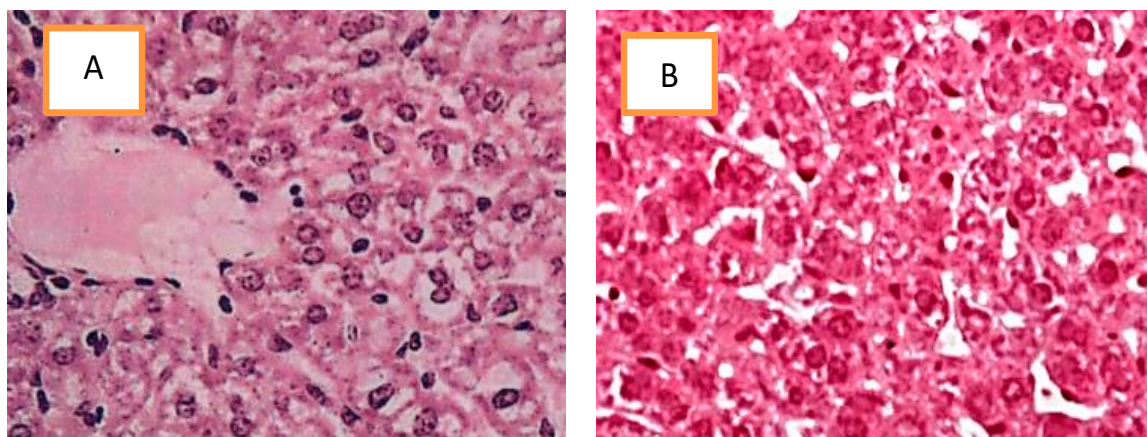


Рис. 1. Участки печени мышей экспериментальной группы, инфицированных вирусом гриппа A/WSN/1/33(H₁N₁). А – дистрофические изменения гепатоцитов представлены переходом гидрической дистрофии в баллонную, x400; В – центролобулярный некроз гепатоцитов, x400. Окрашивание гематоксилином и эозином.

Fig. 1. Sections of the liver of experimental group mice infected with influenza A/WSN/1/33(H₁N₁) virus. А – dystrophic changes in hepatocytes are represented by the transition of hydropic dystrophy to ballooning, x400; В – centrilobular necrosis of hepatocytes, x400. Hematoxylin and eosin staining.

При гистологическом исследовании образцов пораженных участков легких, зараженных гриппом животных, были выявлены очаги интерстициального и альвеолярного отека легких на фоне выраженных гемодинамических нарушений (рис. 2А). Под воздействием вируса чаще всего нарушается кровообращение, которое сопровождается повышением проницаемости стенок кровеносных сосудов, что приводит к умеренному отеку, сочетающимся с кровоизлияниями. Пораженные участки легкого характеризовались скоплениями интраальвеолярного экссудата, на фоне полнокровия сосудов микроциркуляторного русла с явлениями стаза и микротромбоза.

Респираторный эпителий бронхов характеризовался дегенеративными изменениями, отмечались явления гиперплазией и гипертрофией клеток (рис. 2В), что обусловлено тропностью вируса гриппа субтипа H₁N₁ к эпителиальному слою клеток нижних дыхательных путей. Клеточный компонент воспалительной реакции был представлен многочисленными воспалительными инфильтратами. Отмечали явления прогрессирующего перибронхиального и периваскулярного фиброза. Выявленные деструкции легочных структур, приводит к дисфункции органа и последующему развитию острого респираторного дистресс-синдрома.

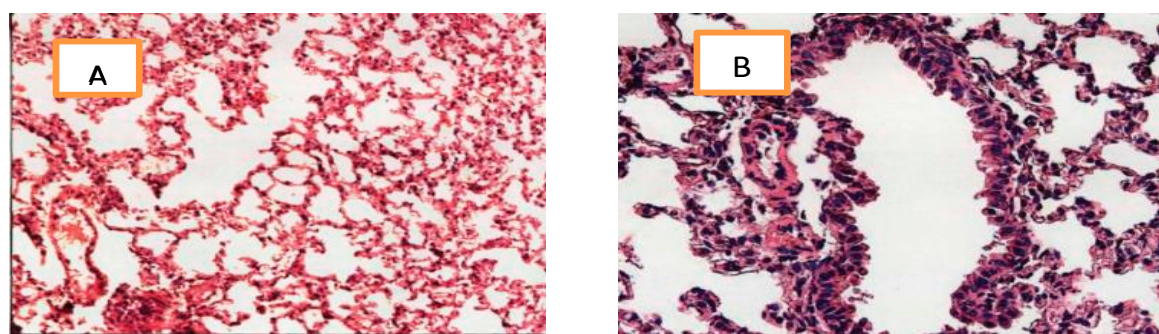


Рис. 2. Периферические участки срезов легких мышей на 3-й день гриппозной инфекции. Окраска гематоксилином и эозином. А – деструкция и явления серозно-геморрагического воспаления респираторных отделов легкого с очагами альвеолярного отека. ×200; В – деструктивные изменения в виде гипертрофии и гиперплазии эпителия бронхов со скоплением значительного количества экссудата в просвете, ×400.

Fig. 2. Peripheral sections of lung sections of mice on the 3rd day of influenza infection. Hematoxylin and eosin staining. А – destruction and phenomena of serous-hemorrhagic inflammation of the respiratory parts of the lung with foci of alveolar edema. ×200; В – destructive changes in the form of hypertrophy and hyperplasia of the bronchial epithelium with the accumulation of a significant amount of exudate in the lumen, ×400.

В данном исследовании была также изучена роль основных провоспалительных цитокинов, задействованных в патогенезе инфекционного процесса, вызываемого вирусом гриппа субтипа H_1N_1 , таких как TNF- α и IL-6. Высокий уровень этих цитокинов в гистологических образцах органов-мишеней отражает активность и тяжесть воспалительного процесса (цитокиновый шторм) и может иметь прогностическое значение.

Результаты исследования провоспалительных цитокинов в легких и печени мышей, инфицированных вирусом гриппа A/WSN/1/33(H_1N_1) отражены на рис. 3 и рис. 4 соответственно.

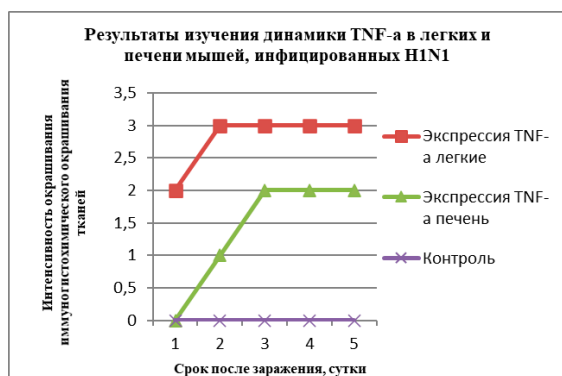


Рис. 3. Динамика уровней TNF- α в легких и печени мышей-самцов, инфицированных вирусом гриппа A/WSN/1/33(H_1N_1).

Fig. 3. Dynamics of TNF- α levels in the lungs and liver of male mice infected with influenza A/WSN/1/33(H_1N_1) virus.

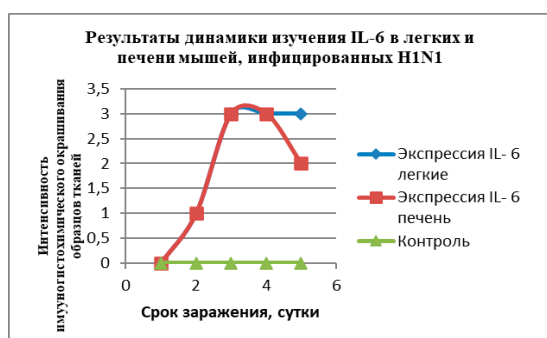


Рис. 4. Динамика уровней IL-6 в легких и печени мышей, инфицированных вирусом гриппа A/WSN/1/33(H_1N_1).

Fig. 4. Dynamics of IL-6 levels in the lungs and liver of mice infected with influenza A/WSN/1/33(H_1N_1) virus.

Положительную реакцию с TNF- α в образцах тканей, поврежденных вирусом гриппа субтипа H_1N_1 вируса А, тканей легких и печени отмечали в ранние сроки после заражения. Через 1 сутки после инфицирования мышей наблюдалось существен-

ное увеличение уровня данного цитокина в альвеолоцитах (рис. 5А), а в гепатоцитах повышенную экспрессию отмечали на 3-и сутки. Данная ИГХ картина характерна для острой фазы вирусного воспаления, что обусловлено активной репликацией вируса в клетках легких и печени мышей.

Повышенную экспрессию IL-6 в образцах анализируемых органов отмечали к 3-м суткам после заражения (рис. 5В). Начиная с 3-х суток и в последующие 4-й и 5-й дни экспериментальной гриппозной инфекции альвеолярные макрофаги и макрофаги печени (клетки Купфера) демонстрировали положительное окрашивание, что свидетельствовало об увеличении экспрессии профиля исследуемых цитокинов в иммунокомпетентных клетках. При этом уже к 6-м суткам существенного увеличения исследуемого цитокина в тканях органов не наблюдалось, вероятно за счет гибели клеток.

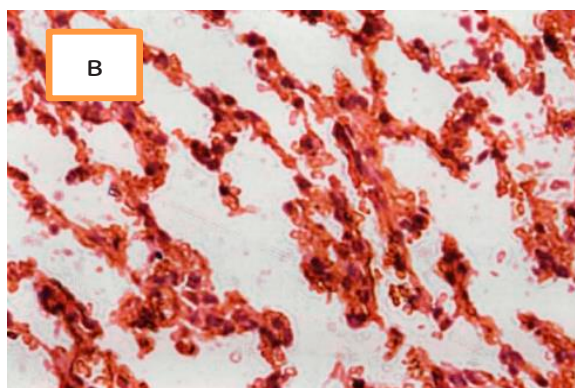
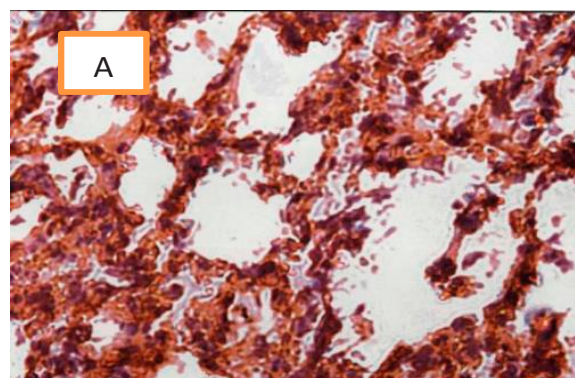


Рис. 5. Участки легких мышей экспериментальной группы, инфицированных вирусом гриппа A/WSN/1/33(H_1N_1). Иммуногистохимическое исследование. А – экспрессия TNF- α в альвеолоцитах, 1-е сутки после заражения, x400; В – Экспрессия IL-6 в альвеолоцитах, 3-й день эксперимента, x400.

Fig. 5. Sections of the lungs of experimental group mice infected with influenza A/WSN/1/33(H_1N_1) virus. Immunohistochemical study. А – expression of TNF- α in alveolocytes, 1st day after infection, x400; В – IL-6 expression in alveolocytes, day 3 of the experiment, x400.

Известно, что IL-6 необходим для купирования гриппозной инфекции, защищая нейтрофилы от гибели, вызванной вирусом, в легких и способствуя нейтрофильно-опосредованному выведению вируса из организма. Снижение секреции IL-6 способствует персистенции вируса гриппа в легких, что приводит к выраженному повреждению легких и, в конечном счете, к смерти [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В патогенезе инфекции, спровоцированной высокопатогенным вирусом гриппа A/WSN/1/33(H₁N₁) отмечаются структурные нарушения, обусловленные распространением дистрофических и некротических процессов в легких и печени мышей, инфицированных вирусом гриппа A/WSN/1/33(H₁N₁), повышая летальность опытных животных по сравнению с животными из контрольной группы.

Дистрофические и некротические изменения, нарушение системы кровообращения может быть спровоцировано активным размножением вируса и токсическими проявлениями со стороны клеточного иммунитета. Структурные изменения в тканях легких и печени мышей, экспериментально зараженных вирусом гриппа A/WSN/1/33(H₁N₁), свидетельствуют об интенсивной репликации вируса на всех сроках наблюдения. Усиленная продукция провоспалительного цитокина TNF- α , как ответ на проникновение вируса, может приводить к повреждению клеток и нарушению кровообращения, с последующим развитием структурных изменений в органах мышей, выявленных при морфологических исследованиях. В тоже время нарастающий дефицит IL-6 препятствует выведению вируса H₁N₁ из организма очевидно в связи с низким количеством нейтрофилов, присутствующих в легких инфицированных мышей. Нарушение клиренса вируса, вызванное отсутствием сигналов IL-6, приводит к разрушению легких, подобному эмфиземе, и, в конечном счете, к смерти.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Liu Y., Chen Y., Yang Z., et al. Evolution and Antigenic Differentiation of Avian Influenza A(H7N9) Virus, China. *Emerg Infect Dis.* 2024;30(6):1218-1222. doi:10.3201/eid3006.230530.
2. Weekly national bulletin on influenza and ARVI for the 36th week of 2023. (04.09.23–10.09.23). (electronic resource). URL: https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/laboratory_diagnostics/. (Accessed 20.09.2023).

3. Velkers F. C., Manders T. T., Vernooij J. C., Stahl J., Slaterus R., Stegeman JA. Association of wild bird densities around poultry farms with the risk of highly pathogenic avian influenza virus subtype H5N8 outbreaks in the Netherlands, 2016. *Transbound Emerg Dis.* 2021;68(1):76-87.

4. European Food Safety Authority; European Centre for Disease Prevention and Control and European Union Reference Laboratory for Avian Influenza, Adlhoch C, et al. Avian influenza overview December 2020 - February 2021. *EFSA J.* 2021;19(3):e06497. doi:10.2903/j.efsa.2021.6497

5. Gross J., Volmer R., Bessièrè P. High pathogenicity avian influenza virus emergence: Blame it on chickens or on humans raising chickens?. *PLoS Pathog.* 2024;20(10):e1012608. doi:10.1371/journal.ppat.1012608

6. Xu D. W., Tate M. D. Taking AIM at Influenza: The Role of the AIM2 Inflammasome. *Viruses.* 2024;16(10):1535. doi:10.3390/v16101535

7. Karawita A. C., Tong M. Z. W., Short K. R. A delicate balancing act: immunity and immunopathology in human H7N9 influenza virus infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2019;32(3):191-195. doi:10.1097/QCO.0000000000000538

8. Schulte-Michels J., Kessel C., Häberlein H., Franken S., *Inflammopharmacology.* 2019;27:339-47.

9. Short KR, Veeris R, Leijten LM, et al. Proinflammatory Cytokine Responses in Extra-Respiratory Tissues During Severe Influenza. *J Infect Dis.* 2017;216(7):829-833. doi:10.1093/infdis/jix281

10. de Wit E, Siegers JY, Cronin JM, et al. 1918 H1N1 Influenza Virus Replicates and Induces Proinflammatory Cytokine Responses in Extrarespiratory Tissues of Ferrets. *J Infect Dis.* 2018;217(8):1237-1246. doi:10.1093/infdis/jiy003

11. Han M., Gu J., Gao G. F., Liu W. J. China in action: national strategies to combat against emerging infectious diseases. *Sci China Life Sci.* 2017;60:1383-1385. doi:10.1007/s11427-017-9141-3.

12. Hong T. H., Lee H. S., Kim N. E., Lee K. J., Kim Y. K., An J. N., Kim J. H., Kim H. W., Park S. Recent Increases in Influenza-Related Hospitalizations, Critical Care Resource Use, and In-Hospital Mortality: A 10-Year Population-Based Study in South Korea. *J Clin Med.* 2022 Aug 21;11(16):4911. doi:10.3390/jcm11164911.

13. Coates B. M., Staricha K. L., Koch C. M., Cheng Y., Shumaker D. K., Budinger G. R. S., et al. Inflammatory Monocytes Drive Influenza A Virus-Mediated Lung Injury in Juvenile Mice. *J Immunol.* 2018;200:2391-404. doi:10.4049/jimmunol.1701543.

REFERENCES

- Liu Y., Chen Y., Yang Z., et al. Evolution and Antigenic Differentiation of Avian Influenza A(H7N9)

- Virus, China. *Emerg Infect Dis.* 2024;30(6):1218-1222. doi:10.3201/eid3006.230530.
2. Weekly national bulletin on influenza and ARVI for the 36th week of 2023. (04.09.23–10.09.23). (electronic resource). URL: https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/laboratory_diagnostics/. (Accessed 20.09.2023).
 3. Velkers F. C., Manders T. T., Vernooij J. C., Stahl J., Slaterus R., Stegeman JA. Association of wild bird densities around poultry farms with the risk of highly pathogenic avian influenza virus subtype H5N8 outbreaks in the Netherlands, 2016. *Transbound Emerg Dis.* 2021;68(1):76-87.
 4. European Food Safety Authority; European Centre for Disease Prevention and Control and European Union Reference Laboratory for Avian Influenza, Adlhoch C, et al. Avian influenza overview December 2020 - February 2021. *EFSA J.* 2021;19(3):e06497. doi:10.2903/j.efsa.2021.6497
 5. Gross J., Volmer R., Bessièrè P. High pathogenicity avian influenza virus emergence: Blame it on chickens or on humans raising chickens?. *PLoS Pathog.* 2024;20(10):e1012608. doi:10.1371/journal.ppat.1012608
 6. Xu D. W., Tate M. D. Taking AIM at Influenza: The Role of the AIM2 Inflammasome. *Viruses.* 2024;16(10):1535. doi:10.3390/v16101535
 7. Karawita A. C., Tong M. Z. W., Short K. R. A delicate balancing act: immunity and immunopathology in human H7N9 influenza virus infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2019;32(3):191-195. doi:10.1097/QCO.0000000000000538
 8. Schulte-Michels J., Keksel C., Häberlein H., Franken S., *Inflammopharmacology.* 2019;27:339-47.
 9. Short KR, Veeris R, Leijten LM, et al. Proinflammatory Cytokine Responses in Extra-Respiratory Tissues During Severe Influenza. *J Infect Dis.* 2017;216(7):829-833. doi:10.1093/infdis/jix281
 10. de Wit E, Siegers JY, Cronin JM, et al. 1918 H1N1 Influenza Virus Replicates and Induces Proinflammatory Cytokine Responses in Extrarespiratory Tissues of Ferrets. *J Infect Dis.* 2018;217(8):1237-1246. doi:10.1093/infdis/jiy003
 11. Han M., Gu J., Gao G. F., Liu W. J. China in action: national strategies to combat against emerging infectious diseases. *Sci China Life Sci.* 2017;60:1383-1385. doi:10.1007/s11427-017-9141-3.
 12. Hong T. H., Lee H. S., Kim N. E., Lee K. J., Kim Y. K., An J. N., Kim J. H., Kim H. W., Park S. Recent Increases in Influenza-Related Hospitalizations, Critical Care Resource Use, and In-Hospital Mortality: A 10-Year Population-Based Study in South Korea. *J Clin Med.* 2022 Aug 21;11(16):4911. doi:10.3390/jcm11164911.
 13. Coates B. M., Staricha K. L., Koch C. M., Cheng Y., Shumaker D. K., Budinger G. R. S., et al. Inflammatory Monocytes Drive Influenza A Virus-Mediated Lung Injury in Juvenile Mice. *J Immunol.* 2018;200:2391-404. doi:10.4049/jimmunol.1701543.

АНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ ПРИ ОТСУТСТВИИ ОСТРЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

Яшин С. С., Федорина Т. А.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 443079, ул. Чапаевская, 89, Самара, Россия

Для корреспонденции: Яшин Сергей Сергеевич, старший преподаватель кафедры общей и клинической патологии: патологической анатомии, патологической физиологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, e-mail: s.s.yashin@samsmu.ru

For correspondence: Sergey S. Yashin, Senior Lecturer of the Department of General and Clinical Pathology, Samara State Medical University, e-mail: s.s.yashin@samsmu.ru

Information about authors:

Yashin S. S., <https://orcid.org/0000-0002-0783-8709>

Fedorina T. A., <https://orcid.org/0000-0003-2313-2893>

РЕЗЮМЕ

Портальная гипертензивная гастропатия является часто встречающимся, но редко диагностируемым осложнением портальной гипертензии. Низкая осведомленность врачей клинических и диагностических специальностей не позволяет достоверно определять наличие данной патологии. При портальной гипертензивной гастропатии наблюдается отечность и гиперемия слизистой оболочки желудка в сочетании с внутрислизистыми кровоизлияниями. Такие кровотечения продолжают длительное время и могут приводить к развитию анемии у пациентов. Учитывая неспецифичность клинической картины, пациенты на протяжении длительного времени не обращаются за медицинской помощью, что значительно ухудшает их прогноз. Цель: анализ встречаемости анемического синдрома у больных с цирротической портальной гипертензией. Материал и методы. Исследование проводилось на материале, полученном от 71 пациента в ГБУЗ СГКБ №1 им. Н.И. Пирогова в период с мая 2022 по июнь 2024 года. Результаты. Распространенность портальной гипертензивной гастропатии в исследуемых группах составила 84,5%. На развитие анемии при портальной гипертензии не влияли пол, возраст пациентов, инфицирование вирусными гепатитами, наличие варикозно расширенных вен пищевода, а также тяжесть цирроза печени по классификации Чайлда – Пью. Выявлена умеренной силы обратная корреляция между степенью портальной гастропатии, выраженной в баллах по классификации Baveno II и уровнем гемоглобина ($rs=-0,677$, $p<0,001$). Подобная связь обнаружена при корреляционном анализе между балльным выражением классификации Чайлда – Пью и уровнем гемоглобина ($rs=-0,492$, $p<0,001$). Заключение. Пациенты с тяжелой портальной гипертензивной гастропатией имеют значительно более высокие риски развития средней степени тяжести или тяжелой анемии. Шкалы Baveno II и Чайлда – Пью коррелируют со степенью тяжести анемии и могут использоваться в качестве прогностических.

Ключевые слова: портальная гипертензия, цирроз печени, портальная гипертензивная гастропатия, варикозное расширение вен пищевода и желудка, анемия.

ANEMIC SYNDROME IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS IN THE ABSENCE OF ACUTE BLEEDING

Yashin S. S., Fedorina T. A.

Samara State Medical University, Samara, Russia

SUMMARY

Portal hypertensive gastropathy is a common but rarely diagnosed complication of portal hypertension. Low awareness of doctors of clinical and diagnostic specialties does not allow to reliably determine the presence of this pathology. With portal hypertensive gastropathy, swelling and hyperemia of the gastric mucosa are observed in combination with intramucosal hemorrhages. Such bleeding continues for a long time and can lead to the development of anemia in patients. Given the nonspecificity of the clinical picture, patients do not seek medical help for a long time, which significantly worsens their prognosis. Material and methods. The study was conducted on the material obtained from patients in the Samara City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov in the period from May 2022 to June 2024. Results. The study analyzes the incidence of anemic syndrome in 71 patients with cirrhotic portal hypertension. The prevalence of portal hypertensive gastropathy in the study groups was 84.5%. The development of anemia in portal hypertension was not affected by the patient's gender, age, viral hepatitis infection, esophageal varices, or the severity of liver cirrhosis according to the Child-Pugh classification. A moderate inverse correlation was found between the degree of portal gastropathy, expressed in points according to the Baveno II classification, and the hemoglobin level ($rs=-0.677$, $p<0.001$). A similar relationship was found in the correlation analysis between the Child-Pugh classification score and the hemoglobin level ($rs=-0.492$, $p<0.001$). Conclusion. Patients with severe portal hypertensive gastropathy have a significantly higher risk of developing moderate or severe anemia. The Baveno II and Child-Pugh scales correlate with the severity of anemia and can be used as prognostic ones.

Key words: portal hypertension, liver cirrhosis, portal hypertensive gastropathy, varicose veins of the esophagus and stomach, anemia.

Портальная гипертензивная гастропатия (ПГГ) является одним из наиболее часто встречающихся осложнений портальной гипертензии, встречаясь у 70-98% пациентов по данным разных авторов [1, 2]. Клиническая картина ПГГ неспецифична и включает в себя диспепсические расстройства, чувство переполнения и раннего насыщения, а также развитие острых и хронических кровотечений из слизистой оболочки желудка [3].

Хронические кровотечения у пациентов с ПГГ носят, как правило, легкий или среднетяжелый характер; в то же время, будучи длительно существующим, малозаметным и тяжело купируемым, именно этот источник может играть решающую роль в развитии анемического синдрома у пациентов. Острые кровотечения редки (2-20%), и связаны преимущественно с тяжелой ПГГ.

Влияние ПГГ на развитие анемического синдрома традиционно недооценивают, особенно у пациентов с наличием варикозно расширенных вен пищевода и желудка [4; 5].

Диагностика ПГГ в настоящее время сводится к эндоскопической оценке слизистой оболочки желудка. Существующие диагностические шкалы, в целом, сводятся к определению трех основных проявлений: наличие сетчатого узора из белесоватых полос, разделяющих между собой участки приподнятой отечной слизистой оболочки – т.н. вид «змеиной кожи», наличие внутрислизистых кровоизлияний по типу петехий или экхимозов, наличие эктазии сосудов антрального отдела желудка.

Целью настоящего исследования является оценка анемического синдрома у пациентов с цирротической портальной гипертензией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе ГБУЗ СГКБ №1 им. Н.И. Пирогова в период с мая 2022 по июнь 2024 года. В исследование включались пациенты с диагнозом цирроза печени, установленным по клинико-лабораторным или морфологическим данным. Из исследования исключались пациенты с неустановленными анамнестическими данными, без данных общего и биохимиче-

ского анализов крови и маркеров вирусных гепатитов. Исключали пациентов при наличии в анамнезе или выявлении в ходе обследования у пациентов острой хирургической патологии, системных заболеваний крови; пациентов, принимающих курсами нестероидные противовоспалительные средства, антибактериальные препараты, цитостатики, противоопухолевые средства и глюкокортикоиды в течение 6 месяцев до включения в исследование.

В исследование включали секционный материал от пациентов только в случае, если от момента наступления смерти до проведения патологоанатомического вскрытия прошло не более 3 часов.

Были выделены две группы пациентов. Группа 1 (n=35) – пациенты с циррозом печени и наличием ВРВП. 14 пациентам было проведено эндоскопическое обследование пищевода и желудка с целью диагностики ВРВП и ПГГ. В 21 случае исследовали секционный материал.

Группа 2 (n=36) – пациенты с циррозом печени без ВРВП, 16 пациентам проводилось эндоскопическое исследование для диагностики ВРВП и ПГГ, в 20 случаях исследовали секционный материал.

Тяжесть цирроза печени оценивали по стандартной методике, классифицируя по Чайлду – Пью.

Анемический синдром у больных оценивали по показателям гемоглобина, при этом у мужчин нижней границей нормы принимали значение в 130 г/л, у женщин – 120 г/л. Легкую степень анемии диагностировали при количестве гемоглобина ниже нормы и более 100 г/л, среднюю степень – от 70 до 100 г/л, тяжелую степень – при количестве гемоглобина менее 70 г/л.

Морфологическую оценку ПГГ как при проведении эндоскопического исследования, так и при проведении патолого-анатомического вскрытия проводили по критериям Baveno II (таблица). Отсутствие ПГГ принимали при 0 баллов, при количестве баллов от 1 до 3 определяли легкую степень ПГГ, при количестве баллов 4 и более – тяжелую ПГГ.

Таблица. Критерии Baveno II для оценки ПГГ.
Table. Baveno II criteria for assessing PHG.

| Критерий | 0 баллов | 1 балл | 2 балла |
|------------------------------------|----------|-----------|-----------------------|
| Мозаичность картины | нет | умеренная | выраженная |
| Кровоизлияния | нет | точечные | сливающиеся, обширные |
| Эктазия сосудов антрального отдела | нет | | присутствует |

Статистическую обработку данных производили с использованием программного обеспечения MS Excel и «STATISTICA-10». Для описания выборок, соответствующих нормальному распределению, использовали среднее значение и стандартное отклонение: $M (SD)$. Для описания выборок, не соответствующих нормальному распределению, применяли медиану, первый и третий квартили: $Me (Q1; Q3)$. Гипотезу о нормальности распределения данных в выборке проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Сравнение показателей в двух независимых группах проводили с использованием хи-квадрата Пирсона (или, если он неприменим, точного критерия Фишера) и критерия Манна – Уитни. Сравнение двух средних величин при нормальном распределении значений проводили с применением t-критерия Стьюдента.

Связь между изучаемыми параметрами в группах оценивали путем корреляционного анализа с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена. При значениях r_s от 0,01 до 0,29 определяли связь как слабую, при значениях от 0,30 до 0,69 – как умеренную, более 0,70 – как сильную с указанием соответствующего знака.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациентов в группе 1 составил 57,8 (9,3) лет, соотношение мужчин и женщин 1,33:1 (20:15). У 11 пациентов (31,4%) диагностирован гепатит В, у 13 пациентов (37,1%) – гепатит С. У 1 пациента (2,9%) цирроз печени отнесен к классу А по Чайлду – Пью, у 18 (51,4%) – к классу В, у 16 (45,7%) – к классу С. В 5 случаях (14,3%) не было выявлено признаков ПГГ; в 23 случаях (65,7%) диагностирована легкая, а в 7 случаях (20,0%) – тяжелая ПГГ.

Среднее значение содержания гемоглобина у пациентов в группе 1 составило 113,1 (21,1) г/л. У 12 пациентов (34,3%) не выявлено анемии, у 13 пациентов (37,1%) диагностирована анемия легкой степени, у 10 (28,6%) – анемия средней степени тяжести.

Средний возраст пациентов в группе 2 составил 58,2 (10,1) лет, соотношение мужчин и женщин 1,25:1 (20:16). У 7 пациентов (19,4%) диагностирован гепатит В, у 11 пациентов (30,6%) – гепатит С. У 7 пациентов (19,4%) цирроз печени отнесен к классу А по Чайлду – Пью, у 20 (55,6%) – к классу В, у 9 (25,0%) – к классу С. При морфологической оценке слизистой оболочки желудка в 6 случаях (16,7%) не было выявлено признаков ПГГ; в 28 случаях (77,8%) диагностирована легкая, а в 2 случаях (5,6%) – тяжелая ПГГ.

Среднее значение содержания гемоглобина у пациентов в группе 1 составило 116,3 (22,0) г/л. У 15 пациентов (41,7%) не выявлено анемии, у 13 пациентов (33,3%) диагностирована анемия лег-

кой степени, у 8 (22,2%) – анемия средней степени тяжести, у 1 пациента (2,8%) – тяжелая анемия.

Сравнение показателей содержания гемоглобина у пациентов группы 1 и группы 2 с использованием критерия Манна – Уитни не показало статистически значимых различий ($p=0,431$). Наличие ВРВП не влияет на развитие анемического синдрома в целом ($p=0,522$, $\chi^2=0,410$), средней тяжести или тяжелой анемии ($p=0,734$, $\chi^2=0,115$).

Наличие вирусных гепатитов не являлось фактором для развития анемии (точный критерий Фишера, $p=0,623$). Пол и возраст старше 60 лет также не влияли на развитие анемии ($p=0,551$, $\chi^2=0,356$ и $p=0,713$, $\chi^2=0,136$ соответственно).

Класс С по Чайлду – Пью по результатам исследования не является достоверным фактором риска развития анемии ($p=0,073$, $\chi^2=3,222$) и анемии средней/тяжелой степени ($p=0,064$, $\chi^2=3,451$).

Наличие ПГГ не являлось статистически значимым фактором риска средней/тяжелой анемии ($p=0,284$), равно как и анемии в целом ($p=0,374$), однако при визуальной оценке распределения (рис. 1) заметно, что тяжелая ПГГ является фактором для развития анемического синдрома ($p=0,012$), в частности, для анемии средней/тяжелой степени ($p<0,001$)

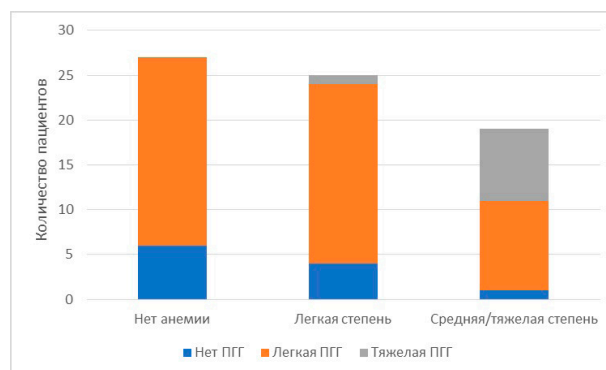


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от степени ПГГ и анемического синдрома. Примечание: первый столбец – отсутствие анемии, второй столбец – легкая анемия, третий столбец – легкая или тяжелая анемия. Пациенты без ПГГ отмечены синим цветом, с легкой ПГГ – оранжевым, а с тяжелой ПГГ – серым.

Fig. 1. Distribution of patients depending on the degree of PHG and anemic syndrome. Note: the first column – no anemia, the second column – mild anemia, the third column – mild or severe anemia. Patients without PHG are marked in blue, with mild PHG in orange, and with severe PHG in gray.

Взаимосвязь между ПГГ и выраженностью анемического синдрома подтверждается и методами корреляционного анализа: баллы по шкале Baveno II демонстрируют умеренной силы отрицательную корреляцию с содержанием гемоглобина в крови у пациентов исследуемых групп ($rs=-0,677$, $p<0,001$).

Сходную корреляцию показывает взаимосвязь между баллами по Чайлду – Пью и содержанием гемоглобина ($rs=-0,492$, $p<0,001$).

Дополнительно определяли качественные показатели эритроцитов. Средний объем эритроцита (MCV) у пациентов с анемией составил 74,1 (6,4) фл, у пациентов без анемии – 91,8 (8,1) фл, различия не являются статистически значимыми ($p=0,091$, $t=1,71$).

Аналогичные показатели определены при исследовании среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH): у пациентов с анемией – 25,3 (3,1) пг, у пациентов без анемии – 30,1 (3,7) пг, различия также статистически недостоверны ($p=0,277$, $t=1,09$).

ОБСУЖДЕНИЕ

ПГГ является мало заметным, но важным осложнением портальной гипертензии. Анемический синдром у пациентов с ПГ значительно ухудшает качество жизни, а ПГГ является одним из ведущих факторов, определяющих его развитие [6, 7]. Учитывая, что большинство клинически выявляемых показателей не являются значимыми факторами риска для развития анемии, важность предметной эндоскопической диагностики ПГГ становится очевидной. Тяжелая ПГГ однозначно является наиболее важным фактором риска для развития средней степени тяжести и тяжелых анемий у пациентов с ПГГ, что согласуется с литературными данными [4, 8, 9] и подтверждается по результатам корреляционного анализа. Наличие ВРВП в отсутствии острых кровотечений не является фактором риска для развития анемии [10].

Несмотря на то, что тяжесть цирроза печени не является достоверным фактором риска развития анемии у пациентов с портальной гипертензией, существует умеренной силы обратная корреляция между количеством баллов при оценке по Чайлду – Пью и содержанием гемоглобина.

Показатели MCV и MCH у пациентов с анемическим синдромом указывают на микроцитарную гипохромную анемию, что в большей степени соответствует хронической постгеморрагической и железodefицитной анемиям. Отсутствие статистически значимых различий между этими показателями у пациентов с анемией и без нее может также свидетельствовать о потенциальном риске

развития анемии, что, впрочем, требует проведения дополнительных исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interests. The authors have no conflicts of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tiwari P. S., Kc S., Sharma D., Paudel M. S., Mandal A. Prevalence of Portal Hypertensive Gastropathy in Chronic Liver Disease and Correlation with the Severity of Liver disease. *Cureus*. 2019;11(8):e5454. doi: 10.7759/cureus.5454.

2. Massoni F., Ricci L., Pelosi M., Ricci S. The Portal Hypertensive Gastropathy: A Case and Review of Literature. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(6):HD01-2. doi:10.7860/JCDR/2016/14489.7942.

3. Олевская Е. Р., Долгушина А. И., Тарасов А. Н., Хихлова А. О. Факторы неблагоприятного прогноза у больных циррозом печени с портальной гипертензией. *Терапевтический архив*. 2019;2(91):67-72.

4. Simbrunner B., Beer A., Wöran K., Schmitz F., Primas C., Wewalka M., Pinter M., Dolak W., Scheiner B., Poespoek A., Trauner M., Oberhuber G., Mandorfer M., Reiberger T. Portal hypertensive gastropathy is associated with iron deficiency anemia. *Wien Klin Wochenschr*. 2020;132(1-2):1-11. doi: 10.1007/s00508-019-01593-w.

5. Rockey D. C. An Update: Portal Hypertensive Gastropathy and Colopathy. *Clin Liver Dis*. 2019;23(4):643-658. doi:10.1016/j.cld.2019.07.002.

6. Marrache M.K., Bou Daher H., Rockey D.C. The relationship between portal hypertension and portal hypertensive gastropathy. *Scand J Gastroenterol*. 2022;57(3):340-344.

7. Bang C.S., Kim H.S., Suk K.T., Kim S.E., Park J.W., Park S.H., Kim H.S., Jang M.K., Park S.H., Lee M.S., Park C.K., Kim D.J. Portal hypertensive gastropathy as a prognostic index in patients with liver cirrhosis. *BMC Gastroenterol*. 2016;16(1):93. doi:10.1186/s12876-016-0508-2

8. Васильев С. Ю., Константинов Д. Ю., Попова Л. Л. Новые подходы к диагностике фиброза печени у больных хроническим гепатитом С. *Наука и инновации в медицине*. 2018;10(2):15-18.

9. Nishino K., Kawanaka M., Manabe N., Suehiro M., Kawamoto H., Haruma K. Portal Hypertensive Gastropathy in Liver Cirrhosis: Prevalence, Natural History, and Risk Factors. *Intern Med*. 2022;61(5):605-613. doi:10.2169/internalmedicine.7943-21

10. Chung W.J. Management of portal hypertensive gastropathy and other bleeding. *Clin Mol Hepatol*. 2014;20(1):1-5. doi:10.3350/cmh.2014.20.1.1.

REFERENCES

1. Tiwari P. S., Kc S., Sharma D., Paudel M. S., Mandal A. Prevalence of Portal Hypertensive Gastropathy in Chronic Liver Disease and Correlation with the Severity of Liver disease. *Cureus*. 2019 Aug 21;11(8):e5454. doi: 10.7759/cureus.5454.
2. Massoni F., Ricci L., Pelosi M., Ricci S. The Portal Hypertensive Gastropathy: A Case and Review of Literature. *J Clin Diagn Res*. 2016 Jun;10(6):HD01-2. doi: 10.7860/JCDR/2016/14489.7942.
3. Olevskaya E. R., Dolgushina A. I., Tarasov A. N., Hihlova A.O. Prognosis factors of survival in patients with liver cirrhosis and portal hypertension. *Therapeutic archive*. 2019;2(91):67-72. (In Russ.).
4. Simbrunner B., Beer A., Wöran K., Schmitz F., Primas C., Wewalka M., Pinter M., Dolak W., Scheiner B., Poespoek A., Trauner M., Oberhuber G., Mandorfer M., Reiberger T. Portal hypertensive gastropathy is associated with iron deficiency anemia. *Wien Klin Wochenschr*. 2020 Jan;132(1-2):1-11. doi: 10.1007/s00508-019-01593-w.
5. Rockey D. C. An Update: Portal Hypertensive Gastropathy and Colopathy. *Clin Liver Dis*. 2019 Nov;23(4):643-658. doi: 10.1016/j.cld.2019.07.002.
6. Marrache M. K., Bou Daher H., Rockey D. C. The relationship between portal hypertension and portal hypertensive gastropathy. *Scand J Gastroenterol*. 2022;57(3):340-344.
7. Bang C. S., Kim H. S., Suk K. T., Kim S. E., Park J. W., Park S. H., Kim H. S., Jang M. K., Park S. H., Lee M. S., Park C. K., Kim D. J. Portal hypertensive gastropathy as a prognostic index in patients with liver cirrhosis. *BMC Gastroenterol*. 2016;16(1):93. doi:10.1186/s12876-016-0508-2
8. Vasiliev S. Yu., Konstantinov D. Yu., Popova L. L. New approaches to the diagnosis of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Science and innovations in medicine*. 2018;10(2):15-18. (In Russ.).
9. Nishino K., Kawanaka M., Manabe N., Suehiro M., Kawamoto H., Haruma K. Portal Hypertensive Gastropathy in Liver Cirrhosis: Prevalence, Natural History, and Risk Factors. *Intern Med*. 2022;61(5):605-613. doi:10.2169/internalmedicine.7943-21.
10. Chung W. J. Management of portal hypertensive gastropathy and other bleeding. *Clin Mol Hepatol*. 2014;20(1):1-5. doi:10.3350/cmh.2014.20.1.1.

УДК 616.155.392-002:577.218

DOI: 10.29039/2224-6444-2024-14-3-35-42

РОЛЬ МУТАЦИЙ ГЕНА БЕЛКА P53 В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА

Агеева Е. С.¹, Штыгашева О. В.², Ивашкевич А. Ю.¹

¹Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова», 655000, проспект Ленина, 92, Абакан, Республика Хакасия, Россия

Для корреспонденции: Агеева Елизавета Сергеевна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой биологии медицинской, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: ageevaeliz@rambler.ru

For correspondence: Elizaveta S. Ageeva, MD, Associate Professor, Head of the Department of Medical Biology, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky of V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: ageevaeliz@rambler.ru

Information about authors:

Ageeva E. S., <http://orcid.org/0000-0003-4590-3580>

Shtygasheva O. V., <http://orcid.org/0000-0002-5522-1148>

Ivashkevich A. Yu., <https://orcid.org/0009-0002-7841-1136>

РЕЗЮМЕ

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) – самый частый вид лейкоза у взрослых, в России заболеваемость 2,95 случаев в год на 100 тыс. человек, медиана возраста в момент установления диагноза 68 лет. Проведен анализ роли мутаций гена белка p53 в патогенезе ХЛЛ. Обзор не является систематическим. Изучена литература по теме в англоязычных базах данных PubMed, Google Scholar и русскоязычной базе данных eLibrary за период с 2019 по 2024. В качестве этиологических факторов ХЛЛ выделяют хромосомные и генные мутации, часть из которых напрямую или опосредованно приводит к потере функции белка p53. Белок обеспечивает остановку клеточного цикла, синтез и репарацию ДНК, контролирует многие не связанные с повреждением ДНК процессы, включая энергетический метаболизм, дифференциацию клеток, ангиогенез, миграцию клеток и другие. Ген TP53 расположен в дистальной части короткого плеча хромосомы 17. Ген обладает значительной вариабельностью, повреждения гена играют ведущую роль в канцерогенезе человека. Повреждения структуры и точечные мутации гена TP53 влияют на такие особенности клинического течения ХЛЛ, как низкая выживаемость, отсутствие ответа на терапию. Заключение. Анализ молекулярно-генетических маркеров может повысить эффективность ранней профилактики заболевания у их носителей, что приведет к смещению сроков манифестации заболевания и уменьшит тяжесть течения.

Ключевые слова: белок p53, мутации гена P53, апоптоз, пролиферация лимфоцитов, онкогенез, хронический лимфолейкоз.

THE ROLE OF P53 PROTEIN GENE MUTATIONS IN PATHOGENESIS OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

Ageeva E. S.¹, Shtygasheva O. V.², Ivashkevich A. Yu.¹

¹Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

²Katanov Khakass State University, Abakan, Russia

SUMMARY

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most common type of leukemia in adults, in Russia the incidence is 2.95 cases per year per 100,000 people, the mean age at the time of diagnosis is 68 years. The purpose of the review is to analyze the role of mutations of the p53 protein gene in the pathogenesis of CLL. The review is not systematic. The literature on the topic was studied in the English-language databases PubMed, Google Scholar and the Russian-language database eLibrary for the period from 2019 to 2024. As etiological factors of CLL, chromosomal and gene mutations are isolated, some of which directly or indirectly lead to loss of function of the p53 protein. The protein provides cell cycle arrest, DNA synthesis and repair, controls many processes unrelated to DNA damage, including energy metabolism, cell differentiation, angiogenesis, cell migration and others. The TR53 gene is located in the distal part of the short arm of chromosome 17. The gene has significant variability, and gene damage plays a leading role in human carcinogenesis. Structural damage and point mutations of the TR53 gene affect such features of the clinical course of CLL as low survival, lack of response to therapy. Conclusion. The analysis of molecular genetic markers can increase the effectiveness of early prevention of the disease in their carriers, which will lead to a shift in the timing of the manifestation of the disease and reduce the severity of the course.

Key words: p53 protein, P53 gene mutations, apoptosis, lymphocyte proliferation, oncogenesis, chronic lymphocytic leukemia.

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) – самый частый вид лейкоза у взрослых. Заболеваемость на 100 тыс. человек в год составляет 5 случаев, а у лиц старше 70 лет – более 20 случаев в странах Европы и 2,95 случая на 100 тыс. человек в год в России (2017 г.), медиана возраста в момент установления диагноза, соответственно, 69 лет и 68 лет [1]. Заболевание характеризуется половым диморфизмом по частоте встречаемости у мужчин и женщин (соотношение 2:1) [1].

ХЛЛ самая частая форма лейкоза у кровных родственников и по горизонтальной и по вертикальной линии. Риск развития заболевания для родственников больных ХЛЛ в 30 раз выше, чем для тех, кто не имеет семейного анамнеза этой патологии. Как при некоторых наследственных заболеваниях, при ХЛЛ проявляется генетическая антисипация, когда во втором поколении болезнь развивается раньше и быстрее прогрессирует, чем в предыдущем, симптомы усиливаются в каждом последующем поколении. Семейная история болезни, по мнению Yoon P.W. и соавторов, это геномный инструмент, фиксирующий взаимосвязь генетической предрасположенности, общего окружения и типичного поведения [2].

Морфологическим субстратом ХЛЛ являются опухолевые клональные лимфоидные клетки, соответствующие размеру и морфологии зрелого лимфоцита, иммунофенотипу В-лимфоцитов поздних стадий дифференцировки. Диагностические критерии ХЛЛ по версии ВОЗ (2016): моноклональный В-клеточный лимфоцитоз (МВКЛ) > 5000 кл/мкл периферической крови, который сохраняется более 3 месяцев; фенотип CD19+, CD5+, CD23+, CD79b+dim, CD20+dim, CD22+dim, sIg dim, CD81dim, CD160dim; рестрикция легких цепей (каппа либо лямбда); > 30% лимфоцитов в костном мозге; диагноз ХЛЛ не устанавливается при цитопении или связанных с заболеванием симптомов при количестве МВКЛ < 5000 кл/мкл [1].

Международный прогностический индекс учитывает пять параметров, отражающих отношение рисков прогрессии или смерти. К параметрам с отрицательным значением отнесены: наличие del (17p) и/или мутаций TP53; мутационный статус генов варибельного региона иммуноглобулинов (IGHV) – отсутствие мутаций; уровень $\beta 2$ -микроглобулина >3,5 мг/л; стадии В/С по Binet / I-IV по Rai, возраст пациентов выше 65 лет [1; 3; 4].

В качестве этиологических факторов ХЛЛ выделяют хромосомные и генные мутации, часть из которых напрямую или опосредованно приводит к потере функции белка p53. Другой механизм он-

когенеза связан с мутационным статусом JgVH-генов, но в данной статье он не обсуждается.

Роль белка p53

Белок p53 является главным компонентом системы, обеспечивающей элиминацию патологических клеток из организма. Белок осуществляет рецепцию сигналов связанных с одонитевыми и двунитевыми разрывами ДНК при окислительном стрессе и других состояниях приводящих к нестабильности генома. Таким образом, p53 вовлекается в реализацию программируемой гибели клеток – одного из противоопухолевых механизмов. Этому процессу противостоит нарушение регуляции апоптоза, сопровождающееся накоплением длительно живущих В-клеток при ХЛЛ в пресинтетической фазе клеточного цикла.

Белок p53 принимает участие в клеточном росте, репарации ДНК, играет центральную роль в регуляции клеточного цикла – остановке клеток в G1/S-фазе в ответ на повреждение ДНК. С этим белком также связаны выживание клетки, в случае репарируемого повреждения, и запуск апоптоза (активации генов p21WAF1) в случае не репарируемого повреждения [5; 6]. Белок p53 обеспечивает остановку клеточного цикла, синтез и репарацию ДНК, контролирует многие не связанные с повреждением ДНК процессы, включая энергетический метаболизм, дифференциацию клеток, ангиогенез, миграцию клеток и другие. В норме p53 обнаруживается как в ядре, так и в цитоплазме клетки. Мутантный белок образует крупные олигомерные комплексы, транспорт которых в ядро затруднен и находится преимущественно в цитоплазме [2].

Роль гена TP53

Ген TP53 (P53) расположен в дистальной части короткого плеча хромосомы 17 (17p13.1) [7], является членом более широкого семейства генов, включающего TP63 и TP73, из которых только TP53 эффективен в системе противоопухолевой защиты клетки. TP53 состоит из различных доменов, уникальные характеристики которых обеспечивают его правильное функционирование [8-10].

N-терминальный трансактиваторный домен состоит из двух частей – двух трансактивирующих доменов (TAD), расположенных в аминоконцевой области. Они необходимы для адекватной индукции генов-мишеней TP53 в ответ на повреждение ДНК. Рядом локализуется пролин-богатый домен (PRD), он способствует активации транскрипции и лимитирует рост клеток. Область белка p53, прилегающая к PRD, включает ДНК-связывающий домен (DBD) и представляет собой ядро функции p53 [9].

Домен олигомеризации (OD) расположен на С-терминальном конце и служит для связывания

белка p53 со специфическим участком-мишенью на ДНК.

Для осуществления транскрипционной функции, p53 связывается с несколькими специфическими последовательностями ДНК, используя для этого два домена трансактивации. Поэтому белок представляет собой структуру из двух аналогичных димеров – тетрамер. Домен олигомеризации в свою очередь содержит домен сигнализации ядерной локализации (NLS) и домен отрицательной регуляции (Neg) [10].

Кроме того, ген TP53 имеет два промотора: проксимальный P1 и внутренний P2; структурная часть гена состоит из 11 экзонов, первый из которых не кодирующий. В результате активации того или иного промотора транскрибируются не все экзоны, а часть из них. Такая регуляция приводит к появлению альтернативных или полиморфных форм белка (изоформ). Образование любой изоформы p53 связано с потенциалом инициации опухоли. Однако это многофакторный процесс. Каждая изоформа утрачивает какой-то фрагмент гена и белок обладает лишь частью функций p53. В разных ситуациях, в зависимости от типа ткани, функций может быть достаточно, они выполняются другими белками, или не достаточно, тогда они будут способствовать пролиферации [10].

Мутации

Ген TP53 обладает значительной вариабельностью, повреждения гена играют ведущую роль в канцерогенезе человека. Различные виды мутаций p53 встречаются при всех типах рака [11]. Установлена сильная корреляционная взаимосвязь между мутацией белка P53 и прогрессией злокачественных гематологических заболеваний. Большинство мутаций, ассоциированных с изменением функции белка p53, локализованы в домене DBD. Например, делеция 17p [12], ассоциация между del17p и мутацией в гене TP53 встречается в 85 % случаев ХЛЛ [13]. Генные мутации в значительной степени сконцентрированы в ДНК-связывающем домене (соответствуют экзонам 4-8), но также могут появляться в OD или C-концевом домене.

Частота точечных мутаций в TP53, при которых замена нуклеотида в гене приводит к одиночным аминокислотным заменам, достигает 90% случаев среди пациентов [14; 15]. Около 75% случаев это миссенс-мутации, приводящие к синтезу белка с измененной функцией, а также инсерции или делеции, нонсенс-мутации или мутации сайта сплайсинга. Идентифицировано около 1500 миссенс-мутаций TP53, они включают распространенные варианты – несколько горячих точек (в позициях кодоны 175, 245, 248, 249, 273 и 282) и редкие варианты, обнаруженные с очень низкой частотой [7; 14]. Преобладающее

число мутаций (около 95%) происходят в ДНК-связывающем домене белка (аминокислоты 100-300), только 5% мутаций TP53 обнаруживают в регуляторных доменах (аминоконец, аминокислоты 1-99; карбоксильный конец, аминокислоты 301-393) [16].

Экспрессия мутантного белка p53 оказывает доминантно-негативное действие на любой из оставшихся белков p53 дикого типа и/или приобретает онкогенные функции независимо от p53 дикого типа [17].

Повреждения структуры и точечные мутации гена TP53 влияют на такие особенности клинического течения ХЛЛ, как низкая выживаемость, отсутствие ответа на терапию.

Более того, мутации TP53, влияющие на ДНК-связывающий домен, также могут приводить к функциональному фенотипу, выходящему за рамки простой инактивации p53. Например, p53 косвенно регулирует передачу сигналов BCR (B-cell receptor) при ХЛЛ, aberrантные В-клетки p53 не могут ограничить активацию BCR после повреждения ДНК, вызванного химиотерапией [18].

Мутации со сдвигом рамки считывания, вставки, нонсенс-мутации и мутации сайта сплайсинга приводят к потере функции p53, хотя белок p53 может экспрессироваться в присутствии второго аллеля дикого типа [19]. Частота встречаемости мутаций «горячих точек», как их принято называть, отличается. Например, делеция двух нуклеотидов в кодоне 209 (с.626_627del) ассоциирована с преждевременной терминацией синтеза белка (p.Arg209LysfsTer6), такой вариант встречается у 15 % пациентов с ХЛЛ.

Обсуждается роль мутаций и в оценке проводимой терапии – с.377A>C (p.Tyr126Cys), с.742C>T (p.Arg248Trp), с.743G>A (p.Arg248Glu), C560-2A>G [20].

Самым частым изменением TP53 при ХЛЛ, как и при многих других опухолях, является замена С на Т в контексте CpG динуклеотидов в кодоне 72 экзона 4 (от CGC до CCC, rs1042522). Два аллельных варианта гена TP53 по 72-му кодону (в этом положении содержат либо пролин, либо аргинин – p.Pro72Arg) имеют некоторые различия трехмерной структуры и биологической активности. Распространённость миссенс SNP p.Pro72Arg (rs1042522) фиксируется во всех популяциях мира, но встречаемость аллелей варьирует в зависимости от этнической принадлежности [21]. Исследования P53 с полиморфизмом в кодоне 72 продемонстрировали различия биологических свойств между аллелями Arg и Pro. Замена гуанина на цитозин (G>C) – аллель 72Arg активирует p53-опосредованный апоптоз. Аллель аргинина Arg имеет высокую способность к индукции апоптоза и подавлению клеточной транс-

формации, используя более эффективное связывание с промоторами проапоптотических генов. Кроме того, аллель Arg усиливает связывание мутантного p53 с p73 [22]. Вариант аллеля 72Pro обладает повышенной транскрипционной активностью и более эффективно вызывает остановку клеточного цикла в фазе G1.

Миссенс-мутации изменяют конформацию молекулы белка p53, что существенно затрагивает все вышеуказанные его активности. А именно, происходит потеря или ослабление способности связывать и активировать гены с p53-респонсивными элементами, репрессировать другие специфические гены-мишени, ингибировать репликацию ДНК и стимулировать репарацию ДНК [23; 24].

Белок p53 образует тетрамерные комплексы, мутация хотя бы в одном из аллелей гена TP53 инактивирует продукцию поврежденного и неповрежденного аллелей одновременно. Обусловлено это тем, что в результате ко-экспрессии нормального и мутантного белка, образуются неактивные гетеромерные комплексы. Мутантный белок ингибирует функции нормального белка p53 по доминантно-негативному механизму [11].

Исследование различных аспектов патогенеза ХЛЛ позволяет определять молекулярные предикторы для выбора химиотерапии подходящей конкретному пациенту [25]. Если функция TP53 нарушена мутацией и/или делецией, химиотерапия не способна индуцировать апоптоз в клетках ХЛЛ, тогда создаётся преимущество в росте для клонов, содержащих дефект TP53 [9]. Постепенно частота деградации TP53 у химиорезистентных пациентов достигает 30-35%, а поврежденные клетки TP53 со временем появляются в виде доминирующего клона [26].

Благодаря альтернативному сплайсингу С-терминального и N-терминального доменов, а также использованию разных промоторов, функции изоформ p53 варьируются. Экспрессия определенных вариаций мРНК p53 имеет зависимость от ткани, что указывает на возможность регуляции экспрессии изоформ. Кроме того, тканевая экспрессия изоформ p53 может быть способом тканевой регуляции транскрипционной активности p53 в ответ на такие стрессы, как ионизирующее излучение, ультрафиолет, изменение pH и гипоксия [27]. Все изоформы в большей или меньшей степени патологические, поскольку образованы за счёт частичной или полной утраты важных терминальных доменов TAD, OD или даже DBD. Выделяют изоформы p53 по степени их влияния, как слабо патологические, патологические и резко патологические [28].

Канонический или дикий белок p53 (синонимы - p53, FLp53, p53 α или TP53 α). Он иденти-

фицирован первым из 12 изоформ, экспрессия p53 связана с промотором P1. Изоформы сильно гомологичные p53 – p53 β и p53 γ , по характеру ассоциации с заболеваниями – слабо патологические [29]. Три этих белка отличаются количеством транскрибируемых аминокислот из OD. Белок p53 α содержит функциональный домен полностью. Другие изоформы получаются процессингом интрона 9: β -форма содержит только экзон 9b и 10 аминокислот в OD; γ -форма содержит экзон 9g и 15 аминокислот OD. Обеспечивается это наличием стоп-кодонов в экзонах 9b и 9g. Белок p53 β контролируется экспрессией Вах, вне стресса способен активировать p21 зависимую остановку клеточного цикла, может образовывать белковый комплекс с p53 α . Белок p53 γ может регулировать активность p53 α на Вах, но не влияет на активность p53 α на p21. Особенности формы p53 γ в том, что может переключаться между ядром и цитоплазмой, остальные изоформы преобладают в ядре [30].

Изоформы p53 могут модулировать реакцию на клеточный стресс косвенно, регулируя транскрипционную активность белков семейства p53, либо непосредственно связываясь с промоторами проапоптотических генов (Вах) или останавливая клеточный цикл (при помощи p21 и miR34a). Как следствие, они способны ингибировать или повышать активность опухолевого супрессора p53 [31].

Возможности таргетной терапии при ХЛЛ основаны на управлении клетками с мутантными формами p53. В перечне подобных процессов: реактивация/восстановление неактивной (мутантной) формы белка p53; содействие деградации мутантных /неработающих изоформ; индуцирование летальности (запуск программы апоптоза); иммунотерапия и генная терапия с векторами для включения и активации экспресс гена дикого типа p53 в опухолевых клетках [27; 32]. В ряде исследований было подтверждено, что определённые мутации не чувствительны к терапии. Например, при мутантных формах гена p54, ассоциированных с полиморфизмами в кодоне 72, эффекта не будет. Поэтому в качестве биологического маркера при отборе пациентов для химиотерапии используют клеточные модели с делециями 17p или мутациями TP53 в опухолевых клетках.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существенные биологические особенности заболевания уже используют для прогнозирования течения опухолевого процесса и получения ответа на лечение. Идентификация изоформ p53 находится в фокусе внимания специалистов фундаментальной и клинической медицины. Такой синергизм обусловлен потенциалом прикладных

возможностей персонифицированной терапии ХЛЛ, направленной на увеличение общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования при минимальном уровне токсичности для пациента. Кроме того, анализ молекулярно-генетических маркеров может повысить эффективность ранней профилактики заболевания у их носителей, что приведет к смещению сроков манифестации заболевания и уменьшит тяжесть течения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации. Хронический лимфоцитарный лейкоз / лимфома из малых лимфоцитов Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: С91.1 Возрастная группа: взрослые. Разработчики клинической рекомендации: И. В. Поддубная, Е. Н. Паровичникова, А. Д. Каприн. URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/06/hronicheskij-limfocitarnyj-lejkoz.pdf>. (Дата обращения: 02.07.2024).
2. Li M., Zhao S., Young C. M., Foster M., Huei-Yu Wang J., Tseng T. S., Kwok O. M., Chen L. S. Family Health History-Based Interventions: A Systematic Review of the Literature. *Am. J. Prev. Med.* 2021;61(3):445-454. doi:10.1016/j.amepre.2021.03.022.
3. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am. J. Hematol.* 2019;94(11):1266-1287. doi:10.1002/ajh.25595
4. Mato A. R., Tang B., Azmi S., Yang K., Zhang X., Stern J. C., Hedrick E., Huang J., Sharman J. P. A clinical practice comparison of patients with chronic lymphocytic leukemia with and without deletion 17p receiving first-line treatment with ibrutinib. *Haematologica.* 2022;1;107(11):2630-2640. doi:10.3324/haematol.2021.280376.
5. Sabapathy K., Lane D. P. Understanding p53 functions through p53 antibodies. *J. Mol. Cell Biol.* 2019;11(4):317-329. doi:10.1093/jmcb/mjz010.
6. Levine A. J. p53: 800 million years of evolution and 40 years of discovery. *Nat. Rev. Cancer.* 2020;20(8):471-480. doi:10.1038/s41568-020-0262-1.
7. Moia R., Boggione P., Mahmoud A. M., Kodipad A. A., Adhinaveni R., Sagiraju S., Patriarca A., Gaidano G. Targeting p53 in chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin. Ther Targets.* 2020;24(12):1239-1250. doi:10.1080/14728222.2020.1832465/.
8. Osterburg C., Dötsch V. Structural diversity of p63 and p73 isoforms. *Cell Death Differ.* 2022;29:921-937. doi:10.1038/s41418-022-00975-4/.
9. Hafner A., Bulyk M. L., Jambhekar A., Lahav G. The multiple mechanisms that regulate p53 activity and cell fate. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2019;20(4):199-210. doi:10.1038/s41580-019-0110-x.
10. Guo Y., Wu H., Wiesmüller L., Chen M. Canonical and non-canonical functions of p53 isoforms: potentiating the complexity of tumor development and therapy resistance. *Cell Death Dis.* 2024;15(6):412. doi: 10.1038/s41419-024-06783-7.
11. Kennedy M. C., Lowe S. W. Mutant p53: it's not all one and the same. *Cell Death Differ.* 2022;29:983-987. doi:10.1038/s41418-022-00989-y/.
12. Malcikova J., Pavlova S., Kunt Vonkova B., Radova L., Plevova K., Kotaskova J., Pal K., Dvorackova B., Zenatova M., Hynst J., Ondrouskova E., Panovska A., Brychtova Y., Zavacka K., Tichy B., Tom N., Mayer J., Doubek M., Pospisilova S. Low-burden TP53 mutations in CLL: clinical impact and clonal evolution within the context of different treatment options. *Blood.* 2021;138(25):2670-2685. doi:10.1182/blood.2020009530.
13. Chauffaille M. L. L. F., Zalceberg I., Barreto W. G., Bendit I. Detection of somatic TP53 mutations and 17p deletions in patients with chronic lymphocytic leukemia: a review of the current methods. *Hematol. Transfus. Cell Ther.* 2020;42(3):261-268. doi:10.1016/j.htct.2020.05.005.
14. Carbonnier V., Leroy B., Rosenberg S., Soussi T. Comprehensive assessment of TP53 loss of function using multiple combinatorial mutagenesis libraries. *Sci. Rep.* 2020;10(1):20368. doi:10.1038/s41598-020-74892-2.
15. Doffe F., Carbonnier V., Tissier M., Leroy B., Martins I., Mattsson J. S. M., Mücke P., Pavlova S., Pospisilova S., Smardova J., Joerger A. C., Wiman K. G., Kroemer G., Soussi T. Identification and Functional Characterization of New Missense SNPs in the Coding Region of the TP53 Gene. *Cell Death Differ.* 2021;28(5):1477-1492. doi:10.1038/s41418-020-00672-0.
16. Donehower L. A., Soussi T., Korkut A., Liu Y., Schultz A., Cardenas M., Li X., Babur O., Hsu T. K., Lichtarge O., Weinstein J. N., Akbani R., Wheeler D. A. Integrated Analysis of TP53 Gene and Pathway Alterations in The Cancer Genome Atlas. *Cell Rep.* 2019;28(5):1370-1384.e5. doi: 10.1016/j.celrep.2019.07.001.
17. Lazarian G., Cymbalista F., Baran-Marszak F. Impact of Low-Burden TP53 Mutations in the Management of CLL. *Front Oncol.* 2022;12:841630. doi:10.3389/fonc.2022.841630.
18. Cerna K., Oppelt J., Chochola V., Musilova K., Seda V., Pavlasova G., Radova L., Arigoni M.,

- Calogero R. A., Benes V., Trbusek M., Brychtova Y., Doubek M., Mayer J., Pospisilova S., Mraz M. MicroRNA miR-34a downregulates FOXP1 during DNA damage response to limit BCR signalling in chronic lymphocytic leukaemia B cells. *Leukemia*. 2019;33(2):403-414. doi: 10.1038/s41375-018-0230-x.
19. Tong D. R., Zhou W., Katz C., Regunath K., Venkatesh D., Ihuegbu C., Manfredi J. J., Laptenko O., Prives C. p53 Frameshift Mutations Couple Loss-of-Function with Unique Neomorphic Activities. *Mol. Cancer Res.* 2021;19(9):1522-1533. doi:10.1158/1541-7786.MCR-20-0691.
20. Королева Д. А., Габеева Н. Г., Кузьмина Л. А., Цыганкова С. В., Булыгина Е. С., Расторгуев С. М., Недолужко А. В., Саенко С. С., Нарайкин О. С., Гаврилина О. А., Бидерман Б. В., Гальцева И. В., Ковригина А. М., Обухова Т. Н., Звонков Е. Е. Негативное влияние мутаций в гене TP53 на эффективность терапии лимфомы из клеток мантии. Промежуточные результаты протокола «ЛКМ-2016». *Гематология и трансфузиология*. 2019;64(3):265-273. doi:10.35754/0234-5730-2019-64-3-256-273.
21. Ahmed S., Safwat G., Moneer M. M., El Ghareeb A. W., El Sherif A. A., Loutfy S. A. Prevalence of TP53 gene Pro72Arg (rs1042522) single nucleotide polymorphism among Egyptian breast cancer patients. *Egypt J. Med. Hum. Genet.* 2023;24:24. doi:10.1186/s43042-023-00405-1.
22. Ounalli A., Moumni I., Mechaal A., Chakroun A., Barmat M., Rhim R. E. E., Menif S., Safra I. TP53 Gene 72 Arg/Pro (rs1042522) single nucleotide polymorphism increases the risk and the severity of chronic lymphocytic leukemia. *Front Oncol.* 2023;13:1272876. doi: 10.3389/fonc.2023.1272876.
23. Hernández Borrero L. J., El-Deiry W. S. Tumor suppressor p53: Biology, signaling pathways, and therapeutic targeting. *Biochim. Biophys. Acta Rev Cancer.* 2021;1876(1):188556. doi:10.1016/j.bbcan.2021.188556.
24. Sammons M. A., Nguyen T.-A. T., McDade S. S., Fischer M. Tumor suppressor p53: from engaging DNA to target gene regulation. *Nucleic Acids Research.* 2020;48(16):8848-8869. doi:10.1093/nar/gkaa666
25. Marei H. E., Althani A., Afifi N., Hasan A., Caceci T., Pozzoli G., Morrione A., Giordano A., Cenciarelli C. p53 signaling in cancer progression and therapy. *Cancer Cell Int.* 2021;21(1):703. doi:10.1186/s12935-021-02396-8.
26. George B., Kantarjian H., Baran N., Krocker J. D., Rios A. TP53 in Acute Myeloid Leukemia: Molecular Aspects and Patterns of Mutation. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(19):10782. doi:10.3390/ijms221910782.
27. Drokow E. K., Sun K., Ahmed H. A. W., Akpabla G. S., Song J., Shi M. Circulating microRNA as diagnostic biomarkers for haematological cancers: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Manag. Res.* 2019 May 10;11:4313-4326. doi:10.2147/CMAR.S199126.
28. Ray Das S., Delahunt B., Lasham A., Li K., Wright D., Print C., Slatter T., Braithwaite A., Mehta S. Combining TP53 mutation and isoform has the potential to improve clinical practice. *Pathology.* 2024;56(4):473-483. doi: 10.1016/j.pathol.2024.02.003.
29. Melo Dos Santos N., de Oliveira G. A. P., Ramos Rocha M., Pedrote M. M., Diniz da Silva Ferretti G., Pereira Rangel L., Morgado-Diaz J. A., Silva J. L., Rodrigues Pereira Gimba E. Loss of the p53 transactivation domain results in high amyloid aggregation of the $\Delta 40p53$ isoform in endometrial carcinoma cells. *J. Biol. Chem.* 2019;294(24):9430-9439. doi: 10.1074/jbc.RA119.007566.
30. Joruz S. M., Beck J. A., Horikawa I., Harris C. C. The $\Delta 133p53$ Isoforms, Tuners of the p53 Pathway. *Cancers.* 2020;12(11):3422. doi:10.3390/cancers12113422.
31. Steffens Reinhardt L., Groen K., Newton C., Avery-Kiejda K. A. The role of truncated p53 isoforms in the DNA damage response. *Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer.* 2023;1878(3):188882. doi: 10.1016/j.bbcan.2023.188882.
32. Drokow E. K., Chen Y., Waqas Ahmed H. A., Oppong T. B., Akpabla G. S., Pei Y., Kumah M. A., Neku E. A., Sun K. The relationship between leukemia and TP53 gene codon Arg72Pro polymorphism: analysis in a multi-ethnic population. *Future Oncol.* 2020;16(14):923-937. doi:10.2217/fo-2019-0792.

REFERENCES

1. Clinical guidelines Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocyte lymphoma Coding according to the International Statistical Classification of Diseases and Related Problems group: C91.1 Age group: adults Developers of clinical guidelines: I. V. Poddubnaya, E. N. Parovichnikova, A. D. Kaprin.. (In Russ.). URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/06/hronicheskij-limfocitarnyj-lejkoz.pdf>. (Accessed July 2, 2024).
2. Li M., Zhao S., Young C. M., Foster M., Huei-Yu Wang J., Tseng T. S., Kwok O. M., Chen L. S. Family Health History-Based Interventions: A Systematic Review of the Literature. *Am. J. Prev. Med.* 2021;61(3):445-454. doi:10.1016/j.amepre.2021.03.022.
3. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am. J. Hematol.* 2019;94(11):1266-1287. doi:10.1002/ajh.25595

4. Mato A. R., Tang B., Azmi S., Yang K., Zhang X., Stern J. C., Hedrick E., Huang J., Sharman J. P. A clinical practice comparison of patients with chronic lymphocytic leukemia with and without deletion 17p receiving first-line treatment with ibrutinib. *Haematologica*. 2022;1;107(11):2630-2640. doi:10.3324/haematol.2021.280376.
5. Sabapathy K., Lane D. P. Understanding p53 functions through p53 antibodies. *J. Mol. Cell Biol.* 2019;11(4):317-329. doi:10.1093/jmcb/mjz010.
6. Levine A. J. p53: 800 million years of evolution and 40 years of discovery. *Nat. Rev. Cancer*. 2020;20(8):471-480. doi:10.1038/s41568-020-0262-1.
7. Moia R., Boggione P., Mahmoud A. M., Kodipad A. A., Adhinaveni R., Sagiraju S., Patriarca A., Gaidano G. Targeting p53 in chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin. Ther. Targets*. 2020;24(12):1239-1250. doi:10.1080/14728222.2020.1832465/.
8. Osterburg C., Dötsch V. Structural diversity of p63 and p73 isoforms. *Cell Death Differ.* 2022;29:921-937. doi:10.1038/s41418-022-00975-4/.
9. Hafner A., Bulyk M. L., Jambhekar A., Lahav G. The multiple mechanisms that regulate p53 activity and cell fate. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2019;20(4):199-210. doi:10.1038/s41580-019-0110-x.
10. Guo Y., Wu H., Wiesmüller L., Chen M. Canonical and non-canonical functions of p53 isoforms: potentiating the complexity of tumor development and therapy resistance. *Cell Death Dis.* 2024;15(6):412. doi:10.1038/s41419-024-06783-7.
11. Kennedy M. C., Lowe S. W. Mutant p53: it's not all one and the same. *Cell Death Differ.* 2022;29:983-987. doi:10.1038/s41418-022-00989-y/.
12. Malcikova J., Pavlova S., Kunt Vonkova B., Radova L., Plevova K., Kotaskova J., Pal K., Dvorackova B., Zenatova M., Hynst J., Ondrouskova E., Panovska A., Brychtova Y., Zavacka K., Tichy B., Tom N., Mayer J., Doubek M., Pospisilova S. Low-burden TP53 mutations in CLL: clinical impact and clonal evolution within the context of different treatment options. *Blood*. 2021;138(25):2670-2685. doi:10.1182/blood.2020009530.
13. Chauffaille M. L. L. F., Zalcborg I., Barreto W. G., Bendit I. Detection of somatic TP53 mutations and 17p deletions in patients with chronic lymphocytic leukemia: a review of the current methods. *Hematol. Transfus. Cell Ther.* 2020;42(3):261-268. doi:10.1016/j.htct.2020.05.005.
14. Carbonnier V., Leroy B., Rosenberg S., Soussi T. Comprehensive assessment of TP53 loss of function using multiple combinatorial mutagenesis libraries. *Sci. Rep.* 2020;10(1):20368. doi:10.1038/s41598-020-74892-2.
15. Doffe F., Carbonnier V., Tissier M., Leroy B., Martins I., Mattsson J. S. M., Micke P., Pavlova S., Pospisilova S., Smardova J., Joerger A. C., Wiman K. G., Kroemer G., Soussi T. Identification and Functional Characterization of New Missense SNPs in the Coding Region of the TP53 Gene. *Cell Death Differ.* 2021;28(5):1477-1492. doi:10.1038/s41418-020-00672-0.
16. Donehower L. A., Soussi T., Korkut A., Liu Y., Schultz A., Cardenas M., Li X., Babur O., Hsu T. K., Lichtarge O., Weinstein J. N., Akbani R., Wheeler D. A. Integrated Analysis of TP53 Gene and Pathway Alterations in The Cancer Genome Atlas. *Cell Rep.* 2019;28(5):1370-1384.e5. doi:10.1016/j.celrep.2019.07.001.
17. Lazarian G., Cymbalista F., Baran-Marszak F. Impact of Low-Burden TP53 Mutations in the Management of CLL. *Front Oncol.* 2022;12:841630. doi:10.3389/fonc.2022.841630.
18. Cerna K., Oppelt J., Chochola V., Musilova K., Seda V., Pavlasova G., Radova L., Arigoni M., Calogero R. A., Benes V., Trbusek M., Brychtova Y., Doubek M., Mayer J., Pospisilova S., Mraz M. MicroRNA miR-34a downregulates FOXP1 during DNA damage response to limit BCR signalling in chronic lymphocytic leukaemia B cells. *Leukemia*. 2019;33(2):403-414. doi:10.1038/s41375-018-0230-x.
19. Tong D. R., Zhou W., Katz C., Regunath K., Venkatesh D., Ihuegbu C., Manfredi J. J., Laptenko O., Prives C. p53 Frameshift Mutations Couple Loss-of-Function with Unique Neomorphic Activities. *Mol. Cancer Res.* 2021;19(9):1522-1533. doi:10.1158/1541-7786.MCR-20-0691.
20. Koroleva D. A., Gabeeva N. G., Kuzmina L. A., Tsygankova S. V., Bulygina E. S., Rastorguev S. M., Nedoluzhko A. V., Saenko S. S., Naraikin O. S., Gavrulina O. A., Biderman B. V., Galtseva I. V., Kovrigina A. M., Obukhova T. N., Zvonkov E. E. Negative impact of TP53 gene mutations on the efficacy of the therapy of mantle cell lymphoma. Interim results of the MCL-2016 protocol. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya)*. 2019;64(3):265-273. (In Russ.). doi:10.35754/0234-5730-2019-64-3-256-273.
21. Ahmed S., Safwat G., Moneer M. M., El Ghareeb A. W., El Sherif A. A., Loutfy S. A. Prevalence of TP53 gene Pro72Arg (rs1042522) single nucleotide polymorphism among Egyptian breast cancer patients. *Egypt J. Med. Hum. Genet.* 2023;24:24. doi:10.1186/s43042-023-00405-1.
22. Ounalli A., Mounni I., Mechaal A., Chakroun A., Barmat M., Rhim R. E. E., Menif S., Safra I. TP53 Gene 72 Arg/Pro (rs1042522) single nucleotide polymorphism increases the risk and the severity of chronic lymphocytic leukemia. *Front Oncol.* 2023;13:1272876. doi:10.3389/fonc.2023.1272876.

23. Hernández Borrero L. J., El-Deiry W. S. Tumor suppressor p53: Biology, signaling pathways, and therapeutic targeting. *Biochim. Biophys. Acta Rev Cancer*. 2021;1876(1):188556. doi:10.1016/j.bbcan.2021.188556.
24. Sammons M. A., Nguyen T.-A. T., McDade S. S., Fischer M. Tumor suppressor p53: from engaging DNA to target gene regulation. *Nucleic Acids Research*. 2020;48(16):8848-8869. doi:10.1093/nar/gkaa666
25. Marei H. E., Althani A., Afifi N., Hasan A., Caceci T., Pozzoli G., Morrione A., Giordano A., Cenciarelli C. p53 signaling in cancer progression and therapy. *Cancer Cell Int*. 2021;21(1):703. doi:10.1186/s12935-021-02396-8.
26. George B., Kantarjian H., Baran N., Krocker J. D., Rios A. TP53 in Acute Myeloid Leukemia: Molecular Aspects and Patterns of Mutation. *Int. J. Mol. Sci*. 2021;22(19):10782. doi:10.3390/ijms221910782.
27. Drokow E. K., Sun K., Ahmed H. A. W., Akpabla G. S., Song J., Shi M. Circulating microRNA as diagnostic biomarkers for haematological cancers: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Manag. Res*. 2019 May 10;11:4313-4326. doi:10.2147/CMAR.S199126.
28. Ray Das S., Delahunt B., Lasham A., Li K., Wright D., Print C., Slatter T., Braithwaite A., Mehta S. Combining TP53 mutation and isoform has the potential to improve clinical practice. *Pathology*. 2024;56(4):473-483. doi: 10.1016/j.pathol.2024.02.003.
29. Melo Dos Santos N., de Oliveira G. A. P., Ramos Rocha M., Pedrote M. M., Diniz da Silva Ferretti G., Pereira Rangel L., Morgado-Diaz J. A., Silva J. L., Rodrigues Pereira Gimba E. Loss of the p53 transactivation domain results in high amyloid aggregation of the $\Delta 40p53$ isoform in endometrial carcinoma cells. *J. Biol. Chem*. 2019;294(24):9430-9439. doi: 10.1074/jbc.RA119.007566.
30. Jorruiz S. M., Beck J. A., Horikawa I., Harris C. C. The $\Delta 133p53$ Isoforms, Tuners of the p53 Pathway. *Cancers*. 2020;12(11):3422. doi:10.3390/cancers12113422.
31. Steffens Reinhardt L., Groen K., Newton C., Avery-Kiejda K. A. The role of truncated p53 isoforms in the DNA damage response. *Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer*. 2023;1878(3):188882. doi: 10.1016/j.bbcan.2023.188882.
32. Drokow E. K., Chen Y., Waqas Ahmed H. A., Oppong T. B., Akpabla G. S., Pei Y., Kumah M. A., Neku E. A., Sun K. The relationship between leukemia and TP53 gene codon Arg72Pro polymorphism: analysis in a multi-ethnic population. *Future Oncol*. 2020;16(14):923-937. doi:10.2217/fon-2019-0792.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ СИНОВИАЛЬНОЙ САРКОМЫ

Буланов Д. В.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра патологической анатомии и клинической патологической анатомии лечебного факультета Института биологии и патологии человека, 117997, ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия

Для корреспонденции: Буланов Дмитрий Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии Института биологии и патологии человека ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова», e-mail: bulanov_dv@rsmu.ru

For correspondence: Bulanov Dmitriy Vladimirovich, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy and Clinical Pathological Anatomy of the Institute of Human Biology and Pathology of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, e-mail: bulanov_dv@rsmu.ru

Information about authors:

Bulanov D.V., <https://orcid.org/0009-0005-3772-6643>

РЕЗЮМЕ

Синовиальная саркома (СС) представляет собой одно из наиболее агрессивных злокачественных новообразований среди сарком мягких тканей, что связано с ее уникальными биологическими особенностями и высокой склонностью к метастазированию. Эта опухоль демонстрирует значительное морфологическое разнообразие, включающее в себя как бифазные, так и монофазные гистологические формы. Каждый из этих вариантов обладает особыми характеристиками и требует дифференцированного подхода в прогнозировании исходов. Морфологическая изменчивость СС нередко затрудняет диагностику, что требует предельно внимательного гистологического исследования и исключения других злокачественных новообразований, схожих по своей морфологической картине. Важность тщательной дифференциальной диагностики неопределима, так как ошибки на этом этапе могут привести к неправильному выбору тактики лечения. Прогноз для пациентов с данным типом саркомы остается неблагоприятным. По статистике, общая 5-летняя выживаемость не превышает 50%, что подчеркивает необходимость своевременной диагностики и разработки более эффективных методов лечения. Современные исследовательские направления активно фокусируются на выявлении прогностических факторов и создании индивидуализированных стратегий терапии, которые включают в себя как молекулярные, так и клинические исследования. Применение таких персонализированных подходов может кардинально изменить исходы лечения, повысив выживаемость и улучшив качество жизни пациентов с СС.

Ключевые слова: синовиальная саркома, морфологическое разнообразие, выживаемость, метастатическая активность.

MODERN ASPECTS OF SYNOVIAL SARCOMA PATHOLOGY

Bulanov D. V.

N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Pathological Anatomy and Clinical Pathological Anatomy of the Faculty of Medicine of the Institute of Human Biology and Pathology, Moscow, Russia

SUMMARY

Synovial sarcoma (SS) is one of the most aggressive malignant neoplasms among soft tissue sarcomas, which is associated with its unique biological characteristics and high tendency to metastases. This tumor demonstrates significant morphological diversity, including both biphasic and monophasic histological forms. Each of these variants has special characteristics and requires a differentiated approach to predicting outcomes. The morphological variability of SS often complicates diagnosis, which requires extremely careful histological searching and exclusion of other malignant neoplasms similar in their morphology. The importance of careful differential diagnosis is invaluable, since errors at this stage can lead to the wrong choice of treatment tactics. The prognosis for patients with this type of sarcoma remains unfavorable. According to statistics, the overall 5-year survival rate does not exceed 50%, which emphasizes the need for timely diagnosis and the development of more effective treatment methods. Current research trends are actively focused on identifying prognostic factors and creating individualized treatment strategies that include both molecular and clinical studies. The use of such personalized approaches can dramatically change treatment outcomes, increasing survival and improving the quality of life of patients with SS.

Key words: synovial sarcoma, morphological diversity, survival, metastatic activity.

Синовиальная саркома (СС) представляет собой одну агрессивных злокачественных опухолей по своему биологическому поведению среди сарком мягких тканей (СМТ). Она входит в группу наиболее часто диагностируемых у взрослых СМТ наряду с такими типами как липосаркома и лейомиосаркома. В детской популяции частота встречаемости синовиальной саркомы уступает только рабдомиосаркоме, что подчеркивает ее значимость и в этом возрастном диапазоне. Наиболее часто СС диагностируется в возрасте от 15 до 35 лет, причем в этой возрастной группе отмечается небольшое преобладание у лиц мужского пола. Локализация синовиальной саркомы в мягких тканях конечностей встречается в 80% случаев, однако данное новообразование может также проявляться в различных других областях тела, включая области головы, шеи, туловища и забрюшинное пространство. СС может поражать сердце, перикард, глотку, гортань, плевру, легкие, слюнные железы, язык, пищевод, желудок, печень, кишечник, почки, предстательную железу, брыжейку, вульву и даже конъюнктиву [1; 2]. Более редким, но также возможным вариантом локализации может быть внутрикостный рост СС [3; 4]. Понимание особенностей ее локализации и частоты встречаемости в различных возрастных и половых группах может значительно помочь в своевременной диагностике и лечении данного типа саркомы.

Цель исследования: изучить накопленные современные международные данные о гистологическом строении и дифференциальной диагностике СС, с учетом прогностических факторов, определяющих клиническое течение заболевания.

Классификация и гистогенез

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), синовиальная саркома (СС) представляет собой мезенхимальную веретенноклеточную опухоль, которая характеризуется возможным присутствием тканевого компонента с эпителиальной дифференцировкой. Это означает способность СС к мезенхимально-эпителиальному переходу с формированием железистых структур, что придает опухоли бифазный морфологический тип строения. Одной из ключевых особенностей этой опухоли является наличие устойчивой специфической хромосомной транслокации $t(X;18)(p11;q11)$, которая считается диагностически значимой и обнаружение которой в клетках опухоли используется для подтверждения диагноза на молекулярном уровне [5-7].

История изучения синовиальной саркомы начинается в конце XIX века. В 1895 году немецкий врач Густав Симон впервые использовал термин «синовиальная саркома» при описании опухолевого поражения коленного сустава у взрослого

мужчины. Это было началом более глубокого изучения данного заболевания, которое продолжалось и в начале XX века. В 1910 году исследователи Франсуа Лежар и Анри Рубенс-Дюваль дали более подробную характеристику этой опухоли, что стало важным шагом в понимании её клинико-морфологических особенностей [8; 9].

Особое внимание к синовиальной саркоме было уделено в середине XX века. В 1944 году исследователи К. Д. Хаагенсон и А. П. Стут, проведя анализ 104 случаев заболевания, разработали диагностические критерии для идентификации синовиальной саркомы, что позволило выделить её в отдельную клинико-морфологическую форму. Эти критерии стали важным ориентиром для врачей-патологоанатомов в их практике. В 1947 году Американский институт патологии вооруженных сил (AFIP) опубликовал отчет о 33 случаях синовиальной саркомы, который включал детальное описание данного типа саркомы. Это исследование сыграло ключевую роль в формировании современного понимания синовиальной саркомы расширив понимание о возможностях не только морфологической, но и лучевой диагностики этой опухоли.

Несмотря на свое название, синовиальная саркома (СС) не возникает из синовиальной ткани, как это могло бы показаться на первый взгляд. Изначально предполагалось, что эта опухоль имеет свои истоки в элементах синовиальной оболочки, которая окружает суставы. Однако дальнейшие исследования не подтвердили эту гипотезу. В действительности, синовиальная саркома представляет собой злокачественную опухоль, происхождение которой не связано напрямую с синовиальной оболочкой. Это открытие изменило понимание патогенеза этого типа саркомы и дало возможность по-новому взглянуть на механизмы её развития, а также подходы к диагностике и лечению [10; 11].

Гистогенетическое противоречие, связанное с синовиальной саркомой (СС), отразилось и в альтернативных названиях этой опухоли, таких как «злокачественная синовиома» и «синовиобластическая саркома». Эти термины возникли из-за первоначальных представлений о природе опухоли, однако дальнейшие исследования показали, что эти названия не полностью отражают сущность данного новообразования. Природа синовиальной саркомы остается предметом дискуссий и научных споров. Некоторые исследователи считают, что СС представляет собой не что иное, как первичную карциносаркому мягких тканей. Существует и другая гипотеза, согласно которой синовиальная саркома может происходить из примитивной мезенхимальной клетки, что добавляет еще один слой сложности в понимании

её происхождения. Несмотря на все эти противоречивые версии, современная наука еще не пришла к единому мнению относительно точного источника возникновения этой опухоли [12-14].

На данный момент, согласно международной классификации опухолей мягких тканей и костей, опубликованной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2020 году, синовиальная саркома отнесена к группе опухолей с неопределенной гистогенетической дифференцировкой. Тем не менее, исследовательская работа в этой области продолжается [15, 16]. Исследования, проведенные S. Nagayama и коллегами, раскрыли важные аспекты генетического профиля синовиальной саркомы (СС), выявив значительное сходство в экспрессии множества генов между этой опухолью и злокачественной опухолью оболочек периферических нервов (MPNST). Это открытие дало основание предположить, что СС имеет нейроэктодермальное происхождение. Такое заключение основывается на обнаружении общих молекулярных маркеров и механизмов, характерных для обоих типов опухолей [17; 18].

В рамках классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) синовиальная саркома подразделяется на два основных гистологических субтипа: монофазный веретеночелочный и бифазный. Примечательно, что бифазный гистологический субтип, по данным D. Betal и его коллег, встречается до двух третей случаев СС. Однако, в некоторых классификационных схемах помимо указанных субтипов также включается монофазный эпителиальный субтип. В 1997 году F.M. Enzinger и S.W. Weiss предложили дополнительно выделить низкодифференцированный гистологический субтип СС, который составляет не менее 20% случаев и характеризуется мелкокруглоклеточной морфологией. Этот подтип отличается более агрессивным биологическим поведением [19-21].

Особенности гистологического строения

При микроскопическом исследовании СС наблюдается характерная картина веретеночелочной ткани, часто с железисто-подобными структурами, однако гистологическое строение этой опухоли демонстрирует значительное варьирование [22]. В тканях СС можно встретить различные морфологические элементы, такие как структуры, напоминающие «муар», с поляризация ядер с образованием палисадных структур, псевдорозетки Гомера-Врайта, а также массивные участки метапластического образования костной и хрящевой ткани, и миксоидных изменений межклеточной стромы (рис. 1). Такое морфологическое разнообразие находит отражение в многочисленных структурных вариантах этой опухоли [23].

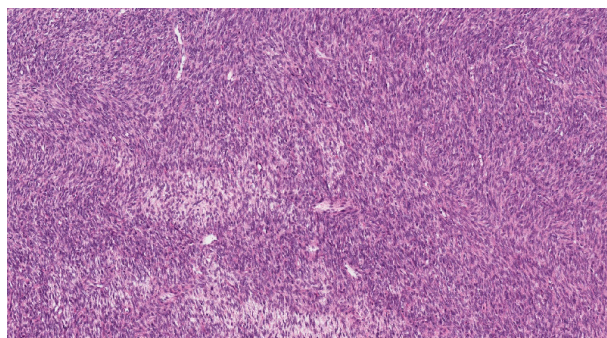


Рис. 1. Монофазная синовиальная саркома ув. x50 (окр. гематоксилин-эозин), разнонаправленные пучки тесно расположенных веретеновидных клеток с очагами миксоидных изменений (указано стрелкой). Микроскопические стеклопрепараты из личной коллекции автора.

Fig. 1. Monophasic synovial sarcoma, magnification x50 (hematoxylin and eosin), multidirectional bundles of closely located spindle-shaped cells with foci of myxoid changes (indicated by arrow). Microscopic slides from the author's personal collection.

При микроскопическом исследовании синовиальная саркома (СС) классифицируется на две основные группы: бифазные и монофазные опухоли. Бифазный вариант СС, хотя и встречается в меньшинстве случаев (примерно в четверти или трети), характеризуется наличием как эпителиальных, так и веретено-клеточных компонентов в различных пропорциях (рис. 2). Эпителиальные клетки в таких опухолях часто формируют плотные гнезда, тяжи или железистые структуры с трубчатой, альвеолярной или папиллярной архитектурой [24]. Клетки в этих структурах могут быть кубической или столбчатой формы, с округло-овальными везикулярными ядрами и более обильной бледно-эозинофильной цитоплазмой по сравнению с темно-синей цитоплазмой веретеночелочного компонента. Гландулярные (железисто-подобные) области могут часто содержать муцин. В некоторых случаях железистый компонент может быть доминирующим, что усложняет дифференциальную диагностику и может быть ошибочно принят за аденокарциному, хотя всегда присутствует и веретеночелочный компонент. Редко можно наблюдать плоскоклеточную метаплазию или гранулярные изменения клеток в эпителиальном компоненте [25].

Веретеновидные клетки бифазной СС имеют характерную вытянутую форму, небольшие размеры и скудную цитоплазму. Ядра обычно гиперхромные, с обычным гранулированным хроматином и едва заметными ядрами. Отношение ядер к цитоплазме настолько высокое. Клетки расположены в плотных фасцикулах, иногда демонстрируя “тигроидное палисадирование” или

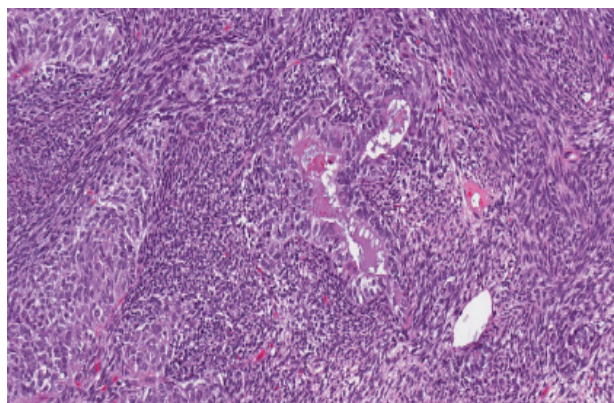


Рис. 2. Бифазная синовиальная саркома ув. x200 (окр. гематоксилин-эозин), среди неравномерно гиалинизированного веретенноклеточного компонента опухоли, определяются эпителиальные структуры железистого строения (отмечено стрелкой). Микроскопические стеклопрепараты из личной коллекции автора.

Fig. 2. Biphasic synovial sarcoma, magnification x200 (hematoxylin and eosin), among the unevenly hyalinized spindle cell components of the tumor, epithelial structures of glandular structure are determined (marked with an arrow). Microscopic slides from the author's personal collection.

архитектурный рисунок в виде «елочки». Количество коллагена в межклеточной опухолевой строме может варьировать, от скудного до обильного [26]. Миксоидные изменения, как правило, присутствуют в ограниченных фокусах и редко преобладают, но могут включать чередующиеся гипоклеточные и более клеточные области, а также ретиформные тяжи или микрокисты [27].

Многие синовиальные саркомы могут характеризоваться «сосудистым рисунком», напоминающий солитарную фиброзную опухоль или гемангиоперицитому [28]. Тучные клетки могут присутствовать в различных количествах. В одной трети случаев наблюдаются области с кальцификацией и/или оссификацией, которые могут быть достаточно выраженными. В местах оссификации остеоид имеет «кружевной» рисунок, который может имитировать остеосаркому, а костная ткань может достигать ламеллярной и трабекулярной зрелости. Метапластический хрящ встречается редко.

В типичных бифазных или монофазных СС также можно обнаружить низкодифференцированные участки с повышенной клеточностью, значительной ядерной атипией и высокой митотической активностью (более 6 митозов/мм² или более 10 митозов на 10 мощных полях 0,17 мм²). Эти области могут содержать фасцикулярные веретенноклеточные элементы, гиперхромные круглые опухолевые клетки, напоминающие саркому

Юинга, или эпителиоидные клетки. В сравнении с типичными формами СС, низкодифференцированные участки могут быть с наличием очагов некроза, наличием хорошо выраженного сосудистого рисунка с тонкими фиброваскулярными перегородками, разделяющими группы опухолевых клеток. Низкодифференцированные гистологические варианты СС (рис. 4) чаще всего встречаются у пожилых пациентов [29].

Помимо общепринятого подразделения синовиальной саркомы (СС) на гистологические субтипы, такие как монофазный веретенноклеточный и бифазный, некоторые исследователи выделяют и другие гистологические варианты этой опухоли, включая кистозный, кальцифицирующий (рис. 3) и миксоидный. Эти варианты различаются по своей морфологической структуре и, соответственно, по клиническому поведению. Например, кистозный вариант может содержать множественные кистозные полости, кальцифицирующий — области кальцификации, а миксоидный — обширные участки миксоидной стромы, что делает диагностику и лечение более сложными [30].

Дифференциальная диагностика

При диагностике СС из-за этого тканевого многообразия требуется проведение тщательной дифференциальной гистологической диагностики. Важно включать в дифференциально-диагностический ряд новообразования как эпителиального, так и мезенхимального генеза, к числу которых относятся злокачественные опухоли, такие как злокачественная опухоль из оболочек

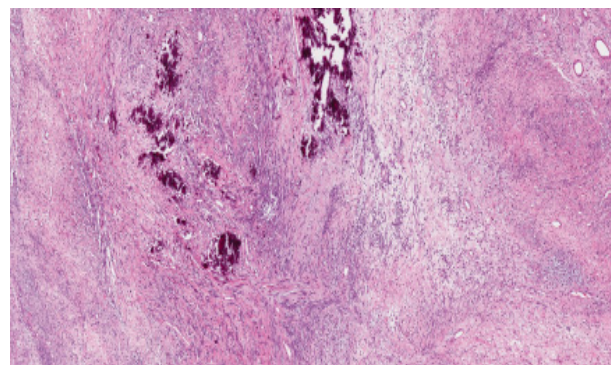


Рис. 3. Кальцифицирующий вариант монофазной синовиальной саркомы ув. x200 (окр. гематоксилин-эозин), разнонаправленные пучки тесно расположенных веретеновидных клеток с очагами депозитов кальция (отмечено стрелкой). Микроскопические стеклопрепараты из личной коллекции автора.

Fig. 3. Calcifying variant of monophasic synovial sarcoma, magnification x200 (hematoxylin and eosin), multidirectional bundles of closely located spindle-shaped cells with foci of calcium deposits (marked with arrow). Microscopic slides from the author's personal collection.

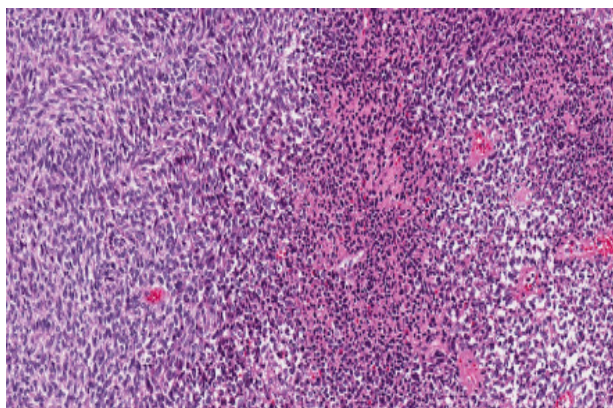


Рис. 4. Низкодифференцированная синовиальная саркома, Grade 3 по системе градации French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group (FNCLCC), ув. x400 (окр. гематоксилин-эозин) выраженная ядерная атипия и полиморфизм, с наличием зоны некроза (отмечено стрелкой). Микроскопические стеклопрепараты из личной коллекции автора.

Fig. 4. Poorly differentiated synovial sarcoma, Grade 3 according to the grading system of the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group (FNCLCC), magnification x400 (hematoxylin and eosin), pronounced nuclear atypia and polymorphism, with the presence of a necrotic zone (marked with an arrow). Microscopic slides from the author's personal collection.

периферических нервов (MPNST), саркома Юинга и недифференцированные мелкокруглоклеточные саркомы, фибросаркому, лейомиосаркому, эпителиоидную саркому, светлоклеточную саркому, диффузный тип теносиновиальной гигантоклеточной опухоли. Каждое из этих новообразований имеет свои особенности, которые могут пересекаться с морфологическими характеристиками СС, что требует тщательного и многоступенчатого подхода к диагностике [31; 32].

Синовиальные саркомы в большинстве случаев относятся к высоко злокачественным опухолям, что подтверждается их соответствием критериям G2 или G3 по системе French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group (FNCLCC). Это означает, что такие опухоли обладают значительным потенциалом для агрессивного роста и метастазирования [33]. Для пациентов с СС характерен высокий риск развития рецидивов, а также метастазирования в легкие, лимфатические узлы, кости и плевру [34; 35]. Общая 5-летняя выживаемость больных с СС остается менее 50%, что подчеркивает важность своевременного и адекватного лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синовиальная саркома (СС) представляет собой одну из агрессивных сарком мягких тканей,

что обусловлено её уникальными биологическими особенностями и высокой склонностью к метастазированию. Эта опухоль характеризуется значительным морфологическим разнообразием, которое включает в себя различные гистологические формы, такие как бифазные и монофазные варианты. Морфологическая изменчивость синовиальной саркомы нередко создает значительные сложности в диагностике, что требует проведения предельно тщательного гистологического исследования. В процессе диагностики важно исключить другие злокачественные новообразования, которые могут проявляться схожими морфологическими признаками. Недооценивать важность дифференциальной диагностики невозможно, поскольку ошибки на этом этапе могут привести к неверному выбору тактики лечения и, соответственно, ухудшению прогноза для пациента. Использование персонализированных подходов в лечении синовиальной саркомы может кардинально изменить результаты терапии, повысив выживаемость пациентов и улучшив их качество жизни. Эти подходы включают активное изучение молекулярных механизмов заболевания, разработку новых препаратов и методов терапии, а также использование современных технологий в диагностике и лечении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cho E. B., Lee S. K., Kim J. Y., Kim Y. Synovial Sarcoma in the Extremity: Diversity of Imaging Features for Diagnosis and Prognosis. *Cancers (Basel)*. 2023 Oct 5;15(19):4860. doi:10.3390/cancers15194860.
2. Grund C., Kerner D., Driulini D., Schneider G. Bedeutung und Anwendung radiologischer Modalitäten in der Diagnostik von Weichteiltumoren (Importance and implementation of radiological modalities in the diagnostics of soft tissue tumors). *Radiologie (Heidelb)*. 2024 Aug 7. German. 2024 Sep;64(9):728-738. doi:10.1007/s00117-024-01348-3.
3. Shilo K., Kneuert P. J., Liebner D., Chen W. Case report: Pulmonary synovial sarcoma in a long-term survivor of childhood Hodgkin lymphoma. *Front Oncol*. 2023 Feb 24;13:1096160. doi:10.3389/fonc.2023.1096160.
4. Sultan I., Rodriguez-Galindo C., Saab R., Yasir S., Casanova M., Ferrari A. Comparing children and adults with synovial sarcoma in the Surveillance, Epidemiology, and End Results program, 1983 to 2005: an analysis of 1268 patients. *Cancer*. 2009 Aug 1;115(15):3537-47. doi:10.1002/ncr.24424.
5. Fisher C., Folpe A. L., Hashimoto H., Weiss S. W. Intra-abdominal synovial sarcoma: a clinicopathological study. *Histopathology*. 2004 Sep; 45(3):245-53. doi:10.1111/j.1365-2559.2004.01950.x.

6. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Soft tissue and bone tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020. WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 3. URL: <https://publications.iarc.who.int/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Soft-Tissue-And-Bone-Tumours-2020>. (Дата обращения 02.09.2024)
7. Amin M. B., Edge S. B., Greene F. L., et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017.
8. Bégueret H., Galateau-Salle F., Guillou L., Chetaille B., Brambilla E., Vignaud J. M., Terrier P., Groussard O., Coindre J. M. Primary intrathoracic synovial sarcoma: a clinicopathologic study of 40 t(X;18)-positive cases from the French Sarcoma Group and the Mesopath Group. *Am J Surg Pathol*. 2005 Mar; 29(3):339-46. doi:10.1097/01.pas.0000147401.95391.9a.
9. Scheithauer B. W., Amrami K. K., Folpe A. L., Silva A. I., Edgar M. A., Woodruff J. M., Levi A. D., Spinner R. J. Synovial sarcoma of nerve. *Hum Pathol*. 2011 Apr;42(4):568-77. doi:10.1016/j.humpath.2010.08.019.
10. Laasri K., Zhim M., Halfi I. M., Imrani K., Billah N. M., Nassar I. Metastatic pulmonary synovial sarcoma: A double coincidence: Case report. *Radiol Case Rep*. 2022 Dec 21;18(3):878-881. doi:10.1016/j.radcr.2022.11.058.
11. Brcic L., Roden A. C. Histopathological features of giant mediastinal tumors literature review. *Mediastinum*. 2023 Oct 20;7:37. doi:10.21037/med-23-23.
12. Dufresne A., Pokras S., Meurgey A., Chabaud S., Toulmonde M., Bompas E., Le Cesne A., Robin Y. M., Duffaud F., Valentin T., El Zein S., Leroux A, Dubray-Longeras P, Firmin N, de Pinieux G, Noal S, Delfour C, Bollard J., Tonon L., Biette A., Gadot N., Attignon V., Jean-Denis M., Woessner M., Klohe E., Thayaparan T., Eleftheriadou I., Blouch K., Nathenson M. J., Blay J. Y. Investigating the prognostic impact of NY-ESO-1 expression and HLA subtypes in metastatic synovial sarcoma. *ESMO Open*. 2024 Aug 16;9(8):103645. doi:10.1016/j.esmoop.2024.103645.
13. Zhu D, Zheng W, Zhu Z, Chen F, Wang X. Epidemiology, incidence, and survival of synovial sarcoma of children: a SEER database analysis. *Transl Pediatr*. 2024 Jul 31;13(7):1179-1189. doi:10.21037/tp-24-59.
14. Guo Q., Yang Z., Wang K., Wu J., Liu B., Lin N., Tao H., Ye Z. Whether unplanned excision on synovial sarcoma will influence the prognosis? An retrospective analysis of prognostic factors in 54 synovial sarcoma cases at a single center. *Clin Transl Oncol*. 2024 Aug 2. doi:10.1007/s12094-024-03643-w.
15. Giner F., Medina-Ceballos E., López-Reig R., Machado I., López-Guerrero J. A., Navarro S., Rubio-Martínez L. A., Espino M., Mayordomo-Aranda E., Llombart-Bosch A. The Combined Immunohistochemical Expression of GLI1 and BCOR in Synovial Sarcomas for the Identification of Three Risk Groups and Their Prognostic Outcomes: A Study of 52 Patients. *Int J Mol Sci*. 2024 Jul 11;25(14):7615. doi:10.3390/ijms25147615.
16. Yndestad S., Haugland H. K., Goplen D., Wojcik D., Knappskog S., Lønning P. E. Germline variants in patients diagnosed with pediatric soft tissue sarcoma. *Acta Oncol*. 2024 Jul 22;63:586-591. doi:10.2340/1651-226X.2024.40730.
17. Würtemberger J., Ripperger T., Vokuhl C., Bauer S., Teichert-von Lüttichau I., Wardelmann E., Niemeyer C. M., Kratz C. P, Schlegelberger B., Hettmer S. Genetic susceptibility in children, adolescents, and young adults diagnosed with soft-tissue sarcomas. *Eur J Med Genet*. 2023 May;66(5):104718. doi:10.1016/j.ejmg.2023.104718.
18. Abu-Hijlih R., Sharaf B., Salah S., Bani Hani H., Alqaisieh M., Alzibdeh A., Ababneh L, Mahafdah S, Abdel-Razeq H. Germline Genetic Mutations in Adult Patients with Sarcoma: Insight into the Middle East Genetic Landscape. *Cancers (Basel)*. 2024 Apr 25;16(9):1668. doi:10.3390/cancers16091668.
19. Nishino S., Kojima N., Sugino H., Mori T., Yatabe Y., Yoshida A. MUC5AC immunoreactivity in scattered tumor cells is useful for diagnosing CIC-rearranged sarcoma. *Virchows Arch*. 2024 Aug;485(2):359-363. doi:10.1007/s00428-024-03863-z.
20. Sanchez J., Guevara N., Chapiolkina V., Perez Rosario E. M, Tole M. C., Mekonnen Y., Fulger I. Unveiling Rarity: A Case Report of a Poorly Differentiated Synovial Sarcoma Mimicking a Plunging Ranula. *Cureus*. 2024 Jul 10;16(7):e64290. doi:10.7759/cureus.64290.
21. Ravindran A., Miller M. S., Ayers E., Gimple L., Ayers M. A case report of primary pericardial sarcoma. *Eur Heart J Case Rep*. 2024 Jun 26;8(6):yta284. doi:10.1093/ehjcr/ytae284.
22. Soltaninia O., Dehghan A., Fatehi F., Naderi H. A rare intraosseous synovial sarcoma of the mandible: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2024 Jul;120:109880. doi:10.1016/j.ijscr.2024.109880.
23. Hatano H., Yamagishi T., Yanabashi K., Ogose A. Underlying synovial sarcoma undiagnosed for more than 20 years in a patient with regional pain: a case report. *Skeletal Radiol*. 2024 May 10. doi:10.1007/s00256-024-04701-8.
24. Lee M. J., Chen T. W. Sarcoma incidence worldwide: regional differences in histology and molecular subtypes. *Curr Opin*

Oncol. 2024 July 1;36(4):276-281. doi:10.1097/CCO.0000000000001046.

25. Yankov G., Alexieva M., Ivanova S., Yankova S., Mekov E. A giant synovial sarcoma of the left lung. *Folia Med (Plovdiv)*. 2024 Apr 30;66(2):277-281. doi:10.3897/folmed.66.e104433.

26. Ferrari A., Orbach D., Bergamaschi L., Schoot R. A., van Noesel M. M., Di Carlo D., Bisogno G., Alaggio R., Milano G. M., Chiaravalli S, Fuccillo F, Laurence V., Corradini N., Gasparini P., Vennarini S., Pasquali S., Casanova M. Treatment at relapse for synovial sarcoma of children and adolescents: A multi-institutional European retrospective analysis. *Pediatr Blood Cancer*. 2024 Jul;71(7):e31038. doi:10.1002/pbc.31038.

27. Shein G., Potter A. J., Loo C., Smee R., Jacobson I., Anazodo A. Paediatric Laryngeal Synovial Sarcoma: Dilemmas and Decision-Making. *Case Rep Otolaryngol*. 2024 Apr 1;2024:7574240. doi:10.1155/2024/7574240.

28. Gazendam A. M., Popovic S., Munir S., Parasu N., Wilson D., Ghert M. Synovial Sarcoma: A Clinical Review. *Curr Oncol*. 2021 May 19;28(3):1909-1920. doi:10.3390/currenocol28030177.

29. Serinelli S., Gitto L., Zaccarini D. J. Synovial sarcoma of the hand-wrist: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2021 Jan 17;15(1):12. doi:10.1186/s13256-020-02613-4.

30. Liddle S., Mitchell P. Synovial sarcoma of the oesophagus. *ANZ J Surg*. 2021 Apr;91(4):751-753. doi:10.1111/ans.16237.

31. Streich L., Johnson D. N., Alexiev B. A. Synovial sarcoma with overwhelming glandular (adenocarcinoma-like) component: A case report and review of the literature. *Pathol Res Pract*. 2021 Jun;222:153418. doi:10.1016/j.prp.2021.153418.

32. Thway K., Fisher C. Synovial sarcoma: defining features and diagnostic evolution. *Ann Diagn Pathol*. 2014 Dec;18(6):369-80. doi:10.1016/j.anndiagnpath.2014.09.002.

33. Fujibuchi T., Miyawaki J., Kidani T., Imai H., Kiyomatsu H., Kitazawa R., Miura H. Intraosseous synovial sarcoma of the distal ulna: a case report and review of the literature. *BMC Cancer*. 2019 Feb 1;19(1):116. doi:10.1186/s12885-019-5325-x.

34. Smolle M. A., Parry M., Jeys L., Abudu S., Grimer R. Synovial sarcoma: Do children do better? *Eur J Surg Oncol*. 2019 Feb;45(2):254-260. doi:10.1016/j.ejso.2018.07.006.

35. Samia A., Scarcella J., Zeri R., Guo Y. Intraneural Synovial Sarcoma of the Median Nerve in a 15-Year-Old Male: A Case Report and Review of Literature. *Hand (N Y)*. 2022 Mar;17(2):NP1-NP5. doi:10.1177/1558944720975139.

REFERENCES

1. Cho E. B., Lee S. K., Kim J. Y., Kim Y. Synovial Sarcoma in the Extremity: Diversity of Imaging Features for Diagnosis and Prognosis. *Cancers (Basel)*. 2023 Oct 5;15(19):4860. doi:10.3390/cancers15194860.

2. Grund C., Kerner D., Driulini D., Schneider G. Bedeutung und Anwendung radiologischer Modalitäten in der Diagnostik von Weichteiltumoren (Importance and implementation of radiological modalities in the diagnostics of soft tissue tumors). *Radiologie (Heidelb)*. 2024 Aug 7. German. 2024 Sep;64(9):728-738. doi:10.1007/s00117-024-01348-3.

3. Shilo K., Kneuert P. J., Liebner D., Chen W. Case report: Pulmonary synovial sarcoma in a long-term survivor of childhood Hodgkin lymphoma. *Front Oncol*. 2023 Feb 24;13:1096160. doi:10.3389/fonc.2023.1096160.

4. Sultan I., Rodriguez-Galindo C., Saab R., Yasir S., Casanova M., Ferrari A. Comparing children and adults with synovial sarcoma in the Surveillance, Epidemiology, and End Results program, 1983 to 2005: an analysis of 1268 patients. *Cancer*. 2009 Aug 1;115(15):3537-47. doi:10.1002/ncr.24424.

5. Fisher C., Folpe A. L., Hashimoto H., Weiss S. W. Intra-abdominal synovial sarcoma: a clinicopathological study. *Histopathology*. 2004 Sep; 45(3):245-53. doi:10.1111/j.1365-2559.2004.01950.x.

6. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Soft tissue and bone tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020. WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 3. URL: <https://publications.iarc.who.int/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Soft-Tissue-And-Bone-Tumours-2020>. (Дата обращения 02.09.2024)

7. Amin M. B., Edge S. B., Greene F. L., et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017.

8. Bégueret H., Galateau-Salle F., Guillou L., Chetaille B., Brambilla E., Vignaud J. M., Terrier P., Groussard O., Coindre J. M. Primary intrathoracic synovial sarcoma: a clinicopathologic study of 40 t(X;18)-positive cases from the French Sarcoma Group and the Mesopath Group. *Am J Surg Pathol*. 2005 Mar; 29(3):339-46. doi:10.1097/01.pas.0000147401.95391.9a.

9. Scheithauer B. W., Amrami K. K., Folpe A. L., Silva A. I., Edgar M. A., Woodruff J. M., Levi A. D., Spinner R. J. Synovial sarcoma of nerve. *Hum Pathol*. 2011 Apr;42(4):568-77. doi:10.1016/j.humpath.2010.08.019.

10. Laasri K., Zhim M., Halfi I. M., Imrani K., Billah N. M., Nassar I. Metastatic pulmonary synovial sarcoma: A double coincidence: Case

- report. *Radiol Case Rep.* 2022 Dec 21;18(3):878-881. doi:10.1016/j.radcr.2022.11.058.
11. Brcic L., Roden A. C. Histopathological features of giant mediastinal tumors literature review. *Mediastinum.* 2023 Oct 20;7:37. doi:10.21037/med-23-23.
12. Dufresne A., Pokras S., Meurgey A., Chabaud S., Toulmonde M., Bompas E., Le Cesne A., Robin Y. M., Duffaud F., Valentin T., El Zein S., Leroux A., Dubray-Longeras P., Firmin N., de Pinieux G., Noal S., Delfour C., Bollard J., Tonon L., Biette A., Gadot N., Attignon V., Jean-Denis M., Woessner M., Klohe E., Thayaparan T., Eleftheriadou I., Blouch K., Nathenson M. J., Blay J. Y. Investigating the prognostic impact of NY-ESO-1 expression and HLA subtypes in metastatic synovial sarcoma. *ESMO Open.* 2024 Aug 16;9(8):103645. doi:10.1016/j.esmoop.2024.103645.
13. Zhu D, Zheng W, Zhu Z, Chen F, Wang X. Epidemiology, incidence, and survival of synovial sarcoma of children: a SEER database analysis. *Transl Pediatr.* 2024 Jul 31;13(7):1179-1189. doi:10.21037/tp-24-59.
14. Guo Q., Yang Z., Wang K., Wu J., Liu B., Lin N., Tao H., Ye Z. Whether unplanned excision on synovial sarcoma will influence the prognosis? An retrospective analysis of prognostic factors in 54 synovial sarcoma cases at a single center. *Clin Transl Oncol.* 2024 Aug 2. doi:10.1007/s12094-024-03643-w.
15. Giner F., Medina-Ceballos E., López-Reig R., Machado I., López-Guerrero J. A., Navarro S., Rubio-Martínez L. A., Espino M., Mayordomo-Aranda E., Llombart-Bosch A. The Combined Immunohistochemical Expression of GLI1 and BCOR in Synovial Sarcomas for the Identification of Three Risk Groups and Their Prognostic Outcomes: A Study of 52 Patients. *Int J Mol Sci.* 2024 Jul 11;25(14):7615. doi:10.3390/ijms25147615.
16. Yndestad S., Haugland H. K., Goplen D., Wojcik D., Knappskog S., Lønning P. E. Germline variants in patients diagnosed with pediatric soft tissue sarcoma. *Acta Oncol.* 2024 Jul 22;63:586-591. doi:10.2340/1651-226X.2024.40730.
17. Würtemberger J., Ripperger T., Vokuhl C., Bauer S., Teichert-von Lüttichau I., Wardelmann E., Niemeyer C. M., Kratz C. P., Schlegelberger B., Hettmer S. Genetic susceptibility in children, adolescents, and young adults diagnosed with soft-tissue sarcomas. *Eur J Med Genet.* 2023 May;66(5):104718. doi:10.1016/j.ejmg.2023.104718.
18. Abu-Hijlih R., Sharaf B., Salah S., Bani Hani H., Alqaisieh M., Alzibdeh A., Ababneh L, Mahafdah S, Abdel-Razeq H. Germline Genetic Mutations in Adult Patients with Sarcoma: Insight into the Middle East Genetic Landscape. *Cancers (Basel).* 2024 Apr 25;16(9):1668. doi:10.3390/cancers16091668.
19. Nishino S., Kojima N., Sugino H., Mori T., Yatabe Y., Yoshida A. MUC5AC immunoreactivity in scattered tumor cells is useful for diagnosing CIC-rearranged sarcoma. *Virchows Arch.* 2024 Aug;485(2):359-363. doi:10.1007/s00428-024-03863-z.
20. Sanchez J., Guevara N., Chapiolkina V., Perez Rosario E. M, Tole M. C., Mekonnen Y., Fulger I. Unveiling Rarity: A Case Report of a Poorly Differentiated Synovial Sarcoma Mimicking a Plunging Ranula. *Cureus.* 2024 Jul 10;16(7):e64290. doi:10.7759/cureus.64290.
21. Ravindran A., Miller M. S., Ayers E., Gimple L., Ayers M. A case report of primary pericardial sarcoma. *Eur Heart J Case Rep.* 2024 Jun 26;8(6):yta284. doi:10.1093/ehjcr/ytae284.
22. Soltaninia O., Dehghan A., Fatehi F., Naderi H. A rare intraosseous synovial sarcoma of the mandible: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2024 Jul;120:109880. doi:10.1016/j.ijscr.2024.109880.
23. Hatano H., Yamagishi T., Yanabashi K., Ogose A. Underlying synovial sarcoma undiagnosed for more than 20 years in a patient with regional pain: a case report. *Skeletal Radiol.* 2024 May 10. doi:10.1007/s00256-024-04701-8.
24. Lee M. J., Chen T. W. Sarcoma incidence worldwide: regional differences in histology and molecular subtypes. *Curr Opin Oncol.* 2024 July 1;36(4):276-281. doi:10.1097/CCO.0000000000001046.
25. Yankov G., Alexieva M., Ivanova S., Yankova S., Mekov E. A giant synovial sarcoma of the left lung. *Folia Med (Plovdiv).* 2024 Apr 30;66(2):277-281. doi:10.3897/folmed.66.e104433.
26. Ferrari A., Orbach D., Bergamaschi L., Schoot R. A., van Noesel M. M., Di Carlo D., Bisogno G., Alaggio R, Milano G. M., Chiaravalli S, Fuccillo F, Laurence V., Corradini N., Gasparini P., Vennarini S., Pasquali S., Casanova M. Treatment at relapse for synovial sarcoma of children and adolescents: A multi-institutional European retrospective analysis. *Pediatr Blood Cancer.* 2024 Jul;71(7):e31038. doi:10.1002/pbc.31038.
27. Shein G., Potter A. J., Loo C., Smees R., Jacobson I., Anazodo A. Paediatric Laryngeal Synovial Sarcoma: Dilemmas and Decision-Making. *Case Rep Otolaryngol.* 2024 Apr 1;2024:7574240. doi:10.1155/2024/7574240.
28. Gazendam A. M., Popovic S., Munir S., Parasu N., Wilson D., Ghert M. Synovial Sarcoma: A Clinical Review. *Curr Oncol.* 2021 May 19;28(3):1909-1920. doi:10.3390/currenol28030177.
29. Serinelli S., Gitto L., Zaccarini D. J. Synovial sarcoma of the hand-wrist: a case report

and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2021 Jan 17;15(1):12. doi:10.1186/s13256-020-02613-4.

30. Liddle S., Mitchell P. Synovial sarcoma of the oesophagus. *ANZ J Surg.* 2021 Apr;91(4):751-753. doi:10.1111/ans.16237.

31. Streich L., Johnson D. N., Alexiev B. A. Synovial sarcoma with overwhelming glandular (adenocarcinoma-like) component: A case report and review of the literature. *Pathol Res Pract.* 2021 Jun;222:153418. doi:10.1016/j.prp.2021.153418.

32. Thway K., Fisher C. Synovial sarcoma: defining features and diagnostic evolution. *Ann Diagn Pathol.* 2014 Dec;18(6):369-80. doi:10.1016/j.anndiagpath.2014.09.002.

33. Fujibuchi T., Miyawaki J., Kidani T., Imai H., Kiyomatsu H., Kitazawa R., Miura H. Intraosseous synovial sarcoma of the distal ulna: a case report and review of the literature. *BMC Cancer.* 2019 Feb 1;19(1):116. doi:10.1186/s12885-019-5325-x.

34. Smolle M. A., Parry M., Jeys L., Abudu S., Grimer R. Synovial sarcoma: Do children do better? *Eur J Surg Oncol.* 2019 Feb;45(2):254-260. doi:10.1016/j.ejso.2018.07.006.

35. Samia A., Scarcella J., Zeri R., Guo Y. Intraneural Synovial Sarcoma of the Median Nerve in a 15-Year-Old Male: A Case Report and Review of Literature. *Hand (N Y).* 2022 Mar;17(2):NP1-NP5. doi:10.1177/1558944720975139.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ МОРФОЛОГИИ ПОЧКИ

Кульченко Н. Г.^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН), 117198, ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, Россия

²Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ, 125284, 2-й Боткинский проезд, 3, Москва, Россия

Для корреспонденции: Кульченко Нина Геннадьевна, кандидат медицинских наук, кафедра анатомии человека, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», e-mail: kle-kni@mail.ru

For correspondence: Nina G. Kulchenko, PhD, Department of Human Anatomy, RUDN University of Russia, e-mail: kle-kni@mail.ru

Information about author:

Kulchenko N. G., <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>

РЕЗЮМЕ

Роль почек сложно переоценить в поддержании гомеостаза организма. Все метаболиты удаляются благодаря существующей клубочковой фильтрации, в результате которой образуется первичная моча. В процессе фильтрации участвует фильтрационный барьер, состоящий из фенестрированного эндотелия капилляров сосудистых клубочков, подоцитов, и их общей базальной мембраны. Фильтрационный барьер повреждается при многих системных расстройствах и заболеваниях почек. Дисфункция клубочка является наиболее распространенным первичным этиологическим фактором хронической болезни почек и почечной недостаточности, поэтому крайне важно понимать строение основных структур нефрона. В этом обзоре мы даем современный обзор гистологического строения почки, в частности морфологии почечного тельца, архитектуры фильтрационного барьера с особым акцентом на строение подоцитов. Поиск литературы проводили по базам данных медицинских публикаций Pubmed, Springer, eLIBRARY, CyberLeninka на русском и английском языках за период с 2014 по 2024 годы.

Ключевые слова: гистология почки, почечный клубочек, фильтрационный барьер, подоциты, базальная мембрана клубочка, эндотелиальные клетки клубочка, гломерулонефрит, скорость клубочковой фильтрации.

MODERN ASPECTS OF KIDNEY MORPHOLOGY

Kulchenko N. G.^{1,2}

¹RUDN University, Moscow, Russia

²P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, Moscow, Russia

SUMMARY

The role of the kidneys is difficult to overestimate in maintaining the body's homeostasis. All metabolites are removed due to the existing glomerular filtration, which results in the formation of primary urine. The filtration process involves a filtration barrier consisting of the fenestrated endothelium of the capillaries of vascular glomeruli, podocytes, and their common basement membrane. The filtration barrier is damaged in many systemic disorders and kidney diseases. Glomerular dysfunction is the most common primary etiological factor of chronic kidney disease and renal failure, so it is extremely important to understand the structure of the main structures of the nephron. In this review, we provide a modern overview of the histological structure of the kidney, particularly the morphology of the renal corpuscle, the architecture of the filtration barrier with special emphasis on the structure of podocytes. Literature searches were conducted in medical publication databases Pubmed, Springer, eLIBRARY, CyberLeninka in Russian and English for the period from 2014 to 2024.

Key words: histology of kidney, renal glomerulus, glomerular filtration barrier, podocyte, glomerular basement membrane, glomerular endothelial cells, glomerular disease, glomerular filtration rate.

Острые и прогрессирующие хронические заболевания почек сопровождаются морфологическими изменениями в органе [1; 2]. Почка - жизненно важный орган человеческого организма. Помимо фильтрации плазмы крови и выведения продуктов жизнедеятельности, почки регулируют уровень электролитов, поддерживают биохими-

ческий баланс крови, артериальное давление и вырабатывают эритропоэтин и т.д. [3-5].

Почка – парный паренхиматозный орган. Макроскопически в почке выделяют корковое и мозговое вещество. Корковое вещество (cortex renalis) темно-красного цвета, имеет зернистый вид и располагается под капсулой почки. Мозговое

вещество (*medulla renalis*) имеет более светлую окраску и разделяется на пирамиды (*pyramides renalis*). Количество пирамид в почке колеблется от 8 до 12. Вершины пирамид заканчиваются сосочками, которые сообщаются с почечными чашечками [6].

Строму – основу коркового и мозгового вещества почки – составляют тонкие прослойки соединительной ткани, в которой проходят сосуды и нервы. Паренхима почки представлена системой канальцев, которые, входят в состав нефрона. Нефрон – структурно-функциональная единица почки [7]. Известно, что почка взрослого человека содержит в среднем от 1 до 2,5 миллионов нефронов. В нефроне структурно-функционально выделяют почечное тельце, в котором происходит фильтрация плазмы крови, и канальцы (проксимальный, тонкий и дистальный), в которых происходят процессы реабсорбции и секреции [8].

Почечное тельце, в котором происходит процесс фильтрации, состоит из сосудистого клубочка и капсулы нефрона (капсула Боумена-Шумлянскогo) (рис. 1, рис. 2, рис. 3) [9]. Клубочковая сосудистая сеть нефрона состоит из приносящих и выносящих артериол и пучка клубочковых капилляров. Кровь входит в клубочек и выходит из него через афферентные и эфферентные артериолы соответственно. Внутри почечного клубочка афферентная артериола разветвляется на множество капилляров. Данные капилляры имеют фенестрированный тип строения, т.е. эндотелиальные клетки имеют фенестры, так называемые «окна» до 50-100 нм в диаметре, затрагивающие 20-50% поверхности эндотелия, что обеспечивает лучшую проницаемость веществ через базальную мембрану [10]. Отрицательно заряженный гликокаликс, расположенный на поверхности эндотелиальных клеток просвета капилляра, препятствует фильтрации молекул размером более 100 нм, что обеспечивает избирательную диффузию веществ. Таким образом, капилляры фенестрированного типа почечного тельца образуют первый слой барьера клубочковой фильтрации.

Фенестры эндотелия капилляров сосудистого клубочка играют существенную роль в гидравлической проницаемости фильтрационного барьера [11]. Также они влияют на скорость клубочковой фильтрации. Изменение размера фенестр является патогенетическим фактором многих нефропатий и причиной снижения фильтрационной функции почек при множественных заболеваниях почек. Так, например, капилляры сосудистого клубочка могут иметь более высокую плотность фенестр, что способствует гиперфильтрации. Однако, стало известно, что на поздней стадии диабетической нефропатии наблюдается стойкое уменьшение количества фенестр (доказано сни-

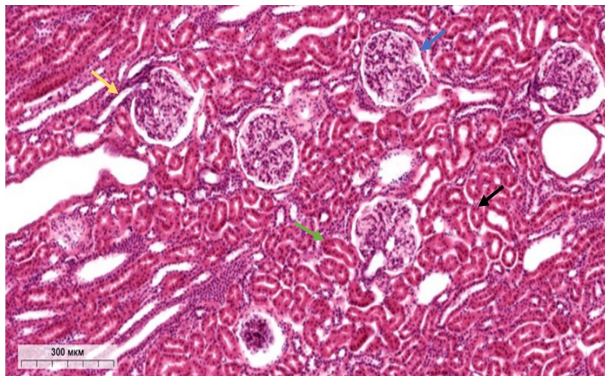


Рис.1. Гистологический препарат почки. Окраска гематоксилин и эозин, ув.х200. Синяя стрелка указывает на почечное тельце, черная стрелка указывает на проксимальный каналец нефрона, зеленая стрелка указывает на дистальный каналец нефрона. Желтая стрелка указывает на приносящую артериолу.

Fig.1. Histological specimen of the kidney. Hematoxylin and eosin staining, magnification x 200. The blue arrow points to the renal corpuscle, the black arrow points to the proximal nephron tubule, and the green arrow points to the distal nephron tubule. The yellow arrow points to the afferent arteriole.

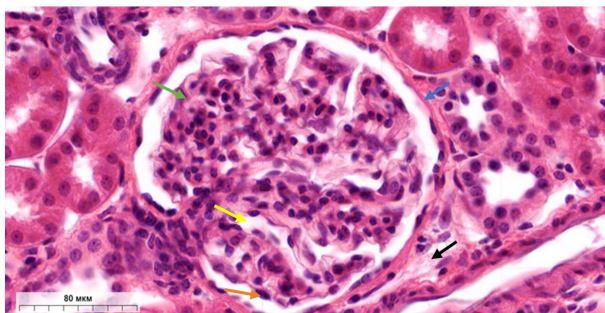


Рис. 2. Гистологический препарат почки. Окраска гематоксилин и эозин, ув. х 400. Синяя стрелка указывает на париетальный листок капсулы Боумена-Шумлянскогo. Зеленая стрелка указывает на сосудистый клубочек нефрона. Желтая стрелка указывает на просвет капилляра сосудистого клубочка. Оранжевая стрелка указывает на ядро подоцита. Черная стрелка указывает на интерстиций почки.

Fig. 2. Histological specimen of the kidney. Hematoxylin and eosin staining, magnification x 400. The blue arrow points to the parietal layer of the Bowman-Shumlyansky capsule. The green arrow points to the glomerulus of the nephron. The yellow arrow points to the lumen of the capillary of the glomerulus. The orange arrow points to the podocyte nucleus. The black arrow points to the interstitium of the kidney.

жением экспрессии гломерулярного VEGF-A), что приводит к развитию почечной недостаточности [12]. Более того, повреждение эндоте-

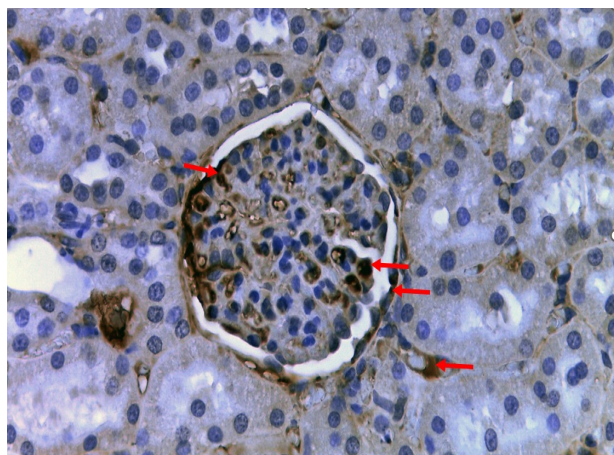


Рис. 3. Гистологический препарат почки. Иммуногистохимическое исследование Ki 67 – маркера, используемого для оценки клеточной пролиферации: низкая экспрессия в подоцитах, мезангиальных и эпителиальных клетках, в интерстиции (указано красными стрелками).

Fig. 3. Histological specimen of the kidney. Immunohistochemical study of Ki 67, a marker used to assess cell proliferation: low expression in podocytes, mesangial and epithelial cells, and interstitium (indicated by red arrows).

лия капилляров сосудистого клубочка является компонентом многих иммуноопосредованных гломерулярных заболеваний, так как эндотелий особенно восприимчив к комплемент-опосредованному повреждению. В исследовании Xu C. et al. было показано, что при бактериальном сепсисе значительно снижается плотность фенестр, но при этом их диаметр увеличивается, что отражается на метаболических показателях пациентов [13]. Трансплантационная гломерулопатия так же связана с уменьшением количества фенестр [14].

Капсула Боумена-Шумлянского, являясь частью нефрона, также играет важную роль в формировании фильтрационного барьера и фильтрации крови. Капсула Боумена-Шумлянского окружая сосудистый клубочек, имеет чашеобразную форму. Капсула состоит из двух листков: париетального и висцерального. Наружный (париетальный) листок выстлан однослойным плоским эпителием. Эти клетки не участвуют в фильтрации крови. Они выполняют поддерживающую функцию и экспрессируют Рах-2 и клаудин-1 [15]. Внутренний (висцеральный) листок интимно срастается с мембраной капилляров сосудистого клубочка. Изнутри висцеральный листок капсулы Боумена-Шумлянского выстлан клетками - подоцитами [16].

Lu J., et al. установили, что утолщение капсулы Боумена-Шумлянского, выявленное при морфологическом исследовании почки, является

плохим прогностическим признаком в клиническом течении диабетической нефропатии [17]. У пациентов с сахарным диабетом авторы визуализировали три типа утолщения капсулы нефрона: фиброзное, экссудативное и перигломерулярный фиброз. Капсула Боумена-Шумлянского была значительно толще у пациентов с диабетической нефропатией по сравнению с контрольной группой и составила $5,74 \pm 2,09$ мкм против $3,38 \pm 0,43$ мкм соответственно ($p < 0,01$). Многофакторный анализ Кокса показал, что утолщение капсулы Боумена-Шумлянского коррелирует с тяжестью течения заболевания, что может служить ценным прогностическим показателем в лечении пациентов, страдающих сахарным диабетом [17].

Подоциты являются высокодифференцированными, специализированными эпителиальными клетками нефрона [18]. Они являются важной составляющей фильтрационного барьера [19]. Подоциты – это крупные клетки, имеющие сложную клеточную архитектуру, и состоят из тела и отростков [20]. Первичные отростки подоцитов делятся, образуя вторичные и третичные отростки, называемые «ножками», которые в итоге прикрепляются с помощью плотных контактов к висцеральному листку капсулы Боумена-Шумлянского и контактируют с соседними подоцитами [21]. Цитоскелет первичных отростков подоцитов состоит из микротрубочек и промежуточных филаментов, в то время как цитоскелет вторичных и третичных отростков представлен актиновыми микрофиламентами [22].

Пространства или зазоры между переплетающимися ножками подоцитов образуют щелевидные поры шириной приблизительно от 30–40 нм. Эти щели покрыты тонкой мембраной или щелевыми диафрагмами. Щелевая диафрагма представляет собой селективный барьер между двумя отростками ножек подоцитов, который предотвращает фильтрацию крупных макромолекул в ультрафильтрат [23]. Щелевая диафрагма содержит белки, экспрессируемые в адгезивах и плотных соединениях, такие как Р-кадгерин, зонала окклюдер-1 (ZO-1), а также белки, характерные для подоцитов, такие как нефрин, нефрин-подобный 1 (NPH1) и подоцин [24]. Щелевая диафрагма содержит множество белков, которые участвуют в поддержании актинового цитоскелета и структуры подоцитов, а также в передаче сигналов. Стоит отметить, что щелевые диафрагмы видны только с помощью электронной микроскопии. Является ли щелевая диафрагма основным фактором селективности проницаемости веществ, является предметом споров.

Подоциты имеют ограниченную способность к восстановлению, но могут регенерировать их ножки. Потеря («стирание»), как пишут некото-

рые авторы) ножек приводит к сглаживанию и уплощению подоцитов, что может привести к гломерулосклерозу, мембранозной и диабетической нефропатии [25]. Следовательно, повреждение подоцитов представляет угрозу для полноценной функции нефрона и почки в целом.

Как указывалось выше одной из основных функций нефрона является фильтрация плазмы крови, которая осуществляется за счет фильтрационного барьера. Фильтрационный барьер состоит из трех основных структур: эндотелия клубочковых капилляров, интимно сросшихся мембран капилляров и висцерального листка капсулы Боумена-Шумлянского, подоцитов [26]. Известно, что основным компонентом мембраны фильтрационного барьера является коллаген IV типа, но также встречаются и другие белки, такие как ламинин и гепарансульфат, гликопротеины, протеогликаны, агрин и перлекан [27]. Ее толщина достигает 240-270 нм. Сетчатая структура и отрицательный заряд мембраны фильтрационного барьера является своеобразным «ситом» для молекул и клеток, предотвращая выход из кровотока форменных элементов крови, белков с высокой молекулярной массой, таких как альбумин и глобулин [28]. Таким образом, фильтрационный барьер обладает избирательной проницаемостью веществ по размеру и заряду. Небольшие молекулы (менее 10 кДа), которые не связаны с белками-носителями плазмы, такими как вода и соли, свободно подвергаются фильтрации. Молекулы ~ 90 кДа через фильтрационный барьер не проходят, а следовательно, не подвергаются фильтрации. Таким образом, фильтрационный барьер почечных клубочков за счет фильтрации крови обеспечивает удаления токсинов, сохраняя при этом высокомолекулярные белки в кровотоке. Благодаря процессу фильтрации образуется ультрафильтрат, который поступает в каналы нефрона. Таким образом, повреждение барьера клубочковой фильтрации в первую очередь проявляется как утечка белка из плазмы в мочу (протеинурия), что приводит к нарушению функции почки в целом, и является мощным фактором риска прогрессирования заболевания вплоть до развития органной недостаточности. Клинически у пациентов может наблюдаться нефротический синдром (протеинурия с отеками), изолированная протеинурия или протеинурия с гипертонией [29].

Прижизненная гистологическая оценка почки имеет диагностическое и прогностическое значение. Наиболее распространенным медицинским показанием для биопсии почек во всем мире является нефротический синдром. У пациентов с хроническим заболеванием почек и/или терминальной стадией почечной недостаточности результаты морфологического анализа биоптатов

почки повлияла на тактику лечения в 31-57% случаев.

Морфологическое изучение почки так же необходимо с целью дифференциальной диагностики заболеваний. Так, например, при остром повреждении почек выявляется некроз структур нефрона, а при хронической болезни почек часто наблюдаются интерстициальный фиброз и гломерулосклероз. Многие заболевания почек, такие как гломерулонефрит, диабетическая нефропатия или поликистоз почек, могут быть правильно диагностированы только при гистологическом исследовании. Аномалии в клеточных структурах, фиброз или воспаление могут указывать на воспаление специфического характера. При пересадке почки гистологическое исследование биоптата может выявить ранние признаки отторжения или повреждения трансплантата, помогая врачам вовремя предотвратить осложнения до того, как функция почек ухудшится [30- 32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многие заболевания почек, такие как гломерулонефрит, диабетическая нефропатия поликистоз, генетически обусловленные нефропатии могут быть правильно диагностированы только при гистологическом исследовании почек. Патологические изменения в почечном тельце, фиброз или воспаление могут указывать на специфические патологии.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interest. The author has no conflicts of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Михайличенко В. Ю., Самарин С. А., Биркун А. А., Самарина О. Б. Современный подход к неотложной диагностике и лечению острого почечного повреждения. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2018; 8(4):92-98.
2. Бекетов А. А., Харченко В. З., Шаланин В. В., Кубышкин А. В. Морфологические изменения в ткани почек крыс при реперфузионном синдроме на фоне кровотечения. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2017; 7(2):10-17.
3. Nishimura Y., Hanada S. Origins and molecular mechanisms underlying renal vascular development. *Kidney360*. 2024 Aug 8. doi:10.34067/KID.0000000000000543.
4. Feraille É., Olivier V. Role of distal nephron in the control of extracellular volume in physiology and in nephrotic syndrome. *Med Sci (Paris)*. 2021 Apr;37(4):359-365. doi:10.1051/medsci/2021032.

5. Levassort H, Essig M. The kidney, its anatomy and main functions. *Soins Gerontol.* 2024 Jan-Feb;29(165):10-20. doi: 10.1016/j.sger.2023.12.003.
6. Puelles V. G., Combes A. N., Bertram J. F. Clearly imaging and quantifying the kidney in 3D. *Kidney Int.* 2021 Oct;100(4):780-786. doi:10.1016/j.kint.2021.04.042.
7. Wang S. X., Streit A. Shared features in ear and kidney development - implications for oto-renal syndromes. *Dis Model Mech.* 2024 Feb 1;17(2):dmm050447. doi: 10.1242/dmm.050447.
8. Thomas S. R. Mathematical models for kidney function focusing on clinical interest. *Morphologie.* 2019 Dec;103(343):161-168. doi: 10.1016/j.morpho.2019.10.043.
9. Monte Neto J. T. D., Kirsztajn G. M. The role of podocyte injury in the pathogenesis of Fabry disease nephropathy. *J Bras Nefrol.* 2024 Jul-Sep;46(3):e20240035. doi:10.1590/2175-8239-JBN-2024-0035en.
10. Finch N. C., Neal C. R., Welsh G. I., Foster R. R., Satchell S. C. The unique structural and functional characteristics of glomerular endothelial cell fenestrations and their potential as a therapeutic target in kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2023 Oct 1;325(4):F465-F478. doi:10.1152/ajprenal.00036.2023.
11. Zhang S. Y., Mahler G. J. A glomerulus and proximal tubule microphysiological system simulating renal filtration, reabsorption, secretion, and toxicity. *Lab Chip.* 2023 Jan 17;23(2):272-284. doi:10.1039/d2lc00887d.
12. Weil E. J., Lemley K. V., Mason C. C., Yee B., Jones L. I., Blouch K., Lovato T., Richardson M., Myers B. D., Nelson R. G. Podocyte detachment and reduced glomerular capillary endothelial fenestration promote kidney disease in type 2 diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2012 Nov;82(9):1010-7. doi:10.1038/ki.2012.234.
13. Xu C., Chang A., Hack B. K., Eadon M. T., Alper S. L., Cunningham P. N. TNF-mediated damage to glomerular endothelium is an important determinant of acute kidney injury in sepsis. *Kidney Int.* 2014 Jan;85(1):72-81. doi:10.1038/ki.2013.286.
14. Suo L., Murillo M. C., Gallay B., Hod-Dvorai R. Discrepancy Analysis between Histology and Molecular Diagnoses in Kidney Allograft Biopsies: A Single-Center Experience. *Int J Mol Sci.* 2023 Sep 7;24(18):13817. doi: 10.3390/ijms241813817.
15. Bronstein R., Pace J., Gowthaman Y., Salant D. J., Mallipattu S. K. Podocyte-Parietal Epithelial Cell Interdependence in Glomerular Development and Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2023 May 1;34(5):737-750. doi:10.1681/ASN.000000000000104.
16. Müller-Deile J., Söpel N., Ohs A., Rose V., Gröner M., Wrede C., Hegermann J., Daniel C., Amann K., Zahner G., Schiffer M. Glomerular Endothelial Cell-Derived microRNA-192 Regulates Nephronectin Expression in Idiopathic Membranous Glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2021 Nov;32(11):2777-2794. doi:10.1681/ASN.2020121699.
17. Lu J., Xie K., Che X., Song A., Zhang M., Qi C., Lu R., Fan Y., Liu N., Huang Z., Peng Y., Fan Q., Wang N., Yao L., Gu L. The presence of exudative thickening of Bowman's capsule predict poor prognosis in diabetic kidney disease. *Diabetes Res Clin Pract.* 2024 Mar;209:111594. doi:10.1016/j.diabres.2024.111594.
18. Kraus A., Rose V., Krüger R., Sarau G., Kling L., Schiffer M., Christiansen S., Müller-Deile J. Characterizing Intraindividual Podocyte Morphology In Vitro with Different Innovative Microscopic and Spectroscopic Techniques. *Cells.* 2023 Apr 25;12(9):1245. doi: 10.3390/cells12091245.
19. Xia J., Huang Y., Ma M., Liu F., Cao B. Downregulating lncRNA MIAT attenuates apoptosis of podocytes exposed to high glucose. *Acta Diabetol.* 2024 Apr;61(4):451-460. doi:10.1007/s00592-023-02213-w.
20. Castillo-Mancho V., Atienza-Manuel A., Sarmiento-Jiménez J., Ruiz-Gómez M., Culi J. Phospholipid scramblase 1: an essential component of the nephrocyte slit diaphragm. *Cell Mol Life Sci.* 2024 Jun 15;81(1):261. doi:10.1007/s00018-024-05287-z
21. Blaine J., Dylewski J. Regulation of the Actin Cytoskeleton in Podocytes. *Cells.* 2020 Jul 16;9(7):1700. doi:10.3390/cells9071700.
22. Navarro-Betancourt J. R., Cybulsky A. V. The IRE1 α pathway in glomerular diseases: The unfolded protein response and beyond. *Front Mol Med.* 2022 Sep 26;2:971247. doi:10.3389/fmmed.2022.971247.
23. Greka A., Mundel P. Cell biology and pathology of podocytes. *Annu Rev Physiol.* 2012;74:299-323. doi:10.1146/annurev-physiol-020911-153238.
24. Martin C. E., Jones N. Nephron Signaling in the Podocyte: An Updated View of Signal Regulation at the Slit Diaphragm and Beyond. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* 2018;9:302. doi:10.3389/fendo.2018.00302.
25. Durcan E., Ozkan S., Saygi H. I., Dincer M. T., Korkmaz O. P., Sahin S., Karaca C., Sulu C., Bakir A., Ozkaya H. M., Trabulus S., Guzel E., Seyahi N., Gonen M. S. Effects of SGLT2 inhibitors on patients with diabetic kidney disease: A preliminary study on the basis of podocyturia. *J Diabetes.* 2022 Apr;14(4):236-246. doi:10.1111/1753-0407.13261.
26. Sutherland M. R., Vojisavljevic D., Black M. J. A practical guide to the stereological assessment of glomerular number, size, and cellular composition.

Anat Rec (Hoboken). 2020 Oct;303(10):2679-2692. doi:10.1002/ar.24361.

27. Menon M. C., Chuang P. Y., He C. J. The glomerular filtration barrier: components and crosstalk. *Int J Nephrol*. 2012;2012:749010. doi:10.1155/2012/749010.

28. Popov H., Stoyanov G. S., Ghenev P. Modified Silver Impregnation Method for Basal Membranes in Renal Biopsies. *Cureus*. 2022 Oct 11;14(10):e30171. doi: 10.7759/cureus.30171.

29. Daehn I. S., Duffield J. S. The glomerular filtration barrier: a structural target for novel kidney therapies. *Nat Rev Drug Discov*. 2021 Oct;20(10):770-788. doi:10.1038/s41573-021-00242-0.

30. Reese P. P., Aubert O., Naesens M., Huang E., Potluri V., Kuypers D., Bouquegneau A., Divard G., Raynaud M., Bouatou Y., Vo A., Glotz D., Legendre C., Lefaucheur C., Jordan S., Empana J. P., Jouven X., Loupy A. Assessment of the Utility of Kidney Histology as a Basis for Discarding Organs in the United States: A Comparison of International Transplant Practices and Outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2021 Feb;32(2):397-409. doi: 10.1681/ASN.2020040464.

31. Madill-Thomsen K, Perkowska-Ptasińska A., Böhmig G. A., Eskandary F., Einecke G., Gupta G., Halloran P. F.; MMDx-Kidney Study Group. Discrepancy analysis comparing molecular and histology diagnoses in kidney transplant biopsies. *Am J Transplant*. 2020 May;20(5):1341-1350. doi: 10.1111/ajt.15752.

32. Beliančinová M., Kleinová P., Blichová T., Vnučák M., Graňák K., Kajová Machálek K., Dedinská I. Molecular Microscope Diagnostic System in Patients after Kidney Transplantation-First Experience. *Biomedicines*. 2024 Feb 29;12(3):548. doi: 10.3390/biomedicines12030548.

REFERENCES

1. Mihajlichenko V. Yu., Samarin S. A., Birkun A. A., Samarina O. B. Modern approach to emergency diagnosis and treatment of acute kidney injury. *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2018; 8(4):92-98. (In Russ.).

2. Beketov A. A., Harchenko V. Z., Shalanin V. V., Kubyshkin A. V. Morphological changes in the kidney tissue of rats during reperfusion syndrome against the background of bleeding. *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2017; 7(2):10-17. (In Russ.).

3. Nishimura Y., Hanada S. Origins and molecular mechanisms underlying renal vascular development. *Kidney360*. 2024 Aug 8. doi:10.34067/KID.0000000000000543.

4. Feraille É., Olivier V. Role of distal nephron in the control of extracellular volume in physiology

and in nephrotic syndrome. *Med Sci (Paris)*. 2021 Apr;37(4):359-365. doi:10.1051/medsci/2021032.

5. Levassort H, Essig M. The kidney, its anatomy and main functions. *Soins Gerontol*. 2024 Jan-Feb;29(165):10-20. doi: 10.1016/j.sger.2023.12.003.

6. Puelles V. G., Combes A. N., Bertram J. F. Clearly imaging and quantifying the kidney in 3D. *Kidney Int*. 2021 Oct;100(4):780-786. doi:10.1016/j.kint.2021.04.042.

7. Wang S. X., Streit A. Shared features in ear and kidney development - implications for oto-renal syndromes. *Dis Model Mech*. 2024 Feb 1;17(2):dmm050447. doi: 10.1242/dmm.050447.

8. Thomas S. R. Mathematical models for kidney function focusing on clinical interest. *Morphologie*. 2019 Dec;103(343):161-168. doi: 10.1016/j.morpho.2019.10.043.

9. Monte Neto J. T. D., Kirsztajn G. M. The role of podocyte injury in the pathogenesis of Fabry disease nephropathy. *J Bras Nefrol*. 2024 Jul-Sep;46(3):e20240035. doi:10.1590/2175-8239-JBN-2024-0035en.

10. Finch N. C., Neal C. R., Welsh G. I., Foster R. R., Satchell S. C. The unique structural and functional characteristics of glomerular endothelial cell fenestrations and their potential as a therapeutic target in kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2023 Oct 1;325(4):F465-F478. doi:10.1152/ajprenal.00036.2023.

11. Zhang S. Y., Mahler G. J. A glomerulus and proximal tubule microphysiological system simulating renal filtration, reabsorption, secretion, and toxicity. *Lab Chip*. 2023 Jan 17;23(2):272-284. doi:10.1039/d2lc00887d.

12. Weil E. J., Lemley K. V., Mason C. C., Yee B., Jones L. I., Blouch K., Lovato T., Richardson M., Myers B. D., Nelson R. G. Podocyte detachment and reduced glomerular capillary endothelial fenestration promote kidney disease in type 2 diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2012 Nov;82(9):1010-7. doi:10.1038/ki.2012.234.

13. Xu C., Chang A., Hack B. K., Eadon M. T., Alper S. L., Cunningham P. N. TNF-mediated damage to glomerular endothelium is an important determinant of acute kidney injury in sepsis. *Kidney Int*. 2014 Jan;85(1):72-81. doi:10.1038/ki.2013.286.

14. Suo L., Murillo M. C., Gally B., Hod-Dvorai R. Discrepancy Analysis between Histology and Molecular Diagnoses in Kidney Allograft Biopsies: A Single-Center Experience. *Int J Mol Sci*. 2023 Sep 7;24(18):13817. doi: 10.3390/ijms241813817.

15. Bronstein R., Pace J., Gowthaman Y., Salant D. J., Mallipattu S. K. Podocyte-Parietal Epithelial Cell Interdependence in Glomerular Development and Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2023 May 1;34(5):737-750. doi:10.1681/ASN.000000000000104.

16. Müller-Deile J., Sopel N., Ohs A., Rose V., Gröner M., Wrede C., Hegermann J., Daniel C., Amann K., Zahner G., Schiffer M. Glomerular Endothelial Cell-Derived microRNA-192 Regulates Nephronectin Expression in Idiopathic Membranous Glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2021 Nov;32(11):2777-2794. doi:10.1681/ASN.2020121699.
17. Lu J., Xie K., Che X., Song A., Zhang M., Qi C., Lu R., Fan Y., Liu N., Huang Z., Peng Y., Fan Q., Wang N., Yao L., Gu L. The presence of exudative thickening of Bowman's capsule predict poor prognosis in diabetic kidney disease. *Diabetes Res Clin Pract*. 2024 Mar;209:111594. doi:10.1016/j.diabres.2024.111594.
18. Kraus A., Rose V., Krüger R., Sarau G., Kling L., Schiffer M., Christiansen S., Müller-Deile J. Characterizing Intraindividual Podocyte Morphology In Vitro with Different Innovative Microscopic and Spectroscopic Techniques. *Cells*. 2023 Apr 25;12(9):1245. doi: 10.3390/cells12091245.
19. Xia J., Huang Y., Ma M., Liu F., Cao B. Downregulating lncRNA MIAT attenuates apoptosis of podocytes exposed to high glucose. *Acta Diabetol*. 2024 Apr;61(4):451-460. doi:10.1007/s00592-023-02213-w.
20. Castillo-Mancho V., Atienza-Manuel A., Sarmiento-Jiménez J., Ruiz-Gómez M., Culi J. Phospholipid scramblase 1: an essential component of the nephrocyte slit diaphragm. *Cell Mol Life Sci*. 2024 Jun 15;81(1):261. doi:10.1007/s00018-024-05287-z
21. Blaine J., Dylewski J. Regulation of the Actin Cytoskeleton in Podocytes. *Cells*. 2020 Jul 16;9(7):1700. doi:10.3390/cells9071700.
22. Navarro-Betancourt J. R., Cybulsky A. V. The IRE1 α pathway in glomerular diseases: The unfolded protein response and beyond. *Front Mol Med*. 2022 Sep 26;2:971247. doi:10.3389/fmmed.2022.971247.
23. Greka A., Mundel P. Cell biology and pathology of podocytes. *Annu Rev Physiol*. 2012;74:299-323. doi:10.1146/annurev-physiol-020911-153238.
24. Martin C. E., Jones N. Nephron Signaling in the Podocyte: An Updated View of Signal Regulation at the Slit Diaphragm and Beyond. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* 2018;9:302. doi:10.3389/fendo.2018.00302.
25. Durcan E., Ozkan S., Saygi H. I., Dincer M. T., Korkmaz O. P., Sahin S., Karaca C., Sulu C., Bakir A., Ozkaya H. M., Trabulus S., Guzel E., Seyahi N., Gonen M. S. Effects of SGLT2 inhibitors on patients with diabetic kidney disease: A preliminary study on the basis of podocyturia. *J Diabetes*. 2022 Apr;14(4):236-246. doi:10.1111/1753-0407.13261.
26. Sutherland M. R., Vojisavljevic D., Black M. J. A practical guide to the stereological assessment of glomerular number, size, and cellular composition. *Anat Rec (Hoboken)*. 2020 Oct;303(10):2679-2692. doi:10.1002/ar.24361.
27. Menon M. C., Chuang P. Y., He C. J. The glomerular filtration barrier: components and crosstalk. *Int J Nephrol*. 2012;2012:749010. doi:10.1155/2012/749010.
28. Popov H., Stoyanov G. S., Ghenev P. Modified Silver Impregnation Method for Basal Membranes in Renal Biopsies. *Cureus*. 2022 Oct 11;14(10):e30171. doi: 10.7759/cureus.30171.
29. Daehn I. S., Duffield J. S. The glomerular filtration barrier: a structural target for novel kidney therapies. *Nat Rev Drug Discov*. 2021 Oct;20(10):770-788. doi:10.1038/s41573-021-00242-0.
30. Reese P. P., Aubert O., Naesens M., Huang E., Potluri V., Kuypers D., Bouquegneau A., Divard G., Raynaud M., Bouatou Y., Vo A., Glotz D., Legendre C., Lefaucheur C., Jordan S., Empana J. P., Jouven X., Loupy A. Assessment of the Utility of Kidney Histology as a Basis for Discarding Organs in the United States: A Comparison of International Transplant Practices and Outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2021 Feb;32(2):397-409. doi: 10.1681/ASN.2020040464.
31. Madill-Thomsen K, Perkowska-Ptasińska A., Böhmig G. A., Eskandary F., Einecke G., Gupta G., Halloran P. F; MMDx-Kidney Study Group. Discrepancy analysis comparing molecular and histology diagnoses in kidney transplant biopsies. *Am J Transplant*. 2020 May;20(5):1341-1350. doi: 10.1111/ajt.15752.
32. Beliančinová M., Kleinová P., Blichová T., Vnučák M., Graňák K., Kajová Machálek K., Dedinská I. Molecular Microscope Diagnostic System in Patients after Kidney Transplantation-First Experience. *Biomedicines*. 2024 Feb 29;12(3):548. doi: 10.3390/biomedicines12030548.

УДК: 616.61-002.17-053.2

DOI: 10.29039/2224-6444-2024-14-3-59-71

ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ: ФОКУС НА МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД

Слободян Е. И., Эсатова З. Э., Говдалиук А. Л.

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Слободян Елена Иркиновна, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии, физиотерапии и курортологии, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: elenaslobod@gmail.com

For correspondence: Elena I. Slobodian, MD, Professor of the Department of Pediatrics, Physiotherapy and Balneology, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: elenaslobod@gmail.com

Information about authors:

Slobodian E. I., <http://orcid.org/0000-0003-0720-5001>

Esatova Z. E., <https://orcid.org/0009-0006-3805-5711>

Govdaliuk A. L., <http://orcid.org/0000-0001-9203-5929>

РЕЗЮМЕ

Целью обзора явилось обобщение литературных данных об эпидемиологии, этиопатогенезе и клинико-диагностических характеристиках тубулоинтерстициальных болезней почек у детей. В большинстве исследований показано, что острые и хронические тубулоинтерстициальные болезни почек опосредованы внушительным количеством нефродеструктивных факторов: ренальным микробно-воспалительным процессом, абактериальным воспалением, структурными аномалиями почек, иммуно-опосредованным процессом, метаболическими, токсическими воздействиями, генетическими факторами. Повреждение тубулоинтерстициальной ткани почек может наблюдаться не только в нефрологической практике, но и сопровождать онкогематологическую, ревматологическую, эндокринную, урологическую, генетическую, инфекционную патологию, а также возникать в результате их лечения. Современные исследования указывают на необходимость учитывать текущие и отдаленные эффекты воздействия инфекции SARS-CoV-2 на тубулоинтерстициальную ткань почек; на обоснованность проведения первичной и вторичной профилактики ренальной инфекции у детей с САКУТ с их высокоточной пренатальной диагностикой и ранней коррекцией анатомического дефекта; на обоснованность применения ренопротективной стратегии в ведении пациентов с хронической болезнью почек; на минимизацию и аргументированность применения потенциально нефротоксичных препаратов у детей, уже имеющих, или с риском развития тубулоинтерстициальных болезней, а также на целесообразность привлечения к процессу лечения клинических фармакологов. Вышеуказанное диктует потребность в мультидисциплинарном подходе к проблеме тубулоинтерстициальных болезней почек специалистами различных профилей в сотрудничестве с педиатрами и нефрологами с целью улучшения общего прогноза и терапевтических результатов. Эффективная профилактика повреждения тубулоинтерстиция почек, своевременная диагностика и лечение должны быть направлены на предотвращение формирования и прогрессирования хронической болезни почек у детей. Поиск литературы проводили по базам данных медицинских публикаций Pubmed, Springer, eLIBRARY, CyberLeninka на русском и английском языках за период с 2014 по 2024 годы.

Ключевые слова: тубулоинтерстициальная ткань почек, нефродеструктивные факторы, тубулоинтерстициальные болезни, тубулоинтерстициальный нефрит, дети.

TUBULOINTERSTITIAL KIDNEY DISEASES IN CHILDREN: FOCUS ON THE MULTIDISCIPLINARY APPROACH

Slobodian E. I., Esatova Z. E., Govdaliuk A. L.

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

SUMMARY

The aim of this review was to summarize the literature data on the epidemiology, etiopathogenesis, and clinical-diagnostic characteristics of tubulointerstitial kidney diseases in children. Most studies have shown that acute and chronic tubulointerstitial kidney diseases are mediated by a significant number of nephrodestructive factors: renal microbial-inflammatory processes, abacterial inflammation, structural anomalies of the kidneys, immune-mediated processes, metabolic, toxic effects, and genetic factors. Damage to the tubulointerstitial tissue of the kidneys can be observed not only in nephrological practice but also in oncological-hematological, rheumatological, endocrinological, urological, genetic, and infectious pathologies, as well as resulting from their treatment. Current research indicates the need to consider the current and long-term effects of SARS-CoV-2 infection on the tubulointerstitial tissue of the

kidneys; the justification for primary and secondary prevention of renal infection in children with CAKUT with their high-precision prenatal diagnosis and early correction of anatomical defects; the justification for the use of renoprotective strategies in the management of patients with chronic kidney disease; the minimization and justification for the use of potentially nephrotoxic drugs in children who already have or are at risk of developing tubulointerstitial diseases, and the advisability of involving clinical pharmacologists in the treatment process. The above dictates the need for a multidisciplinary approach to the problem of tubulointerstitial kidney diseases by specialists of various profiles in cooperation with pediatricians and nephrologists to improve the overall prognosis and therapeutic outcomes. Effective prevention of tubulointerstitial kidney damage, timely diagnosis, and treatment should be aimed at preventing the formation and progression of chronic kidney disease in children. Literature searches were conducted in medical publication databases Pubmed, Springer, eLIBRARY, CyberLeninka in Russian and English for the period from 2014 to 2024.

Key words: tubulointerstitial kidney tissue, nephrodestructive factors, tubulointerstitial diseases, tubulointerstitial nephritis, children.

Тубулоинтерстициальные болезни (ТИБ) почек являются актуальной проблемой педиатрической нефрологии, поскольку негативно сказываются на качестве жизни пациентов, их социальной реализации ввиду высокого риска формирования хронической болезни почек (ХБП) с исходом в хроническую почечную недостаточность (ХПН), приводят к дополнительным экономическим затратам для государства.

ТИБ – заболевания, которые в первую очередь поражают тубулоинтерстициальную ткань (ТИТ) почек, составляют большинство случаев (56-57,6%) ХБП педиатрической популяции, обычно демонстрируют медленное прогрессирование и, главным образом, ассоциированы с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей (САКУТ – 49,1%), часто осложненных ренальной инфекцией, рефлюкс-нефропатией, цилиопатиями (5,3%), нефрокальцинозом (1,6%), тубулопатиями. Их частота, как причина терминальной стадии ХПН, составляет 38,3 – 39,5% [1-5].

Рост числа ТИБ, вероятно, связан с активным развитием в последнее десятилетие морфологической диагностики, повышением ее доступности в регионах, возможностью генетического скрининга, а также с возрастающим интересом врачей разных специальностей к данной проблеме.

К повреждению ТИТ почек могут привести различные этиологические факторы: инфекционные, обструктивные, лекарственные, метаболические, генетические, связанные с системным воспалительным процессом или идиопатические. Несмотря на значительную этиологическую гетерогенность ТИБ, патологический процесс всегда затрагивает интерстициальную ткань и каналцы почек.

Острые ТИБ чаще вызываются бактериальной, вирусной инфекцией, иммуноопосредованной патологией; в 70% случаев в качестве основной причины указывали прием нефротоксичных лекарственных препаратов [6]. По данным ретроспективного клинического исследования детей из 18 стран Европы, Азии и Америки, перенесших подтвержденный биопсией тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН), было показано,

что около 30% данной патологии было вызвано токсическим агентом, 31% детей перенесли ТИН с увеитом, 28% случаев расценены, как идиопатические. В этом исследовании системные заболевания и инфекции были редкими причинами острого ТИН, удельный вес которых составил 7% и 4%, соответственно [7].

Острый ТИН, связанный с иммуноопосредованной инфильтрацией ТИТ воспалительными клетками, является частой причиной острого повреждения почек (ОПП), но, в конечном итоге, может прогрессировать до состояния фиброза. Например, по данным S Clavé, C Rousset-Rouvière, et al. [8] в качестве клинических исходов острого ТИН у 32% пациентов развилась ХБП, у 12% – артериальная гипертензия, и у 12% – канальцевая дисфункция. Ряд авторов отмечает, что в последнее десятилетие имеет место тенденция к увеличению частоты диагностирования ХБП при ТИН [9; 10].

Исследования последних лет, связанные с новой коронавирусной инфекцией, показали, что SARS-CoV-2 способен напрямую инфицировать почки [11], проникать в почечную паренхиму и вызывать повреждение ТИТ. Почки являются органом-мишенью коронавируса даже у пациентов безотягощенного нефрологического анамнеза, что связано с высокой экспрессией белков ACE2, TMPRSS 2, cathepsin L. Обнаружение в моче посредством полимеразной цепной реакции вирусных фрагментов наблюдалось у 21–50% инфицированных пациентов на второй или третьей неделе после заражения, что указывает на возможность почечного тропизма вируса [12]. Еще одним доказательством активной репликации вируса SARS-CoV-2 в ткани почек у пациентов с COVID-19, представленном Radovic S. et al., явилась демонстрация положительного окрашивания белков S1 и NSP8 в ренальной паренхиме [13]. Прямое цитотоксическое действие вируса на каналцы было описано как основной механизм их повреждения, приводящий к митохондриальной дисфункции, острому канальцевому некрозу, канальцевой протеинурии и гематурии [14]. Предполагаемыми рецепторами вируса SARS-

CoV-2, опосредующими его проникновение в клетки путем эндоцитоза, считаются рецепторы ангиотензин-2-превращающего фермента и рецептора TMPRSS2, имеющие обильную экспрессию на мембранах подоцитов и клетках проксимальных канальцев.

В работе Bernal C, et al. показано, что после инфицирования клетки-хозяина SARS-CoV-2 образуются экстрацеллюлярные везикулы (EVs), содержащие комплекс репликации вируса и играющие потенциальную роль в вирусной фазе SARS-CoV-2, способствуя передаче и межклеточному распространению вируса. Взаимодействие между EVs и макрофагами приводит к повреждению ТИТ, что подтверждено в исследованиях с использованием эпителиальных клеток почечных канальцев и макрофагов, моделирующих тубулоинтерстициальное воспаление [15].

В литературе имеются сообщения, описывающие структурные и функциональные изменения канальцев, преимущественно проксимальных, вызванные COVID-19. Так, Braun F., et al. сообщили о вирусном повреждении начальной части проксимальных канальцев почек у пациентов с COVID-19, при котором наблюдалась утрата щеточной каймы, острый канальцевый некроз и снижение экспрессии мегалина [16]. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 (без острого повреждения почек) выявлены значительно повышенные маркеры канальцевого повреждения, такие как белок, связывающий жирные кислоты (L-FABP), β 2-микроглобулин и N-ацетил- β -D-глюкозаминидаза мочи (uNAG), которые коррелировали с уровнями IL-6 [17]. А высокие уровни D-димера в сыворотке крови, по мнению Braun F. et al., могут указывать на механизм повреждения канальцев микротромбоэмболической активностью [16]. В работе Pujadas E. et al. было показано, что повреждение канальцев, вызванное SARS-CoV-2, может привести к неадекватной гиперкальциурии, что является следствием нарушения реабсорбции 25-(ОН) витамина D3 в их проксимальном отделе [18]. Канальцевая дисфункция у пациентов без предшествующей патологии почек (ОПП и ХБП), проявившаяся умеренной гипокальциемией, увеличением фракционной экскреции натрия, кальция, фосфора, кальций-креатининового индекса, осмолярности мочи и высокими значениями pH установлены в работе Aroca-Martínez G. et al. Данные изменения авторы объясняют относительной неспособностью канальцев реабсорбировать натрий, кальций и фосфор и секретировать адекватное количество протонов в условиях системного воспаления, вызванного инфекцией COVID-19 [19]. Посмертные гистопатоморфологические исследования показали положительное иммунное окрашивание анти-

телями к нуклеопротеинам SARS-CoV-2 в тубулярном аппарате почек, что подтверждает эти данные. При световой микроскопии наблюдалось диффузное повреждение проксимальных канальцев с утратой щеточной каймы, неизометрическая вакуолярная дегенерация и даже выраженный некроз [20]. В большинстве случаев этиология повреждения ТИТ почек при COVID-19 является многофакторной и сложной, помимо прямого цитотоксического действия вируса на канальцы включает цитокиновый шторм, в котором участвуют IL-6, IL-7, IL-2, TNF α , MCP-1 и G-SCF; гипоксию; гемодинамическую нестабильность; миоглобин-индуцированное повреждение почек вследствие рабдомиолиза; отложение иммунных комплексов; воздействие потенциально нефротоксичных препаратов и полиорганные осложнения [21; 22].

В исследовании Grootemaat A. E., et al. у пациентов, переболевших и выздоровевших после COVID-19, в эпителии почечных канальцев был обнаружен белок nucleocapsid N, который ранее, в работах Tampe D et al., был описан в образцах мочи и коррелировал с тяжестью заболевания [23]. Ученые предположили, что присутствие и накопление обильно продуцируемого во время инфекции SARS-CoV-2 белка nucleocapsid N, без признаков репликации вируса, оказывает продолжительное воздействие на иммунную систему переболевшего и способствует рецидивированию заболевания почек [24]. Влияние инфекции SARS-CoV-2 на течение заболеваний почек было оценено и в ряде других исследований. Так, например, в отечественном исследовании Еремеевой А. В., Длина В. В. было показано, что у детей с острым пиелонефритом, перенесших а в анамнезе коронавирусную инфекцию, была выявлена более высокая частота развития апостематозного пиелонефрита, выраженный и длительно (до 3–4 месяцев) сохраняющийся мочево́й синдром с большой частотой гематурии, протеинурии, гипостенурии, а так же многократное повышение уровня uNGAL/Cr (липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой) в моче, что свидетельствовало о значительном повреждении ТИТ почек. Отдаленные эффекты воздействия инфекции SARS-CoV-2 на ренальную паренхиму, по мнению авторов, повышали риск развития ХБП более, чем в 3,5 раза [25]. По данным когортного исследования, изучающего заболеваемость инфекциями мочево́й системы (ИМС) до, и во время пандемии COVID-19, с участием 13 221 117 детей от 0 до 17 лет, было определено, что частота ее диагностики, по сравнению с предпандемическими тенденциями, снизилась на ранней стадии пандемии: – 33,1% для всех детей и – 52,1% в подгруппе детей до 2-хмесячного

возраста. Однако, в педиатрической когорте частота диагнозов ИМС вернулась к показателям, близким к предпандемическим, после первых 3 месяцев пандемии [26]. Следовательно, у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, остается высокий риск заболевания почек, включая ТИБ, что должно повысить нефронастороженность врачей первичного звена, особенно по отношению к больным, уже имеющим в анамнезе заболевания почек.

Широко обсуждалось влияние вакцинации против COVID-19 как этиологического фактора ренальной патологии у детей. В систематическом обзоре из 18 случаев поствакцинальной патологии почек, рассматриваемых в 13 опубликованных статьях, были описаны 2 случая ТИН у детей, что составило 11,1%. Однако потенциальные неблагоприятные последствия вакцинации касались незначительного числа детей и подростков [27]. По данным результатов биопсии почки, проведенной в одном из немецких медицинских центров у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 и после вакцинации от COVID-19, было показано, что гломерулосклероз чаще встречался у пациентов после вакцинации, а тубулоинтерстициальные заболевания (острое тубулярное повреждение) – у пациентов с COVID-19 [28]. Поэтому, при обращении пациентов с необъяснимым ТИН, несмотря на то, что он признан не самым частым фенотипом поражения почек, следует активно искать в анамнезе предшествующую инфекцию SARS-CoV-2 или вакцинацию и во взрослой [29], и в педиатрической популяциях [30].

Клиницистам необходимо помнить, что более 250 препаратов несут дозозависимый риск инициирования реакции гиперчувствительности замедленного типа, которая приводит к острому ТИН. Исследования, проведенные за последнее десятилетие, выявили уникальную форму гибели клеток канальцев, называемую «necroptosis», которая сопровождается специфическим и значительным интерстициальным воспалительным ответом на определенные повреждения, включая некоторые нефротоксины [31]. Лекарственные препараты являются причиной 70-90% подтвержденных биопсией ТИН с распространенностью от 50% в менее развитых до 78% в более развитых странах. Наиболее распространенными, повреждающими ТИН лекарственными средствами, являются антибактериальные препараты, ингибиторы протонной помпы, нестероидные противовоспалительные средства, препараты 5-аминосалициловой кислоты, диуретики, аллопуринол, противосудорожные препараты, блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов [32; 33]. P.K. Uduagbamen et al. показали, что у пациентов, регулярно получающих нестероидные противо-

воспалительные препараты, распространенность дисфункции почек составляет около 22% [34]. В педиатрической практике, к сожалению, обширное применение антибактериальных препаратов часто становится недооцененной причиной повреждения почек ввиду их нефротоксичности, особенно это касается ванкомицина, аминогликозидов, полимиксинов, противовирусных препаратов, амфотерицина В [35]. И даже столь активно используемый у детей, в том числе при инфекциях мочевой системы, цефтриаксон является потенциально нефротоксичным препаратом, поскольку его применение вызывает поражение преимущественно канальцевого аппарата почек [36]. Не является казуистикой и цефтриаксон-индуцированная мочекаменная болезнь [37]. Повреждение ТИТ возможно при несоблюдении пациентом волеического статуса и нормального перфузионного давления в почечных сосудах при приеме малорастворимых препаратов, экскретирующихся почками и преципитирующихся с образованием нерастворимых кристаллов. К ним относятся нитрофурантоин, сульфаниламиды, хинолоны, эфедрин, ацикловир, метотрексат, гидроксид алюминия, триамтерен, аллопуринол. Отложение кристаллов экстра- и интратубулярно приводит к кристалл-индуцированному повреждению канальцев почек, интерстициальному воспалению и повышает риск обструкции канальцев [38].

Ввиду широкого использования современных методов диагностики с применением рентгенконтрастных веществ, остается высоким риск повреждения ими ТИТ почек, особенно это касается ионных высокоосмолярных препаратов. Современные неионные низко- и изоосмолярные контрастные средства менее опасны, но их вводят в высоких концентрациях и больших дозах. Они оказывают прямое цитотоксическое действие на эпителиоциты извитых проксимальных канальцев, что обусловлено прямым осмотическим действием, а также активацией процессов свободнорадикального окисления, подавлением антиоксидантной защиты, проявляется апоптозом и канальцевым некрозом. Поэтому, в случае необходимости проведения контрастирования пациентам с хроническими заболеваниями почек и другими факторами риска, во избежание повреждения ТИТ, следует применять неионные контрастные средства с наименьшей осмолярностью и в малых дозах.

Этиологические факторы развития острых и хронических форм ТИБ аналогичны. Зачастую острые формы ТИБ, при их рецидивировании, трансформируются в хронические. В педиатрической практике наиболее частыми причинами развития хронических ТИБ являются хрониче-

ский пиелонефрит (ХП), пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР), врожденные аномалии почек и мочевых путей, наследственные уро- и нефропатии. Этиология хронического ТИН может быть связана с системным воспалительным заболеванием, например, тубулоинтерстициальным нефритом с увеитом, волчаночным нефритом, воспалительным заболеванием кишечника или иммуноглобулин-G4-ассоциированным заболеванием (IgG4-A3), а также метаболическими расстройствами, онкогематологической патологией, иммунными нарушениями, лекарственной нефропатией. Повреждение ТИТ, ассоциированное с воспалением, деструктивной тубулопатией и фиброгенезом, ответственно за прогрессирование почечной недостаточности практически любой этиологии. Так, по данным Chao-Yi Wu, Hui-Ping Chien et al. в ретроспективном когортном исследовании повреждения ТИТ наблюдались в 38,81% всех случаев волчаночного нефрита, в том числе, в 13,33% при непролиферативном и в 46,15% при пролиферативном, что значительно влияло на почечную выживаемость и являлось потенциально эффективным в прогнозировании исхода заболевания [39].

Тубулоинтерстициальный нефрит с увеитом (ТИНУ) – редкое заболевание аутоиммунного происхождения, проявляющееся как ТИН, так и увеитом. ТИНУ является диагнозом исключения, требующим высокой степени клинической настороженности. Поражает преимущественно детей и молодых женщин. В исследованиях сообщается о предшествующих инфекциях или приеме определенных лекарств, как провоцирующих факторах лимфоцитарного окулоренального иммунного ответа. Прогноз обычно благоприятен [40]. Однако исследование Sari Rytönen, Juuso Tainio et al., проведенное в Финляндии, ставит под сомнение хорошие долгосрочные результаты состояния функций почек и глаз у пациентов с ТИН/ТИНУ, отмечая, что в катамнезе у 40% наблюдаемых пациентов развился хронический увеит, а у 25% пациентов рСКФ была < 90 мл/мин/1,73 м² (медиана 83; 61–89 мл/мин/1,73 м²) [41]. В систематическом обзоре 233 статей, в которых описаны 592 случая ТИНУ, сообщалось, что у детей, как правило, чаще наблюдались офтальмологические рецидивы, в то время как они несколько реже, чем взрослые, страдали от острого повреждения почек и развития ХБП. Взрослый возраст, а также задний или панувеит были связаны с повышенным риском развития ХБП [42].

Из наследственных форм ТИБ выделяют аутосомно-доминантную тубулоинтерстициальную болезнь почек (АДТБП). Благодаря достижениям в молекулярно-генетической диагностике, АДТБП все чаще признается причиной ХБП как

у детей, так и у взрослых и уже является третьей, после аутосомно-доминантного поликистоза почек и синдрома Альпорта, генетической причиной заболеваний почек в мире. Заболевание обусловлено мутациями в генах UMOD, MUC1, REN, HNF1B, SEC61A1 и DNAJB11. АДТБП характеризуется тубулоинтерстициальным фиброзом, прогрессирующей потерей функции почек, незначительным мочевым синдромом. Мутации в генах, кодирующих ренин (REN), проявляются в детстве легкой гипотензией, ХБП, гиперкалиемией, ацидозом и анемией. Мутации в генах, кодирующих уромодулин (UMOD) связаны с подагрой и ХБП, которые могут проявляться в подростковом возрасте и медленно прогрессировать до почечной недостаточности. Мутации HNF1B часто проявляются в детском возрасте анатомическими аномалиями, такими как мультикистоз или дисплазия почек, а также ХБП и рядом других внепочечных проявлений. Мутации в генах, кодирующих муцин-1 (MUC1), реже встречаются в детском возрасте, и единственным клиническим проявлением является прогрессирующая ХБП. Вследствие снижения концентрационной функции почек у детей возможна ночная полиурия или энурез [43; 44].

К прогрессированию хронических поражений ТИТ почек в педиатрической популяции приводят ренальные инфекции, обструктивные уропатии. В проспективном исследовании мочевых биомаркеров MCP-1, EGF, β 2M и FAS-L как индикаторов повреждения почек у детей с САКУТ, было продемонстрировано, что отношения uEGF/uMCP-1 и uEGF/u β 2M были значительно снижены и свидетельствовали о повреждении ТИТ [45]. Более того, именно дети с САКУТ значительно чаще страдали от рецидивов ренальной инфекции (8,4–33,3%), нуждались в большем количестве антибактериальных препаратов (20,5–50%) и чаще подвергались оперативному лечению (28–75%) [46], что является потенциально травмирующими для ТИТ почек факторами.

В собственных работах показано негативное влияние на состояние ТИТ длительности ренального микробно-воспалительного процесса и частоты обострений у детей с хроническим пиелонефритом. Так, у детей с рецидивами более 2-х раз в год, вне зависимости от длительности заболевания, было выявлено повышение уровня u β 2-MG мочи ($p < 0,05$) и рост его уровня с увеличением частоты рецидивов и длительности заболевания. На риск структурной перестройки ТИТ указывали выявленные положительные корреляционные связи u β 2-MG с профиброгенными и провоспалительными цитокинами – uTGF- β 1/uCr, uIL-12/uCr, uIL-17/uCr, а также с уровнем рецепторов коллагена DDR1 [47].

Ретроспективный анализ 3957 историй болезни детей, госпитализированных в нефрологическое отделение ГБУЗ РК «РДКБ» г. Симферополь Республики Крым за период 2019-2023 гг. показал, что в нозологической структуре удельный вес острых ТИБ, представленных острым ТИН бактериальной и абактериальной этиологии (токсико-аллергической) составил 21,75% и 2,54%, соответственно. Причем, в 2020 и 2021 гг. имело место значительное ($p < 0,01$) повышение их числа в структуре госпитализированных детей с острым пиелонефритом (с 16,1% в 2019 г. до 40,59% в 2021 г.) и острым ТИН (с 0,47% в 2019 г. до 3,05% в 2021 г.), что, вероятно, связано с распространением в этот период новой коронавирусной инфекции COVID-19, а также ее последствиями. В структуре всех госпитализированных детей удельный вес пациентов с САКУТ в среднем составил 33,04%, с ПМР – 7,44%. Среди хронических ТИБ, ассоциированных с ренальной инфекцией, преобладал хронический вторичный пиелонефрит на фоне САКУТ (с 21,93% до 27,49% за рассматриваемый период); число детей с рефлюкс-нефропатией составило в среднем 17,03%, без статистически значимых отличий за анализируемый период в обоих случаях. Основной причиной почечной дисфункции также являлся САКУТ, осложненный ренальным микробно-воспалительным процессом, удельный вес которого в структуре ХБП оставался без значимой динамики на протяжении 2019-2023 гг. среди госпитализированных и составил 80,7% в 2023 г. Доля редких форм ТИБ в период 2019-2023 гг. оставалась низкой и имела тенденцию к снижению ($p < 0,05$), составила 0,615% в 2019 г. и 0,18% – в 2023 г. За анализируемый период значительно возросло количество госпитализированных больных с дисметаболическими нефропатиями (с 3,09% в 2019 г. до 9,69% в 2023 г., $p < 0,05$) и нефролитиазом (с 0,31% в 2019 г. до 3,29% в 2023 г., $p < 0,01$), потенциально опасными для развития ТИН. Часть из них уже имели в анамнезе острый (до 33,8%) или хронический (до 19,86%) пиелонефрит. Таким образом, в составе заболеваемости госпитализированных детей в нефрологическое отделение ГБУЗ РК «РДКБ» г. Симферополь за период 2019-2023 гг. преобладали ТИБ, составившие от 72,83% до 81,73%.

В исследовании И. В. Зорина, А. А. Вялковой у 38,1% пациентов с повреждением ТИТ почек был выявлен САКУТ, в структуре которого преобладали: гидронефроз, уретерогидронефроз (64,4%), удвоение почки (11,1%), поясничная дистопия почки (8,8%), мегауретер (4,4%), сложные пороки развития (6,6%), а также дисплазия почки (4,4%). У 62,8% детей сформированное повреждение ТИТ было ассоциировано с пузыр-

но-мочеточниковым рефлюксом (ПМР). Основными предикторами инициации формирования (вклад 38,05%) повреждения ТИТ при ПМР и его прогрессирования (вклад 42,1%) при рефлюкс-нефропатии, по мнению Зорина И. В., являются иммунологические факторы, связанные с повышенной продукцией профиброгенных, провоспалительных на фоне снижения противовоспалительных цитокинов и факторов роста. Уродинамические нарушения автор рассматривает в качестве основного неиммунного фактора инициации, но не прогрессирования повреждения ТИТ при рефлюкс-нефропатии [48; 49].

Анализ этиологической структуры развития ХБП у детей показал преобладание ТИБ, ассоциированных с САКУТ, рефлюкс-уропатией и уролитиазом, что составило 80%. В 98% случаев они были осложнены ренальной инфекцией. Среди детей с ХБП преобладали ранние стадии заболевания: I–II стадия у 74,3%, III и IV стадии – у 25,7% ($p < 0,05$) [50].

Возможность формирования ТИН доказана по мере прогрессирования дисметаболических нефропатий у детей [51]. Характерная особенность обменной нефропатии заключается в асептическом поражении органа, главным образом, в области канальцев почек, интерстициальной ткани, а также в наличии хронического воздействия на почечную ткань экскретируемых продуктов обмена веществ, нарушенного в результате воздействия экзогенных (эконефропатии) и/или эндогенных факторов. В работе Поповой Е. В. было установлено, что у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией наблюдается прогрессирование мембранодестабилизирующих процессов с формированием тубулоинтерстициального поражения почек абактериального и бактериального генеза. А факторами риска развития ТИН у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией являлась мочекаменная и гипертоническая болезни у родственников 1-ой и 2-ой степени родства, отягощенный перинатальный анамнез, а также гиперэхогенные включения без акустических теней в паренхиме почек. Маркером активности нарастающего иммунопатологического процесса и эндотелиальной дисфункции при прогрессировании тубуло-интерстициального поражения почек на фоне оксалатно-кальциевой кристаллурии признана альбуминурия ($>15\text{мг/л}$) [52]. Известно, что и сам нефролитиаз способен инициировать развитие фиброза ТИТ почек ввиду стимуляции воспалительного каскада, рецидивирования ренальной инфекции, а также эпизодов окклюзии с повышением внутриканальцевого давления, что в конечном итоге увеличивает риск ХБП [53].

Поскольку сахарный диабет (СД) является одним из ведущих хронических заболеваний среди

детей и подростков, следует отметить, что при любом типе СД за счет усиления окислительного стресса, апоптоза клеток, фиброза тканей и воспаления имеет место повышенный риск развития заболеваний почек, включая тубулоинтерстициальные [54]. Развитие и прогрессирование СД и его осложнений, связанных с иммунной дисфункцией, также предрасполагает к развитию ренальных инфекций, влияющих на состояние ТИТ [55]. По данным популяционного когортного исследования, проведенного в Дании, дети старшего возраста, которым диагноз СД был поставлен в возрасте 6–17 лет, подвергались более высокому риску развития типоспецифических заболеваний почек по сравнению с детьми младшего возраста с СД, диагностированным в 0–5 лет. У больных СД риск ранних нефрологических заболеваний, включая ТИБ (аHR = 2,74, 95% ДИ = 2,48–3,02), был повышен на 154% в сравнении с детьми без СД [56]. Доказано негативное влияние другого распространенного эндокринного нарушения в детской популяции – ожирения, на характер течения тубулоинтерстициальных нефропатий: хронического ТИН, нефролитиаза, хронического пиелонефрита. При проведении клиничко-параклинического обследования 120 детей с нефропатиями на фоне висцерального ожирения в возрасте от 1 до 17 лет авторы выявили корреляцию изменений структурного состояния ТИТ, ренальной гемодинамики с дислипидемией (снижении холестерина липопротеидов высокой плотности ЛПВП, увеличением сывороточных триглицеридов, общего холестерина, холестерина липопротеидов очень низкой плотности), свойственной данной категории пациентов, за счет развития почечной липотоксичности и атерогенности [57].

Нельзя забывать о поражениях ТИТ почек у онкогематологических пациентов, у которых они могут иметь драматические последствия. В данном случае механизм повреждения ТИТ почек является многофакторным и связан с развитием преренальной азотемии, синдрома лизиса опухоли, экстрамедуллярного гемопоэза, лизоцим-индуцированной нефропатии, гиперурикемией индуцированного повреждения почек, развитием уратного нефролитиаза, лейкоцитарной инфильтрацией паренхимы, а также нефротоксичностью препаратов, применяемых для лечения онкогематологических заболеваний. В совокупности вышеперечисленные факторы могут привести к развитию острого канальцевого некроза, канальцевой атрофии с последующим формированием тубулоинтерстициального фиброза [58; 59].

Таким образом, острые и хронические ТИБ почек опосредованы внушительным количеством нефродеструктивных факторов: ренальным микро-воспалительным процессом, абактери-

альным воспалением, структурными аномалиями почек, иммуно-опосредованным процессом, метаболическими, токсическими воздействиями, генетическими факторами. Повреждение ТИТ может наблюдаться не только в нефрологической практике, но и сопровождать онко-гематологическую, ревматологическую, эндокринную, урологическую, генетическую, инфекционную патологию, а также возникать в результате их лечения. Современные исследования указывают на необходимость учитывать текущие и отдаленные эффекты воздействия инфекции SARS-CoV-2 на ТИТ почек; на обоснованность проведения первичной и вторичной профилактики ренальной инфекции у детей с САКУТ, необходимость их высокоточной пренатальной диагностики и ранней коррекции анатомического дефекта; на обоснованность применения ренопротективной стратегии в ведении пациентов с ХБП; на минимизацию и аргументированность применения потенциально нефротоксичных препаратов у детей, уже имеющих, или с риском развития ТИБ, а также на целесообразность привлечения к процессу лечения клинических фармакологов. Вышеуказанное диктует потребность в мультидисциплинарном подходе к проблеме ТИБ специалистами различных профилей в сотрудничестве с педиатрами и нефрологами с целью улучшения общего прогноза и терапевтических результатов. Эффективная профилактика повреждения ТИТ почек, своевременная диагностика и лечение должны быть направлены на предотвращение развития почечной дисфункции, формирования и прогрессирования ХБП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Cirillo L., De Chiara L., Innocenti S., Errichiello C., Romagnani P., Becherucci F. Chronic kidney disease in children: an update. *Clin Kidney J.* 2023 Apr 24;16(10):1600-1611. doi:10.1093/ckj/sfad097.
2. Becherucci F., Roperto R. M., Materassi M., et al. Chronic kidney disease in children. *Clin Kidney J.* 2016;9:583-91. doi:10.1093/ckj/sfw047.
3. ESPN/ERA-EDTA registry. European registry for children on renal replacement therapy. February 2016. URL:www.espn-reg.org/index.jsp. (Accessed May 22, 2024). doi:10.1128/spectrum.03029-23.
4. Vivante A., Hildebrandt F. Exploring the genetic basis of early-onset chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12:133-146.
5. Harada R., Hamasaki Y., Okuda Y., Hamada R., Ishikura K. Epidemiology of pediatric chronic

- kidney disease/kidney failure: learning from registries and cohort studies. *Pediatr Nephrol.* 2022 Jun;37(6):1215-1229. doi:10.1007/s00467-021-05145-1.
6. Moss J. G., Parry C. M., Holt R. C. L., McWilliam S. J. 5-ASA induced interstitial nephritis in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review. *Eur J Med Res.* 2022 Apr 29;27(1):61. doi:10.1186/s40001-022-00687-y.
7. Wente-Schulz S., Aksenova M., Awan A. et al. Aetiology, course and treatment of acute tubulointerstitial nephritis in paediatric patients: a cross-sectional web-based survey. *BMJ Open.* 2021;11(5):e047059. Published 2021 May 28. doi:10.1136/bmjopen-2020-047059.
8. Clavé S., Rousset-Rouvière C., Daniel L., Tsimaratos M. Acute tubulointerstitial nephritis in children and chronic kidney disease. *Arch Pediatr.* 2019;26(5):290-294. doi:10.1016/j.arcped.2019.05.002.
9. Joyce E., Glasner P., Ranganathan S., Swiatecka-Urban A. Tubulointerstitial nephritis: diagnosis, treatment, and monitoring. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(4):577-587. doi:10.1007/s00467-016-3394-5.
10. Раздолькина Т. И., Московская Е. Ф., Глотова О. Л., Верещагина В. С., Лакеева М. А. Анализ причин хронической почечной недостаточности у детей республики Мордовия. *Современные проблемы науки и образования.* 2022;(4). doi:10.37489/2949-1924-0037.
11. Jansen J., Reimer K. C., Nagai J. S., et al. SARS-CoV-2 infects the human kidney and drives fibrosis in kidney organoids. *Cell Stem Cell.* 2022;29(2):217-231.e8. doi:10.1016/j.stem.2021.12.010.
12. Ng J. H., Zaidan M., Jhaveri K. D., Izzedine H. Acute tubulointerstitial nephritis and COVID-19. *Clin Kidney J.* 2021;14(10):2151-2157. doi:10.1093/ckj/sfab107.
13. Radovic S., Meng W., Chen L., et al. SARS-CoV-2 infection of kidney tissues from severe COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2023;95(2):e28566. doi:10.1002/jmv.28566.
14. Kudose S., Batal I., Santoriello D., et al. Kidney Biopsy Findings in Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(9):1959-1968. doi:10.1681/ASN.2020060802.
15. Bernal C., How-Volkman C., Spencer M., El-Shamy A., Mohieldin A. M. The Role of Extracellular Vesicles in SARS-CoV-2-Induced Acute Kidney Injury: An Overview. *Life (Basel).* 2024;14(2):163. doi:10.3390/life14020163.
16. Aroca-Martínez G., Avendaño-Echavez L., Garcia C., et al. Renal tubular dysfunction in COVID-19 patients. *Ir J Med Sci.* 2023;192(2):923-927. doi:10.1007/s11845-022-02993-0.
17. Chegini R., Mojtahedi Z., Lakkakula B., et al. COVID-19 and the kidney; mechanisms of tubular injury by SARS-CoV-2. *J Renal Inj Prev.* 2021;10(1): e08.
18. Pujadas E., Chaudhry F., McBride R., et al. SARS-CoV-2 viral load predicts COVID-19 mortality. *Lancet Respir Med.* 2020;8(9):e70. doi:10.1016/S2213-2600(20)30354-4.
19. Aroca-Martínez G., Avendaño-Echavez L., Garcia C., et al. Renal tubular dysfunction in COVID-19 patients. *Ir J Med Sci.* 2023;192(2):923-927. doi:10.1007/s11845-022-02993-0.
20. Su H., Yang M., Wan C., et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020;98(1):219-227. doi:10.1016/j.kint.2020.04.003.
21. Pacheco I. C. R., Costa D. M. D. N., Sousa D. S., Salgado Filho N., Silva G. E. B., Neves P. D. M. M. Kidney injury associated with COVID-19 infection and vaccine: A narrative review. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:956158. doi:10.3389/fmed.2022.956158.
22. Meijers B., Hilbrands L. B. The clinical characteristics of coronavirus-associated nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(8):1279-1281. doi:10.1093/ndt/gfaa197.
23. Tampe D., Hakroush S., Bösherz M. S., et al. Urinary Levels of SARS-CoV-2 Nucleocapsid Protein Associate With Risk of AKI and COVID-19 Severity: A Single-Center Observational Study. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:644715. doi:10.3389/fmed.2021.644715.
24. Grootemaat A. E., Wiersma N., van der Niet S., et al. Nucleocapsid protein accumulates in renal tubular epithelium of a post-COVID-19 patient. *Microbiol Spectr.* 2023;11(6):e0302923. doi:10.1128/spectrum.03029-23.
25. Еремеева А. В., Длин В. В. Особенности течения острого пиелонефрита у детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19). *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2022;67(2):100-108. doi:10.21508/1027-4065-2022-67-2-100-108.
26. Liang D., Wang M. E., Dahlen A., et al. Incidence of Pediatric Urinary Tract Infections Before and During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open.* 2024;7(1):e2350061. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.50061.
27. Wu H. H. L., Shenoy M., Kalra P. A., Chinnadurai R. Intrinsic Kidney Pathology in Children and Adolescents Following COVID-19 Vaccination: A Systematic Review. *Children (Basel).* 2022;9(10):1467. doi:10.3390/children9101467.
28. de Las Mercedes Noriega M., Husain-Syed F., Wulf S., et al. Kidney Biopsy Findings in Patients with SARS-CoV-2 Infection or After COVID-19

Vaccination. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2023;18(5):613-625. doi:10.2215/CJN.000000000000106.

29. Storrar J., Kudose S., Woywodt A. Have we missed AINything? Acute interstitial nephritis in SARS-CoV-2 infection and vaccination. *Clin Kidney J.* 2022;15(9):1643-1652. doi:10.1093/ckj/sfac147.

30. Azukaitis K., Besusparis J., Laurinavicius A., Jankauskiene A. Case Report: SARS-CoV-2 Associated Acute Interstitial Nephritis in an Adolescent. *Front Pediatr.* 2022;10:861539. doi:10.3389/fped.2022.861539.

31. Eddy A. A. Drug-induced tubulointerstitial nephritis: hypersensitivity and necroinflammatory pathways. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(4):547-554. doi:10.1007/s00467-019-04207-9.

32. Sanchez-Alamo B., Cases-Corona C., Fernandez-Juarez G. Facing the Challenge of Drug-Induced Acute Interstitial Nephritis. *Nephron.* 2023;147(2):78-90. doi:10.1159/000525561.

33. Nast C. C. Medication-Induced Interstitial Nephritis in the 21st Century. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017 Mar; 24(2):72-79. doi:10.1053/j.ackd.2016.11.016.

34. Uduagbamen P. K., Salako B. L., Hamzat M. A., et al. Kidney Function in Frequent Users of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). *Open Journal of Internal Medicine.* 2020;10(01):69-82. doi:10.4236/ojim.2020.101007.

35. Downes K. J., Hayes M., Fitzgerald J. C., et al. Mechanisms of antimicrobial-induced nephrotoxicity in children. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(1):1-13. doi:10.1093/jac/dkz325.

36. Вельц Н. Ю., Журавлева Е. О., Кутехова Г. В., Терешкина Н. В., Ловкова А. О., Горелов К. В., Поливанов В. А., Гюлахмедова С. М. Анализ причин нарушения функции почек при проведении антибиотикотерапии у пациента с болезнью Лайма. Безопасность и риск фармакотерапии. 2022;10(3):259-268. doi:10.30895/2312-7821-2022-10-3-259-268.

37. Шорманов И. С., Щедров Д. Н., Жигалов С. А., Гарова Д. Ю., Соколов С. В., Бабунина Е. Н. Лекарственно-индуцированный уролитиаз у ребёнка, осложнённый острым обструктивным повреждением почек: клинический случай. Пациентоориентированная медицина и фармация. 2024;2(1):15-21. doi:10.37489/2949-1924-0037.

38. Остроумова О. Д., Акимова Е. С., Соколова Е. В., Кочетков А. И. Лекарственно-индуцированная кристаллическая нефропатия. Сибирское медицинское обозрение. 2022;(2):5-19. doi:10.20333/25000136-2022-2-5-19.

39. Wu C. Y., Chien H. P., Yang H. Y., et al. Role of tubulointerstitial lesions in predicting renal outcome among pediatric onset lupus nephritis - A retrospective cohort study. *J Microbiol*

Immunol Infect. 2020;53(1):33-41. doi:10.1016/j.jmii.2017.11.003.

40. Hayashi A., Takahashi T., Ueda Y., Sato Y., Okamoto T. Long-term clinical characteristics and renal prognosis of children with tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(8):2319-2325. doi:10.1007/s00467-021-04956-6.

41. Rytönen S., Tainio J., Saarela V. et al. Long-term outcome of biopsy-proven idiopathic tubulointerstitial nephritis with or without uveitis in children-a nationwide follow-up study. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(11):3663-3671. doi:10.1007/s00467-021-05060-5.

42. Regusci A., Lava S. A. G., Milani G. P., Bianchetti M. G., Simonetti G. D., Vanoni F. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37(5):876-886. doi:10.1093/ndt/gfab030.

43. Bleyer A. J., Wolf M. T., Kidd K. O., Zivna M., Knoch S. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: more than just HNF1β. *Pediatr Nephrol.* 2022;37(5):933-946. doi:10.1007/s00467-021-05118-4.

44. Okada E., Morisada N., Horinouchi T., et al. Detecting MUC1 Variants in Patients Clinicopathologically Diagnosed With Having Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease. *Kidney Int Rep.* 2023 Mar 13;8(5):1127-1129. doi:10.1016/j.ekir.2023.02.1090.

45. Bartoli F., Pastore V., Calè I., et al. Prospective Study on Several Urinary Biomarkers as Indicators of Renal Damage in Children with CAKUT. *Eur J Pediatr Surg.* 2019;29(2):215-222. doi:10.1055/s-0038-1646960.

46. Israel T., Tal W., Pasternak Y., Weissmann-Brenner A. Long-term follow-up of congenital anomalies of the kidney and urinary tract diagnosed in utero: a longitudinal study. *J Nephrol.* 2022;35(2):567-573. doi:10.1007/s40620-021-01142-7.

47. Слободян Е. И., Говдалюк А. Л., Мельцева Е. М., Титова Е. В. Клинико-патогенетические основы бальнеопелоидотерапии у детей с хроническим пиелонефритом. Вестник физиотерапии и курортологии. 2022;28(1):57-67.

48. Зорин И. В. Ранняя диагностика тубулоинтерстициального поражения почек у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. Лечащий врач. 2015;(1):42-47. doi:10.20333/25000136-2022-2-5-19.

49. Вялкова А. А. Актуальные проблемы тубулоинтерстициального поражения почек у детей. Педиатрия. 2008;87(3):122-127.

50. Чеснокова С. А., Вялкова А. А. Патогенетические маркеры диагностики и прогнозирования хронической болезни почек у детей. Рос-

- сийский вестник перинатологии и педиатрии. 2021;66(3):62-69. doi:10.21508/1027-4065-2021-66-3-62-69.
51. Степаненко В. М. Клинико-лабораторная характеристика обменных нефропатий у детей. Курортная медицина. 2017;(3):150-157. doi:10.36485/1561-6274-2019-23-5-130.
52. Попова Е. В., Храмова Е. Б., Лебедева К. А., Журавлева Т. Д. Факторы риска и маркеры развития тубулоинтерстициального нефрита у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017;62(4):25–31. doi:10.36485/1561-6274-2019-23-5-130-154.
53. Lee E. H., Kim S. H., Shin J. H., Park S. B., Chi B. H., Hwang J. H. Effects on renal outcome of concomitant acute pyelonephritis, acute kidney injury and obstruction duration in obstructive uropathy by urolithiasis: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2019;9(11):e030438. doi:10.1136/bmjopen-2019-030438.
54. Ricciardi C. A., Gnudi L. Kidney disease in diabetes: From mechanisms to clinical presentation and treatment strategies. *Metabolism*. 2021;124:154890. doi:10.1016/j.metabol.2021.154890.
55. Nagendra L., Boro H., Mannar V. Bacterial Infections in Diabetes. In: Feingold K. R., Anawalt B., Blackman M. R., et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; April 5, 2022.
56. Sun J., Wang C., Zhao M., et al. Childhood diabetes mellitus and early-onset kidney diseases later in life: a nationwide population-based matched cohort study [published correction appears in *BMC Med*. 2023 Jun 1;21(1):200. doi: 10.1186/s12916-023-02913-8.
57. Вялкова А. А., Лебедева Е. Н., Афонина С. Н., Николаева С. Н., Чеснокова С. А., Плотникова С. В. Дислипидемия как фактор формирования тубулоинтерстициальной болезни почек у детей. *Нефрология* 2019;23 (приложение 1):132. doi:10.36485/1561-6274-2019-23-5-130-154.
58. Attieh R. M., Begum F., Chitty D., Izzedine H., Jhaveri K. D. Kidney and Urinary Tract Involvement in Chronic Myelomonocytic Leukemia. *Kidney Med*. 2023;6(2):100769. doi:10.1016/j.xkme.2023.100769.
59. Abramson M., Mehdi A. Hematological Malignancies and the Kidney. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2022;29(2):127-140.e1. doi:10.1053/j.ackd.2022.02.003.
1. Cirillo L., De Chiara L., Innocenti S., Errichiello C., Romagnani P., Becherucci F. Chronic kidney disease in children: an update. *Clin Kidney J*. – 2023 Apr 24;16(10):1600-1611. doi:10.1093/ckj/sfad097.
2. Becherucci F., Roperto R. M., Materassi M., et al. Chronic kidney disease in children. *Clin Kidney J*. 2016;9:583-91. doi:10.1093/ckj/sfw047.
3. ESPN/ERA-EDTA registry. European registry for children on renal replacement therapy. February 2016. URL: www.espn-reg.org/index.jsp. (Accessed May 22, 2024). doi:10.1128/spectrum.03029-23.
4. Vivante A., Hildebrandt F. Exploring the genetic basis of early-onset chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12:133-146.
5. Harada R., Hamasaki Y., Okuda Y., Hamada R., Ishikura K. Epidemiology of pediatric chronic kidney disease/kidney failure: learning from registries and cohort studies. *Pediatr Nephrol*. 2022 Jun;37(6):1215-1229. doi:10.1007/s00467-021-05145-1.
6. Moss J. G., Parry C. M., Holt R. C. L., McWilliam S. J. 5-ASA induced interstitial nephritis in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review. *Eur J Med Res*. 2022 Apr 29;27(1):61. doi:10.1186/s40001-022-00687-y.
7. Wente-Schulz S., Aksenova M., Awan A. et al. Aetiology, course and treatment of acute tubulointerstitial nephritis in paediatric patients: a cross-sectional web-based survey. *BMJ Open*. 2021;11(5):e047059. Published 2021 May 28. doi:10.1136/bmjopen-2020-047059.
8. Clavé S., Rousset-Rouvière C., Daniel L., Tsimaratos M. Acute tubulointerstitial nephritis in children and chronic kidney disease. *Arch Pediatr*. 2019;26(5):290-294. doi:10.1016/j.arcped.2019.05.002.
9. Joyce E., Glasner P., Ranganathan S., Swiatecka-Urban A. Tubulointerstitial nephritis: diagnosis, treatment, and monitoring. *Pediatr Nephrol*. 2017;32(4):577-587. doi:10.1007/s00467-016-3394-5.
10. Razdolnikina T. I., Moskovskaya E. F., Glotova O. L., Vereshchagina V. S., Lakeeva M. A. Analysis of the causes of chronic renal failure in children of the Republic of Mordovia. *Modern problems of science and education*. 2022;(4). (In Russ.). doi: 10.37489/2949-1924-0037.
11. Jansen J., Reimer K. C., Nagai J. S., et al. SARS-CoV-2 infects the human kidney and drives fibrosis in kidney organoids. *Cell Stem Cell*. 2022;29(2):217-231.e8. doi:10.1016/j.stem.2021.12.010.
12. Ng J. H., Zaidan M., Jhaveri K. D., Izzedine H. Acute tubulointerstitial nephritis and COVID-19. *Clin Kidney J*. 2021;14(10):2151-2157. doi:10.1093/ckj/sfab107.
13. Radovic S., Meng W., Chen L. et al. SARS-CoV-2 infection of kidney tissues from severe

REFERENCES

1. Cirillo L., De Chiara L., Innocenti S., Errichiello C., Romagnani P., Becherucci F. Chronic kidney disease in children: an update. *Clin Kidney*

- COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2023;95(2):e28566. doi:10.1002/jmv.28566.
14. Kudose S., Batal I., Santoriello D., et al. Kidney Biopsy Findings in Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(9):1959-1968. doi:10.1681/ASN.2020060802.
15. Bernal C., How-Volkman C., Spencer M., El-Shamy A., Mohieldin A. M. The Role of Extracellular Vesicles in SARS-CoV-2-Induced Acute Kidney Injury: An Overview. *Life (Basel).* 2024;14(2):163. doi:10.3390/life14020163.
16. Aroca-Martínez G., Avendaño-Echavez L., Garcia C., et al. Renal tubular dysfunction in COVID-19 patients. *Ir J Med Sci.* 2023;192(2):923-927. doi:10.1007/s11845-022-02993-0.
17. Chegini R., Mojtahedi Z., Lakkakula B., et al. COVID-19 and the kidney; mechanisms of tubular injury by SARS-CoV-2. *J Renal Inj Prev.* 2021;10(1): e08.
18. Pujadas E., Chaudhry F., McBride R., et al. SARS-CoV-2 viral load predicts COVID-19 mortality. *Lancet Respir Med.* 2020;8(9):e70. doi:10.1016/S2213-2600(20)30354-4.
19. Aroca-Martínez G., Avendaño-Echavez L., Garcia C., et al. Renal tubular dysfunction in COVID-19 patients. *Ir J Med Sci.* 2023;192(2):923-927. doi:10.1007/s11845-022-02993-0.
20. Su H., Yang M., Wan C., et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020;98(1):219-227. doi:10.1016/j.kint.2020.04.003.
21. Pacheco I. C. R., Costa D. M. D. N., Sousa D. S., Salgado Filho N., Silva G. E. B., Neves P. D. M. M. Kidney injury associated with COVID-19 infection and vaccine: A narrative review. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:956158. doi:10.3389/fmed.2022.956158.
22. Meijers B., Hilbrands L. B. The clinical characteristics of coronavirus-associated nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(8):1279-1281. doi:10.1093/ndt/gfaa197.
23. Tampe D., Hakroush S., Bösherz M. S., et al. Urinary Levels of SARS-CoV-2 Nucleocapsid Protein Associate With Risk of AKI and COVID-19 Severity: A Single-Center Observational Study. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:644715. doi:10.3389/fmed.2021.644715.
24. Grootemaat A. E., Wiersma N., van der Niet S., et al. Nucleocapsid protein accumulates in renal tubular epithelium of a post-COVID-19 patient. *Microbiol Spectr.* 2023;11(6):e0302923. doi:10.1128/spectrum.03029-23.
25. Ereemeeva A. V., Dlin V. V. Features of the course of acute pyelonephritis in children with an experience of a new coronavirus infection (COVID-19). *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2022;67(2):100-108. (In Russ.). doi:10.21508/1027-4065-2022-67-2-100-108.
26. Liang D., Wang M. E., Dahlen A., et al. Incidence of Pediatric Urinary Tract Infections Before and During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open.* 2024;7(1):e2350061. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.50061.
27. Wu H. H. L., Shenoy M., Kalra P. A., Chinnadurai R. Intrinsic Kidney Pathology in Children and Adolescents Following COVID-19 Vaccination: A Systematic Review. *Children (Basel).* 2022;9(10):1467. doi:10.3390/children9101467.
28. de Las Mercedes Noriega M., Husain-Syed F., Wulf S., et al. Kidney Biopsy Findings in Patients with SARS-CoV-2 Infection or After COVID-19 Vaccination. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2023;18(5):613-625. doi:10.2215/CJN.000000000000106.
29. Storrar J., Kudose S., Woywodt A. Have we missed AINything? Acute interstitial nephritis in SARS-CoV-2 infection and vaccination. *Clin Kidney J.* 2022;15(9):1643-1652. doi:10.1093/ckj/sfac147.
30. Azukaitis K., Besusparis J., Laurinavicius A., Jankauskiene A. Case Report: SARS-CoV-2 Associated Acute Interstitial Nephritis in an Adolescent. *Front Pediatr.* 2022;10:861539. doi:10.3389/fped.2022.861539.
31. Eddy A. A. Drug-induced tubulointerstitial nephritis: hypersensitivity and necroinflammatory pathways. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(4):547-554. doi:10.1007/s00467-019-04207-9.
32. Sanchez-Alamo B., Cases-Corona C., Fernandez-Juarez G. Facing the Challenge of Drug-Induced Acute Interstitial Nephritis. *Nephron.* 2023;147(2):78-90. doi:10.1159/000525561.
33. Nast C. C. Medication-Induced Interstitial Nephritis in the 21st Century. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017 Mar; 24(2):72-79. doi:10.1053/j.ackd.2016.11.016.
34. Uduagbamen P. K., Salako B. L., Hamzat M. A., et al. Kidney Function in Frequent Users of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). *Open Journal of Internal Medicine.* 2020;10(01):69-82. doi:10.4236/ojim.2020.101007.
35. Downes K. J., Hayes M., Fitzgerald J. C., et al. Mechanisms of antimicrobial-induced nephrotoxicity in children. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(1):1-13. doi:10.1093/jac/dkz325.
36. Velts N. Yu., Zhuravleva E. O., Kutekhova G. V., Tereshkina N. V., Lovkova A. O., Gorelov K. V., Polivanov V. A., Gyulakhmedova S. M. Analysis of the Causes for Renal Dysfunction during Antibiotic Therapy in a Patient with Lyme Disease. *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2022;10(3):259-268. (In Russ.). doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-3-259-268.
37. Shormanov I. S., Shchedrov D. N., Zhigalov S. A., Garova D. Yu., Sokolov S. V., Babunina E. N.

- Drug-induced urolithiasis in a child complicated by acute obstructive kidney injury: clinical case. *Patient-Oriented Medicine and Pharmacy*. 2024;2(1):15-21. (In Russ.). doi:10.37489/2949-1924-0037.
38. Ostroumova O. D., Akimova E. S., Sokolova E. V., Kochetkov A. I. Drug-induced crystal nephropathy. *Siberian Medical Review*. 2022;(2):5-19. (In Russ.). doi:10.20333/25000136-2022-2-5-19.
39. Wu C. Y., Chien H. P., Yang H. Y. et al. Role of tubulointerstitial lesions in predicting renal outcome among pediatric onset lupus nephritis - A retrospective cohort study. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;53(1):33-41. doi:10.1016/j.jmii.2017.11.003.
40. Hayashi A., Takahashi T., Ueda Y., Sato Y., Okamoto T. Long-term clinical characteristics and renal prognosis of children with tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(8):2319-2325. doi:10.1007/s00467-021-04956-6.
41. Rytönen S., Tainio J., Saarela V., et al. Long-term outcome of biopsy-proven idiopathic tubulointerstitial nephritis with or without uveitis in children-a nationwide follow-up study. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(11):3663-3671. doi:10.1007/s00467-021-05060-5.
42. Regusci A., Lava S. A. G., Milani G. P., Bianchetti M. G., Simonetti G. D., Vanoni F. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37(5):876-886. doi:10.1093/ndt/gfab030.
43. Bleyer A. J., Wolf M. T., Kidd K. O., Zivna M., Kmoch S. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: more than just HNF1 β . *Pediatr Nephrol*. 2022;37(5):933-946. doi:10.1007/s00467-021-05118-4.
44. Okada E., Morisada N., Horinouchi T., et al. Detecting MUC1 Variants in Patients Clinicopathologically Diagnosed With Having Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease. *Kidney Int Rep*. 2023 Mar 13;8(5):1127-1129. doi:10.1016/j.ekir.2023.02.1090.
45. Bartoli F., Pastore V., Calè I., et al. Prospective Study on Several Urinary Biomarkers as Indicators of Renal Damage in Children with CAKUT. *Eur J Pediatr Surg*. 2019;29(2):215-222. doi:10.1055/s-0038-1646960.
46. Israel T., Tal W., Pasternak Y., Weissmann-Brenner A. Long-term follow-up of congenital anomalies of the kidney and urinary tract diagnosed in utero: a longitudinal study. *J Nephrol*. 2022;35(2):567-573. doi:10.1007/s40620-021-01142-7.
47. Slobodyan E. I., Govdalyuk A. L., Meltseva E. M., Titova E. V. Clinical and pathogenetic basis of balneopeloid therapy in children with chronic pyelonephritis. *Bulletin of physiotherapy and balneology*. 2022;28(1):57-67. (In Russ.).
48. Zorin I. V. Early diagnosis of tubulointerstitial kidney damage in children with vesicoureteral reflux. *Attending physician*. 2015;(1):42-47. (In Russ.). doi:10.20333/25000136-2022-2-5-19.
49. Vyalkova A.A. Current problems of tubulointerstitial kidney damage in children. *Pediatrics*. 2008;87(3):122-127. (In Russ.).
50. Chesnokova S. A., Vyalkova A. A. Pathogenetic markers of diagnostics and prediction of chronic kidney disease in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021;66(3):62-69. (In Russ.). doi:10.21508/1027-4065-2021-66-3-62-69.
51. Stepanenko V. M. Clinical and laboratory characteristics of metabolic nephropathy in children. *Spa medicine*. 2017;(3):150-157. (In Russ.). doi:10.36485/1561-6274-2019-23-5-130.
52. Popova E. V., Khramova E. B., Lebedeva K. A., Zhuravleva T. D. Risk factors and markers for the development of tubulointerstitial nephritis in children with calcium oxalate crystalluria. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2017;62(4):25-31. (In Russ.). doi:10.36485/1561-6274-2019-23-5-130-154.
53. Lee E. H., Kim S. H., Shin J. H., Park S. B., Chi B. H., Hwang J. H. Effects on renal outcome of concomitant acute pyelonephritis, acute kidney injury and obstruction duration in obstructive uropathy by urolithiasis: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2019;9(11):e030438. doi:10.1136/bmjopen-2019-030438.
54. Ricciardi C. A., Gnudi L. Kidney disease in diabetes: From mechanisms to clinical presentation and treatment strategies. *Metabolism*. 2021;124:154890. doi:10.1016/j.metabol.2021.154890.
55. Nagendra L., Boro H., Mannar V. Bacterial Infections in Diabetes. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; April 5, 2022.
56. Sun J., Wang C., Zhao M., et al. Childhood diabetes mellitus and early-onset kidney diseases later in life: a nationwide population-based matched cohort study. *BMC Med*. 2023 Jun 1;21(1):200. doi:10.1186/s12916-023-02913-8.
57. Vyalkova A. A., Lebedeva E. N., Afonina S. N., Nikolaeva S. N., Chesnokova S. A., Plotnikova S. V. Dyslipidemia as a factor in the formation of tubulointerstitial kidney disease in children. *Nephrology* 2019;23 (supplement 1):132 doi:10.36485/1561-6274-2019-23-5-130-154.
58. Attieh R. M., Begum F., Chitty D., Izzedine H., Jhaveri K. D. Kidney and Urinary Tract Involvement in Chronic Myelomonocytic Leukemia. *Kidney Med*. 2023;6(2):100769. doi:10.1016/j.xkme.2023.100769.

59. Abramson M., Mehdi A. Hematological Malignancies and the Kidney. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2022;29(2):127-140.e1. doi:10.1053/j.ackd.2022.02.003/.

МЕТОДЫ РЕАБИЛИТАЦИИ НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ У МУЖЧИН, ПЕРЕНЕСШИХ РАДИКАЛЬНУЮ ПРОСТАТЭКТОМИЮ ПО ПОВОДУ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Черноротов В. А.¹, Бирюкова Е. А.², Костенич В. С.¹, Минина Е. Н.¹

¹Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

²Институт биохимических технологий, экологии и фармации, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», 295007, проспект Академика Вернадского, 4, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Костенич Виктор Сергеевич, старший преподаватель кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: v-kostenich@mail.ru

For correspondence: Viktor S. Kostenich, Lecturer of the Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: v-kostenich@mail.ru

Information about authors:

Chernorotov V. A., <https://orcid.org/0000-0002-3111-9747>

Biryukova E. A., <https://orcid.org/0000-0002-2628-0923>

Kostenich V. S., <https://orcid.org/0000-0001-5733-6953>

Minina E. N., <https://orcid.org/0000-0002-6692-5343>

РЕЗЮМЕ

На протяжении последних 10 лет ежегодно отмечается увеличение заболеваемости раком предстательной железы за счет локализованных форм (I-II стадии). Как результат увеличивается частота радикальных простатэктомий. Одним из ведущих осложнений после простатэктомии является недержание мочи. В данной работе проведен ретроспективный анализ литературы для выявления методов реабилитации, продемонстрировавших эффективность в различных исследованиях. Отбор научных работ проводился с использованием баз PubMed, Российской Государственной Библиотеки «Киберленинка», научной электронной библиотеки (elibrary.ru) и сервиса «Гугл Академия» (Google Scholar), в которых анализировался массив тематических публикаций за 2019-2024 г.г. Методами неинвазивного лечения недержания мочи после радикальной простатэктомии, обладающими доказательной базой являлись (в порядке убывания): тренировка мышц тазового дна (ТМТД) с биологически обратной связью (БОС), электростимуляция мышц тазового дна, вибрационная терапия, экстракорпоральная магнитная стимуляция. ТМТД с БОС рекомендовано начинать еще на дооперационном этапе и продолжать в облегченном режиме через 2 недели после радикальной простатэктомии с постепенным увеличением частоты и интенсивности сокращений. Методы физиотерапии рекомендовано использовать не ранее чем через 1 месяц после радикальной простатэктомии при условии доказанного отсутствия рецидива опухоли. Оптимальной комбинацией методов в период до 3-6 месяцев оказалась ТМТД с БОС, контроль специалиста, электростимуляция мышц тазового дна. Через 3-6 месяцев оптимально применять лишь ТМТД. Цель исследования – анализ и обобщение литературных данных с целью изучения подходов и комбинаций консервативных (кроме медикаментозных) методов лечения недержания мочи после радикальной простатэктомии.

Ключевые слова: недержание мочи, комплекс методов, радикальная простатэктомия, методы физиотерапии, медицинская реабилитация.

METHODS OF MALE URINARY INCONTINENCE REHABILITATION AFTER RADICAL PROSTATECTOMY FOR PROSTATE ADENOCARCINOMA

Chernorotov V. A.¹, Biryukova E. A.², Kostenich V. S.¹, Minina E. N.²

¹Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

²Institute of Biochemical Technologies, Ecology and Pharmacy of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

Over the last 10 years, there has been an annual increase in the incidence of prostate cancer due to localized forms (stage I-II). As a result, the frequency of radical prostatectomies is increasing. One of the leading complications after prostatectomy is urinary incontinence. In this paper, a retrospective literature review was conducted to identify rehabilitation methods that have demonstrated efficacy in various studies. The selection of scientific papers was conducted using the databases of PubMed, Russian State Library "Cyberleninka", scientific electronic library (elibrary.ru) and the service "Google Academy" (Google Scholar), in which the array of thematic publications for 2019-2024 was analyzed. Methods of non-invasive treatment of urinary incontinence after radical prostatectomy with evidence base were (in descending order): pelvic floor muscle training (PFMTD) with biofeedback, electrical stimulation of pelvic floor

muscles, vibration therapy, extracorporeal magnetic stimulation. It is recommended to start PFMTD with biofeedback at the preoperative stage and to continue in a facilitated mode 2 weeks after radical prostatectomy with a gradual increase in the frequency and intensity of contractions. It is recommended to use physiotherapy methods not earlier than 1 month after radical prostatectomy on condition of proven absence of tumor recurrence. The optimal combination of methods in the period up to 3-6 months turned out to be PFMTD with biofeedback, control by a specialist, electrical stimulation of pelvic floor muscles. After 3-6 months it is optimal to use only PFMTD. The aim of the study is to analyze and summarize the literature data in order to study approaches and combinations of conservative (except medications) methods of treatment of urinary incontinence after radical prostatectomy.

Key words: Urinary incontinence, complex of methods, radical prostatectomy, physical therapy methods, medical rehabilitation.

Рак предстательной железы занимает второе место по частоте встречаемости в мире среди мужского населения. Ежегодно регистрируется около 1,1 млн. новых случаев по всему миру [1]. Согласно отчетам в 2023 г. в России было выявлено 42 124 новых случая рака простаты, распространенность составила 213,8 больных на 100 тысяч населения. Ежегодно отмечается прирост заболеваемости преимущественно за счет локализованных форм заболеваний. Так, удельный вес рака предстательной железы I-II ст. в 2012 г. составлял 48,4 %, в 2022 г. этот показатель вырос до 63,0 % (прирост составил 30,1 %). Отмечен отрицательный прирост удельного веса рака предстательной железы III ст. (в 2012 – 31,8%; в 2022 – 15,0%, прирост составил – 52,8%) [2]. Улучшение ранней диагностики злокачественных новообразований (ЗНО) простаты естественным образом привели к увеличению частоты выполнения радикальных простатэктомий (РПЭ), как метода радикального лечения локализованных форм рака предстательной железы.

Типичным осложнением после РПЭ является недержание мочи (НМ), которое характеризуется непроизвольным истечением мочи при напряжении, возникающем, например, при чихании или кашле [3]. Удержание мочи происходит посредством комбинированного действия мышц детрузора мочевого пузыря, двух сфинктеров: проксимального, дистального (рабдосфинктера) [4]. Недержание мочи после простатэктомии имеет мультифакториальный характер. Помимо, удаления проксимального сфинктера уретры, к факторам влияющие на недержание мочи в послеоперационном периоде помимо дисфункции сфинктера уретры, относят: укорочение уретры, гиперактивность мышц детрузора, низкая эластичность мочевого пузыря и послеоперационные изменения чувствительности, вследствие повреждения волокон срамного нерва, иннервирующего дистальный сфинктер [5; 6]. Так, согласно данным мета-анализа спустя год после робот-ассистированной простатэктомии 7% пациентов вынуждены пользоваться одной и более прокладкой в день и еще 9% – одной страховочной прокладкой в сутки [7].

В настоящее время, основными методиками консервативного лечения недержания мочи после РПЭ, помимо медикаментозного лечения, являются: тренировка мышц тазового дна (ТМТД). При этом, большинство специалистов сходятся во мнении, что использование биологически обратной связи (БОС) повышает эффективность метода. БОС позволяет информировать пациента о физиологических показателях во время тренировки, что повышает эффективность упражнений [8; 10-15]. Также, к методами физиотерапии, которые используются для лечения НМ относят электрическую стимуляцию [8; 10; 16; 17], вибрационную терапию всего тела и основания пениса [15; 16], экстракорпоральную магнитную стимуляцию [8; 18; 19], иглорефлексотерапию [20].

Согласно современным исследованиям, названные ранее методы физиотерапии способны улучшать удержание мочи в послеоперационный период, но данные исследований основаны на традиционных рандомизированных контролируемых испытаниях и традиционных мета-анализах, без прямых медицинских доказательств эффективности комбинации нескольких методов в единый лечебный комплекс, который позволил бы экономически эффективным и снижал выраженность симптомов недержания мочи в послеоперационный период.

Цель настоящего исследования – анализ и обобщение литературных данных с целью изучения консервативных (кроме медикаментозных) методов лечения недержания мочи после радикальной простатэктомии.

В настоящей работе применялся контент-анализ релевантных публикаций за 2019-2024 г.г., однако, использовались и более авторитетные труды и более ранних лет. Отбор научных работ проводился с использованием баз PubMed, Российской Государственной Библиотеки, “Киберленинка”, Научной электронной библиотеки (elibrary.ru) и сервиса “Гугл Академия” (Google Scholar), в которых анализировался массив тематических публикаций глубиной 5 лет. В обзор были включены клинические исследования, рандомизированные контролируемые исследования, систематические обзоры литературы. Рандомизи-

рованные контролируемые исследования оценивали по шкале PEDro. Для поиска информации в русскоязычных базах данных использовали библиографические дескрипторы: «недержание мочи после радикальной простатэктомии», «физиотерапия», «восстановление функции удержания мочи», «реабилитация функции удержания мочи». Выбор был обусловлен имплицитным знанием и последующим визуальным выявлением ключевых слов в публикациях базы PubMed с использованием опции «похожие публикации» (similar articles) для биомедицинских статей. Для поиска зарубежных источников использовались дескрипторы – «urinary incontinence after radical prostatectomy», «physiotherapy», «recovery of urinary retention function», «rehabilitation of urinary retention function». После исключения 38 дублирующих статей, на основании аннотаций, были исключены 40 нерелевантных статей. 13 статей были исключены ввиду отсутствия доступа к полнотекстовой версии статьи. Противоречия обсуждались между рецензентами, а для решения дальнейших споров привлекался независимый рецензент. В конечном итоге, было установлено 24 релевантных публикаций.

Радикальная простатэктомия (РПЭ) является наиболее распространенным методом лечения локализованного рака предстательной железы (РПЖ) [21] с 15-летней выживаемостью мужчин с локализованным заболеванием > 90% [22]. К сожалению, РП ассоциируется с послеоперационным недержанием мочи (НМ), которое может сохраняться в течение двух лет или дольше и связано со значительным снижением общего качества жизни (КЖ) и уровнем здоровьем [6]. Точная этиология недержания мочи после РП недостаточно изучена, однако, считается, что оно является комплексных изменений после РПЭ, ведущую роль среди которых играют повреждения внутреннего сфинктера и / или возникновения гиперактивности детрузора мочевого пузыря.

Распространенность НМ после РПЭ варьируется от 1% до 87%, в зависимости от определения термина НМ, сроков обследования, хирургического подхода к РПЭ и способов оценки недержания мочи [7]. У большинства пациентов наблюдается временное недержание мочи сразу после РПЭ, с последующим регрессом симптома в течение 2-3 месяцев [24]. Несколько исследований свидетельствуют о постепенном восстановлении функции удержания мочи после РПЭ в течении одного года после РПЭ у 68-97% пациентов через 12 месяцев [25; 26], однако есть исследование, в котором отмечено возможное улучшение симптомов недержания мочи вплоть до 2 лет после РПЭ [27].

Не смотря на поставленную цель данного литературного обзора, стоит отметить, что недержание мочи после РПЭ это комплексная проблема, для решения которой требуется системный подход. Кратко рассмотрим основные факторы риска развития НМ. На дооперационном этапе факторами риска являются возраст, индекс массы тела, коморбидная патология, наличие оперативного лечения предстательной железы в анамнезе, объём предстательной железы, длина мембранозной части уретры [28].

К интраоперационным факторам влияющим на НМ относят: сохранение шейки мочевого пузыря, нервосберегающая методика простатэктомии, максимальное сохранение длины уретры, сохранение тазовой фасции, применение ретциус-сберегающей простатэктомии, селективная лигатура дорсального венозного комплекса, сохранение пубопростатической фасции, использование робот-ассистированной простатэктомии [28]. Разумеется, перечисленные факторы зависят от оперирующего хирурга и медицинской организации в которой проводится РПЭ, однако, для комплексного понимания причин повлекшим НМ и выбора дальнейшей тактики лечения, врачи занимающиеся данным осложнением в послеоперационной период должны иметь представления о причинах.

К послеоперационным факторам, влияющим на НМ и дальнейшую тактику ведения пациентов относят следующие.

1. Продолжительность катетеризации в п/о период. Ряд исследований свидетельствует, что продолжительная катетеризация в п/о периоде ассоциирована с более тяжелой степенью НМ [10; 29].

2. Регулярное диагностическое обследование. Детальный сбор анамнеза, ведение дневника мочеиспускания, различные опросники и 24-часовой тест с прокладками, уродинамические тесты позволяют оценить степень недержания мочи и выбрать оптимальный метод лечения [30; 31].

3. Образ жизни и его модификация. Сокращение потребление жидкости, график мочеиспускания, уменьшение количества раздражителей (например, кофе или острые специи) связаны с улучшением симптомов мочеиспускания после РПЭ [32].

Лечение недержания мочи после радикальной простатэктомии должно быть индивидуализированным, при его назначении следует учитывать: степень недержания мочи, ожидания пациента от лечения, влияние симптомов недержания мочи на качество жизни. В настоящее время существует 2 подхода к лечению – неинвазивный и хирургический. Хирургическое лечение включает в себя широкий спектр процедур – от минимально инва-

живных, например, введение объём – образующих веществ, до более сложных методик, например, установки слинговой имплантационной ленты и создание искусственных сфинктеров. Однако, например, в Германии, Италии, Хорватии и др., в том числе и в Российской Федерации, к данным методикам прибегают не ранее чем через год после радикальной простатэктомии при условии отсутствия эффективности неинвазивных методик. В США при значительном влиянии НМ на качество жизни пациента и отсутствии эффекта неинвазивных методик лечения, через 6 месяцев может быть рассмотрен вопрос о хирургическом лечении. Хирургические методы лечения являются менее предпочтительными, ввиду дополнительной высокой нагрузки на систему здравоохранения, дополнительных рисков для пациента и высокой стоимости хирургического лечения. Поэтому, неинвазивные методы лечения недержания мочи являются логичной альтернативой. Неинвазивный подход имеет ряд преимуществ, поскольку он доступен в амбулаторных условиях, безболезнен, недорог, практически лишен побочных эффектов.

В США, согласно недавно вышедшему руководству AUA/GYRS/SUFU 2024 г. [33] по лечению недержания мочи после РПЭ и оперативному лечению по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы, тренировки мышц тазового дна – отводят ведущую и единственную роль в консервативном лечении НМ (кроме медикаментозного лечения). При этом, предполагается начинать тренировки еще перед оперативным вмешательством и, хотя уровень доказательности для начала тренировок в дооперационный период «С», авторы руководства считают, что пациентов легче обучить осознанному, эффективному выполнению упражнений на дооперационном этапе для более эффективного их выполнения в послеоперационный период. Подтверждение этому можно найти в исследовании Centemero et al. 2010 [9], в котором отмечено, что среди пациентов получавших предоперационную ТМТД риск недержания мочи был в 0.4 раза ниже через 3 месяца после РПЭ.

Программа упражнений в руководстве AUA/GYRS/SUFU 2024 г. предназначена для самостоятельного использования в домашних условиях. Считается, что пациент изучит программу через специальную обучающую литературу или в ходе одного базового инструктажа у специалиста. Стоит отметить, что есть исследования, в которых сравнивались показатели эффективности самостоятельных тренировок и под контролем специалиста, одно из которых – исследование Overgård M, et al. (2008) [34] в котором отмечено, что ТМТД под контролем специалиста повышает эф-

фективность упражнений в сравнении с группой, в которой проводились единичные групповые занятия, после которых выдавались подробные инструкции для тренировки в домашних условиях.

Во всем мире, как и в руководстве AUA/GYRS/SUFU 2024 г, специалисты сходятся во мнении, что использование биологически обратной связи (БОС), при которой происходит информирование пациента о физиологических показателях во время тренировки, повышает эффективность тренировок [7; 35-39].

Американская система реабилитации функции удержания мочи после РПЭ предполагает ТМТД в послеоперационный период для всех пациентов, уровень доказательности «В».

Согласно Европейскому руководству 2022 г. [24], основную роль в лечении НМ у мужчин отводят консервативным методами лечения. Многие аспекты реабилитации схожи с руководством AUA/GYRS/SUFU. В частности, подход к ТМТД, использование БОС и пр. схожи, уровень доказательности В. Отмечено, что использование метода электростимуляция в комбинации с тренировками мышц тазового дна, по видимому, не улучшает отдаленные результаты удержания мочи, уровень доказательности В, но эффективны в ранний послеоперационный период. Указана эффективность планового опорожнения мочевого пузыря, однако уровень доказательности С.

В России, согласно клинических рекомендаций от 2020 г. [41], к методам реабилитации НМ при ургентной и стрессовой формах НМ (формы которые наблюдаются после РПЭ), рекомендуют специальные курсы ЛФК, а именно, упражнения для укрепления мышц тазового дна, с целью достижения стойкой компенсации или стойкой ремиссии НМ, уровень убедительности рекомендаций А.

Немаловажным считаем вопрос начала консервативных методов лечения. Есть немалое количество исследований, свидетельствующих в пользу начала тренировок в дооперационный период. С целью обеспечения нервно-мышечной адаптации, предоперационную ТМТД рекомендуют начинать за 3-4 недели до операции, в частности об этом свидетельствует ряд работ и американское руководство по ведению пациентов с НМ AUA/GYRS/SUFU [9; 12; 36; 43-45]. При этом, руководство разделяет ТМТД на краткосрочные, которые начинаются после удаления катетера, и долгосрочные, при которых тренировки выполняются вплоть до 12 месяцев после оперативного лечения. Данные исследований свидетельствуют в пользу эффективности краткосрочных тренировок, особенно для раннего восстановления удержания мочи (в срок до 6 месяцев) [46-48]. Результаты долгосрочных тренировок неодно-

значны, ввиду слишком разнородных данных, а показатели удержания мочи у мужчин, получавших ТМТД схожи с результатами мужчин без неё (показатель НМ 57% в группе исследования, против 62% в контрольной группе) [49].

Еще одним активно обсуждаемым в литературе и имеющим немалую доказательную базу методом неинвазивного лечения, считается электростимуляция. Эффект электрической стимуляции (ЭС) обусловлен активацией двигательных волокон срамного нерва, что приводит к сокращению мышц тазового дна и поперечно-полосатой периретральной мускулатуры, поддерживая внутреннюю часть механизма закрытия сфинктера уретры [50]. Это особенно важно при лечении пациентов после РПЭ с преобладанием механизма стрессового недержания мочи, за счет стимуляции внутреннего сфинктера, укрепления мышц таза и повышения осведомленности пациента о сокращении этих мышц, аналогично БОС. ЭС может быть эффективна у мужчин с гиперактивностью детрузора или ургентным недержанием мочи, поскольку она может стимулировать афферентные волокна срамного нерва, уменьшая ощущения позывов и подавляя парасимпатическую активность, что приводит к уменьшению непроизвольных сокращений детрузора [50]. Параметры режима электрической стимуляции варьируются в зависимости от типа НМ. Параметры включают ширину и продолжительность импульса, интенсивность тока, частоту стимуляции, источник тока, форму импульса, продолжительность лечения и общее количество сеансов, а также соотношение расслабления и напряжения [51].

Существует два основных типа электрической стимуляции.

1. Анальная электростимуляция: любой тип используемый неинвазивный поверхностный анальный электрод, предназначенный для ЭС. Цель ЭС – облегчение сокращения периретральной поперечно-полосатой мышцы путем введения зонда в анальный канал [52].

2. Чрескожная электрическая стимуляция нервов – это стимуляция нервов низкой интенсивности при гиперактивности детрузора. Применяется посредством установки электродов на различные локализации, например крестцовый дерматом, дорсальный нерв полового члена, подколенное сухожилие и четырёхглавую мышцу, а также задние большеберцовые или промежностные нервы [50].

В различных исследованиях эффективности электростимуляции мышц тазового дна (МТД) для лечения НМ процедуры начинали не менее чем через 8 недель после РПЭ [8; 10; 16; 17].

В работе Nahon I., et al. 2021 г. исследовано применение электростимуляции в качестве дополнения к ТМТД после простатэктомии. Электростимуляция проводилась либо через поверхностные электроды, воздействуя на срамной нерв, что приводило к сокращению МТД, либо через анальный электрод.

В исследовании Soto González M. et al. 2020 г. пациенты были разделены на 2 группы. Пациентам исследуемой группы выполнялась ТМТД с БОС и электротерапия. Контрольная группа не получала специфического лечения. Участкам обеих групп были выданы подробные инструкции о тренировке мышц тазового дна, которые они выполняли в домашних условиях. В ходе исследования отмечена статистически значимая разница между группами через 3 месяца ($p < 0.001$) и 6 месяцев ($p < 0.001$). Через 3 месяца 64% пациентов в исследуемой группе восстановили функцию удержания мочи, в то время как в контрольной группе этот показатель составил 9.1% [16].

Недавние обзоры и метаанализы показали, что добавление электростимуляции может иметь небольшие преимущества, особенно у тех, кто не способен сокращать МТД [6; 7]. Несмотря на это, до сих пор ведется дискуссия об эффективности электростимуляции в отдалённый послеоперационный период (12 месяцев).

Экстракорпоральная магнитная стимуляция (ЭКМС) предполагает использование магнитного поля для стимуляции сокращения мышц тазового дна и корешков крестцовых нервов без дискомфорта, связанного с введением анального зонда [18; 19]. В исследовании Yokoуama T. и соавт. 2004 г., в исследуемой группе отмечалось достоверное снижение симптомов недержания мочи, особенно на ранних сроках после операции (через 1 и 2 мес), в сравнении с группой контроля (через 1 месяц после простатэктомии, $p=0.028$), через 6 мес достоверно значимых различий с группой сравнения не обнаружено. В исследовании Chang P. и соавт. 2015 г., отмечено уменьшение эпизодов недержания мочи на 36% (с 9.15 ± 4.38 до 5.85 ± 4.53 , $p=0.004$).

В литературе описан метод вибрационной стимуляции посредством устройства установленного на основание пениса, однако качество доказательств в этом исследовании стоит считать неубедительным ввиду малой выборки пациентов, более того у 5/30 мужчин возникли побочные эффекты в виде покраснения кожи полового члена, небольшая рана, неприятные ощущения, боль [53].

Считаем, что применение вибрационной терапии всего тела, экстракорпоральной магнитной стимуляции рациональнее всего начинать

на 3-ем этапе реабилитации, после доказанного, с помощью инструментальных и лабораторных методов, отсутствия локального рецидива опухоли, заживления п/о раны и восстановления локальной микроциркуляции и нервной регуляции ткани.

До этого мы описали основные методы реабилитации применяемые для лечения недержания мочи после РПЭ с имеющейся доказательной базой их эффективности. Однако, применить их всех на пациентах затруднительно, ввиду экономических, социальных и психологических факторов. Поэтому основной задачей на данном этапе развития проблемы НМ после РПЭ считаем разработку комплекса реабилитации, который бы давал высокий результат при минимизации затрат на его проведение с целью охвата как можно большего контингента пациентов страдающих НМ после РПЭ.

ТМТД с БОС.

Согласно результатам систематического Кокрейновского обзора число мужчин с симптомами НМ в исследуемой группе, получавшей ТМТД с БОС - через 12 месяцев после РПЭ составило 529 на 1000 пациентов в сравнении с контрольной группой, где активного лечения не проводилось, показатель составил 623 на 1000 (RR 0.85, GRADE – средний). Среди выборки всех мужчин (в т.ч. и без симптомов недержания мочи) после радикальной простатэктомии, получавшей ТМТД с БОС - через 12 месяцев после РПЭ составило 103 на 1000 пациентов в сравнении с контрольной группой, где активного лечения не проводилось, показатель составил 321 на 1000 (RR 0.32, GRADE – средний) [51].

Электрическая или экстракорпоральная магнитная стимуляция.

В исследуемой группе мужчин с симптомами НМ через 12 месяцев после РПЭ, число мужчин с НМ составило 16 на 1000 в сравнении с контрольной группой, где активного лечения не проводилось, показатель составил 63 на 1000 (RR 0.26, GRADE – средний) [51].

ТМТД и вибрационная терапия основания полового члена и пред- и послеоперационная ТМТД

Среди выборки всех мужчин (в т.ч. и без симптомов недержания мочи) после радикальной простатэктомии через 12 месяцев после РПЭ в исследуемой группе, где пациентам проводилась ТМТД, вибрационная терапия основания полового члена, пред- и послеоперационная ТМТД составило 71 на 1000 пациентов в сравнении с контрольной группой, где проводился один из перечисленных методов лечения, показатель составил 100 на 1000 (RR 1.4, GRADE – низкий) [51].

В системном обзоре Kai Yu и соавт. [54] был проведен поиск всей доступной литературы по

эффективности контроля мочеиспускания после РПЭ. Согласно этой рукописи, ТМТД + БОС + контроль специалиста продемонстрировали высокую эффективность в период от 1 до 6 месяцев для раннего восстановления недержания мочи, а применение электростимуляции продемонстрировало наивысшую эффективность в течении 3 месяцев после РПЭ для среднесрочного восстановления удержания мочи. Через 12 месяцев достоверной разницы в эффективности различных комбинаций методов, кроме электротерапии + ТМТД с БОС + контроль специалиста, не наблюдалось. Таким образом можно сделать вывод, электростимуляция, ТМТД с БОС оказывают лучший эффект в раннем и среднем послеоперационном периоде, а если они не эффективны, то ТМТД + БОС + рутинный уход + контроль специалиста + электротерапия не демонстрируют более высокую результативность при значительно больших экономических затратах. Другими словами, с точки зрения экономической эффективности, возможным наиболее эффективным комплексом консервативного лечения в раннем послеоперационном периоде (3 мес. после операции) является: ТМТД + БОС + регулярный уход + контроль специалиста + электростимуляция. Через 3 месяца комбинация ТМТД + обычный уход оказываются более экономически эффективным вариантом лечения недержания мочи.

В работе Абоян и др., 2018 г. [55] предложен комплекс реабилитации, который включал 4 линии. Первая линия проводилась через 15-30 дней после выписки из стационара. При отсутствии эффективности проводимых мероприятий через 2-3 месяца послеоперационного периода выполнялось комплексное уродинамическое исследование (КУДИ) позволяющее оценить функциональное состояние мочевого пузыря и сфинктера уретры, как возможных причин недержания. После выполнения КУДИ пациенту назначалась вторая линия терапии. При сохранении НМ к 9 месяцу послеоперационного периода пациенту назначается третья линия. Помимо вышеперечисленного перечисленного, в исследовании пациенте ежедневно выполняли специальные гимнастические упражнения по укреплению мышц тазового дна. Была рекомендована поведенческая терапия с целью нормализации массы тела, ограничение потребления кофеин-содержащих напитков, алкоголя, жидкости, острой, солёной пищи. При неэффективности проводимых мер в сроки 12-18 месяцев после повторного выполнения КУДИ авторы рукописи считали целесообразным прибегнуть к хирургическому лечению, такому как, имплантация искусственного сфинктера мочевого пузыря, слинговая уретропексия, парауретраль-

ные инъекции объёмообразующих материалов, БОТОХ-инъекции.

НМ после РПЭ возникает вследствие структурного и функционального нарушения сфинктера уретры. Это может включать повреждение как наружного сфинктера уретры, так и связанных с ним нервов, а также недостаточную длину функциональной уретры. Эти нарушения впоследствии вызывают изменения в анатомии и функции мочевого пузыря и его выходного отверстия. Следовательно, у некоторых пациентов может возникнуть недержание мочи, вызванное различными факторами, включая повреждение мышцы детрузора, продолжительности процедуры удаления и индивидуальные различия в физическом состоянии [10; 28-31].

После РПЭ целью является достижение полного удержания мочи, в т.ч. при повышении внутрибрюшного давления (чихание, кашель и др.). Оптимальным методом контроля достижения этих целей считается отсутствие необходимости использования прокладок [56]. Факторами, оказывающими влияние на НМ после РПЭ являются: выбор метода оперативного вмешательства, в частности симптомы НМ быстрее регрессируют при использовании нервосберегающих методик и робот-ассистированной простатэктомии [28], длительность катетеризации в п/о период [10; 29].

Разрозненные данные литературы свидетельствуют об отсутствии единого мнения относительно эффективного применения комбинации неинвазивных методов лечения НМ после РПЭ. Данные различных исследований свидетельствуют, что консервативные методы лечения и профилактики недержания мочи оказывают существенное влияние на улучшение симптомов недержания мочи в краткосрочной перспективе, но в долгосрочной перспективе статистически значимых различий обнаружено не было. Это не означает, что данный комплекс лечебных мероприятий недостаточно эффективен, напротив, это означает, что используя оптимальный метод реабилитации мы сможем превентивно сократить продолжительность осложнений, добиться улучшения качества жизни пациентов после операции, а также снизить стоимость лечения пациентов для медицинских учреждений. Например, с точки зрения экономической эффективности, стоимость ТМТД с БОС под контролем специалиста зачастую оказывают дороже чем электротерапия, имеющая определенную доказанную эффективность. Самостоятельная тренировка МТД и рутинный уход за пациентом оказывается наиболее экономически эффективной формой лечения. При тяжелом недержании мочи после РПЭ – ТМТД с БОС, электротерапия и контроль

специалиста эффективно ускоряют восстановление функции удержания мочи в первые 3 месяца после РПЭ [54].

Есть ряд исследований, свидетельствующих в пользу начала ТМТД в предоперационный период [9; 12; 36; 43-46]. Обусловлено это тем, что в предоперационный период легче освоить технику сокращений МТД, поскольку в п/о периоде их освоение может показаться затруднительным из-за мышечной слабости, сенсорных изменений, недержания мочи и хирургической боли [57]. С целью обеспечения нервно-мышечной адаптации рекомендовано начинать предоперационную ТМТД за 3-4 недели до операции.

Стоит отметить, что даже такой общепринятый метод реабилитации после РПЭ как ТМТД является объектом дискуссии. Есть исследования указывающие на то, что применение ТМТД не способствуют скорейшему восстановлению удержания мочи [30; 59]. Причина этого, вероятно кроется в том, что в различные исследования отличаются по режиму применения ТМТД, в некоторые из них включают БОС, некоторые рассматривались в комбинации с другими методиками, кроме того, в исследованиях варьировался метод оценки степени недержания мочи, что усложняет сравнение. Не смотря на это, исследований доказывающих эффективность ТМТД в восстановлении функции удержания мочи значительно больше прочих [10-17; 20; 55], более того, ТМТД не несет за собой вредных последствий, а потенциальная выгода нивелирует любые потенциальные риски и положительно сказывается на психологическом состоянии пациента [60].

Таким образом, удержание мочи доказано зависимо от эффективности включения МТД, которые поддерживают наружный сфинктер уретры [9; 11; 13; 32]. Осознанная тренировка этих мышц считается основной неинвазивной стратегией ведения пациентов после РП [48; 59; 66].

Традиционные упражнения для МТД предназначены для улучшения контроля мочеиспускания за счет увеличения силы, выносливости и координации мышц тазового дна и функциональной активации наружного сфинктера мочеиспускательного канала. Более того, предполагается, что постоянное выполнение ТУМТД вызывает гипертрофию периуретральных поперечно-полосатых мышц, приводящую к ригидности и укреплению мышц тазового дна и соединительных тканей, а также рефлекс торможения мышц детрузора. В совокупности ТУМТД способствуют улучшению способности к наружному сужению уретры и ослаблению активности детрузора, помогая в восстановлении мочеиспускательного канала после РП. ТУМТД обычно включают инструкции по

«приподниманию» тазового дна, чтобы остановить отток мочи [6].

Однако кокрейновский обзор по ведению пациентов после РП выявил малую или умеренную пользу традиционных ТМТД; однако ни одно из включенных исследований не включало тренировку окружающих мышц [49].

Оптимизация программ тренировки давала больший результат, относительно традиционных схем тренировки мышц тазового дна. Отмечалось повышение эффективности программы, включающей произвольное сокращение мышц тазового дна при одновременной тренировке окружающих его мышц (приводящих мышц бедра, ягодичных мышц, диафрагмы) [61].

Так было выявлено, что расслабление брюшной стенки во время сокращения мышц тазового дна вызывает только 25 % максимального произвольного сокращения данных мышц [62].

При электромиографии мышц тазового дна выявлено, что сила импульсов усиливается при сокращении мышц живота, а при сильном сокращении мышц брюшного пресса активность мышц тазового дна не отличалась от той, которая регистрировалась при максимальном изолированном усилии мышц тазового дна [63].

Важно отметить, что при разработке комплекса физических упражнений для укрепления мышц тазового дна необходимо учитывать вклад других мышц туловища в формировании мышечной патофизиологии стрессового недержания мочи и дальнейшем переучивании неоптимальной моторики [64].

Высокую эффективность в лечении недержания мочи демонстрирует электростимуляция. Зачастую в исследованиях электротерапия использовалась как дополнение к ТМТД [16; 17; 20], при этом улучшается тонус мышц и повышается эффективность ТМТД. Особенно эффективна электростимуляция для тех, кто не способен сокращать МТД [65; 66]. Тем не менее, данный метод не введен в стандарты реабилитации пациентов с НМ после РПЭ, ввиду разрозненных, недостаточных доказательств эффективности данного метода. Тем не менее, именно электротерапия, после ТМТД и БОС имеет наибольшую доказательную базу и хотя в отделённый послеоперационный период этот метод не демонстрирует значимых результатов, в ранний послеоперационный период этот метод способен снижать степень недержания мочи.

В литературе встречаются и другие методы физиотерапии пациентов после РП, которые демонстрируют эффективность, но еще не нашли широкого применения в лечении недержания мочи. К этим методам относится вибрационная терапия всего тела и основания пениса [15; 16],

экстракорпоральная магнитная стимуляция [18; 19; 55], акупунктура [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличение удельного веса рака предстательной железы в структуре онкологических заболеваний, и, как следствие, увеличение количества выполняемых простатэктомий с сопряженными осложнениями данного оперативного вмешательства, делает проблему недержания мочи все более актуальной. Наиболее частыми физиотерапевтическими методами, используемыми для реабилитации пациентов являются: 1– пред- и послеоперационная ТМТД в т.ч. с БОС; 2 – электрическая стимуляция (электрическая стимуляция нервов – промежность, электротерапия – анальная электростимуляция); 3– модификация образа жизни. В литературе встречаются и другие методы физиотерапии пациентов после РП, которые демонстрируют эффективность, но еще не нашли широкого применения в лечении недержания мочи. К этим методам относится вибрационная терапия всего тела, экстракорпоральная магнитная стимуляция, акупунктура.

Считаем целесообразным применение неинвазивных методик восстановительного лечения до 2 лет после РПЭ. Однако при тяжелом НМ или выраженном влиянии НМ на качество жизни пациента необходимо рассмотреть хирургические методы лечения через один год после РПЭ.

С точки зрения экономической эффективности, возможным и наиболее эффективным комплексом консервативного лечения в раннем послеоперационном периоде (3 месяца после операции) являются: ТМТД при одновременной тренировке окружающих его мышц (приводящих мышц бедра, ягодичных мышц, диафрагмы) + БОС + регулярный уход + контроль специалиста + электростимуляция. Через 3 месяца комбинация ТМТД + обычный уход за пациентом оказывается более экономически эффективным вариантом лечения недержания мочи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. The Global Cancer Observatory – All Rights Reserved, December; 2020. URL: <https://gco.iarc.fr/en>. (Accessed July 25, 2024).
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Шахзадовой А. О. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2024.

3. D'Ancona C., Haylen B., Oelke M., et al. The International Continence Society (ICS) report on the terminology for adult male lower urinary tract and pelvic floor symptoms and dysfunction. *Neurourol Urodyn.* 2019;38(2):433-477. doi:10.1002/nau.23897
4. Steiner M. S. The puboprostatic ligament and the male urethral suspensory mechanism: an anatomic study. *Urology.* 1994;44(4):530-534. doi:10.1016/s0090-4295(94)80052-9.
5. Rahnama'i M. S., Marcelissen T., Geavlete B., et al. Current Management of Post-radical Prostatectomy Urinary Incontinence. *Front Surg.* 2021;8:647656. doi:10.3389/fsurg.2021.647656.
6. Nahon I. Physiotherapy management of incontinence in men. *J Physiother.* 2021;67(2):87-94. doi:10.1016/j.jphys.2021.02.010.
7. Ficarra V., Novara G., Rosen R. C., et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012;62(3):405-417. doi:10.1016/j.eururo.2012.05.045.
8. Демидко Ю. Л. и др. Восстановление удержания мочи после радикальной простатэктомии с применением тренировки мышц таза. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2015;10(3(57)):114-117.
9. Centemero A., Rigatti L., Giraudo D., et al. Preoperative pelvic floor muscle exercise for early continence after radical prostatectomy: a randomised controlled study. *Eur Urol.* 2010;57(6):1039-1043. doi:10.1016/j.eururo.2010.02.028.
10. Tilki D., Preisser F., Karakiewicz P., et al. The impact of time to catheter removal on short-, intermediate- and long-term urinary continence after radical prostatectomy. *World J Urol.* 2018;36(8):1247-1253. doi:10.1007/s00345-018-2274-y.
11. Aydın Sayılan A., Özbaş A. The Effect of Pelvic Floor Muscle Training On Incontinence Problems After Radical Prostatectomy. *Am J Mens Health.* 2018;12(4):1007-1015. doi:10.1177/1557988318757242.
12. Gezginci E., Goktas S., Ata A.. Effect of perioperative pelvic floor muscle training program on incontinence and quality of life after radical prostatectomy: A randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2023;37(4):534-544. doi:10.1177/02692155221134477.
13. Milios J. E., Ackland T. R., Green D. J. Pelvic floor muscle training in radical prostatectomy: a randomized controlled trial of the impacts on pelvic floor muscle function and urinary incontinence. *BMC Urol.* 2019;19(1):116. doi:10.1186/s12894-019-0546-5.
14. Strojek K., Weber-Rajek M., Strączyńska A., et al. Randomized-Controlled Trial Examining the Effect of Pelvic Floor Muscle Training in the Treatment of Stress Urinary Incontinence in Men after a Laparoscopic Radical Prostatectomy Pilot Study. *J Clin Med.* 2021;10(13):2946. doi:10.3390/jcm10132946.
15. Tantawy S. A., Elgohary H. M. I., Abdelbasset W. K., et al. Effect of 4 weeks of whole-body vibration training in treating stress urinary incontinence after prostate cancer surgery: a randomised controlled trial. *Physiotherapy.* 2019;105(3):338-345. doi:10.1016/j.physio.2018.07.013.
16. Soto González M., Da Cuña Carrera I., Gutiérrez Nieto M., et al. Early 3-month treatment with comprehensive physical therapy program restores continence in urinary incontinence patients after radical prostatectomy: A randomized controlled trial. *Neurourol Urodyn.* 2020;39(5):1529-1537. doi:10.1002/nau.24389.
17. Pané-Aleman R., Ramírez-García I., Carralero-Martínez A., et al. Efficacy of transcutaneous perineal electrostimulation versus intracavitary anal electrostimulation in the treatment of urinary incontinence after a radical prostatectomy: randomized controlled trial study protocol. *BMC Urol.* 2021;21(1):12. doi:10.1186/s12894-020-00718-y.
18. Yokoyama T., Nishiguchi J., Watanabe T., et al. Comparative study of effects of extracorporeal magnetic innervation versus electrical stimulation for urinary incontinence after radical prostatectomy. *Urology.* 2004;63(2):264-267. doi:10.1016/j.urology.2003.09.024.
19. Chang P. C., et al. Extracorporeal magnetic innervation increases functional bladder capacity and quality of life in patients with urinary incontinence after robotic-assisted radical prostatectomy. *Urological Science.* 2015;26(4):250-253.
20. Bernardes M. F., Mata L.R., Azevedo C., et al. Effectiveness of systemic acupuncture in the control of urinary incontinence following radical prostatectomy: a randomized clinical trial. *Rev Esc Enferm USP.* 2022;56:e20220135. doi:10.1590/1980-220X-REEUSP-2022-0135en.
21. Попов С. В. и др. Результаты радикальной простатэктомии при лечении местно-распространенного рака предстательной железы: клинические наблюдения. *Онкоурология.* 2022;(4):42-55.
22. Lu-Yao G. L., Albertsen P. C., Moore D. F., et al. Fifteen-year Outcomes Following Conservative Management Among Men Aged 65 Years or Older with Localized Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2015;68(5):805-811. doi:10.1016/j.eururo.2015.03.021.
23. Ficarra V., Novara G., Rosen R. C., et al. Systematic review and meta-analysis of

studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012;62(3):405-417. doi:10.1016/j.eururo.2012.05.045.

24. Gacci M., De Nunzio C., Sakalis V., et al. Latest Evidence on Post-Prostatectomy Urinary Incontinence. *J Clin Med.* 2023;12(3):1190. doi:10.3390/jcm12031190.

25. Zorn K. C., Gofrit O. N., Orvieto M. A. Robotic-assisted laparoscopic prostatectomy: functional and pathologic outcomes with interfascial nerve preservation. *Eur Urol.* 2007;51(3):755-763. doi:10.1016/j.eururo.2006.10.019.

26. Patel V. R., Thaly R., Shah K. Robotic radical prostatectomy: outcomes of 500 cases. *BJU Int.* 2007;99(5):1109-1112. doi:10.1111/j.1464-410X.2007.06762.x.

27. Sacco E., Prayer-Galetti T., Pinto F., et al. Urinary incontinence after radical prostatectomy: incidence by definition, risk factors and temporal trend in a large series with a long-term follow-up. *BJU Int.* 2006;97(6):1234-1241. doi:10.1111/j.1464-410X.2006.06185.x.

28. Schifano N., Capogrosso P., Tutolo M., et al. How to Prevent and Manage Post-Prostatectomy Incontinence: A Review. *World J Mens Health.* 2021;39(4):581-597. doi:10.5534/wjmh.200114.

29. Palisaar J. R., Roghmann F., Brock M., et al. Predictors of short-term recovery of urinary continence after radical prostatectomy. *World J Urol.* 2015;33(6):771-779. doi:10.1007/s00345-014-1340-3.

30. Moore K., Allen M., Voaklander D. C. Pad tests and self-reports of continence in men awaiting radical prostatectomy: establishing baseline norms for males. *Neurourol Urodyn.* 2004;23(7):623-626. doi:10.1002/nau.20067.

31. Arcila-Ruiz M., Brucker B. M. The Role of Urodynamics in Post-Prostatectomy Incontinence. *Curr Urol Rep.* 2018;19(3):21. doi:10.1007/s11934-018-0770-7.

32. Goode P. S., Burgio K. L., Johnson T. M. 2nd, et al. Behavioral therapy with or without biofeedback and pelvic floor electrical stimulation for persistent postprostatectomy incontinence: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2011;305(2):151-159. doi:10.1001/jama.2010.1972.

33. Breyer B. N., Kim S. K., Kirkby E., et al. Updates to Incontinence After Prostate Treatment: AUA/GURS/SUFU Guideline (2024). *J Urol.* 2024;212(4):531-538. doi:10.1097/JU.0000000000004088.

34. Overgård M., Angelsen A., Lydersen S., et al. Does physiotherapist-guided pelvic floor muscle training reduce urinary incontinence after radical prostatectomy? A randomised controlled trial. *Eur Urol.* 2008;54(2):438-448. doi:10.1016/j.eururo.2008.04.021.

35. Baumann F. T., Reimer N., Gockeln T., et al. Supervised pelvic floor muscle exercise is more effective than unsupervised pelvic floor muscle exercise at improving urinary incontinence in prostate cancer patients following radical prostatectomy - a systematic review and meta-analysis. *Disabil Rehabil.* 2022;44(19):5374-5385. doi:10.1080/09638288.2021.1937717.

36. Hall L. M., Neumann P., Hodges P. W. Do features of randomized controlled trials of pelvic floor muscle training for postprostatectomy urinary incontinence differentiate successful from unsuccessful patient outcomes? A systematic review with a series of meta-analyses. *Neurourol Urodyn.* 2020;39(2):533-546. doi:10.1002/nau.24291.

37. Park J. J., Kwon A., Noh T. I., et al. Efficacy of pelvic floor muscle exercise or therapy with or without duloxetine: a systematic review and network Meta-analysis. *Aging Male.* 2022;25(1):145-155. doi:10.1080/13685538.2022.2069238.

38. Rangganata E., Rahardjo H. E. The Effect of Preoperative Pelvic Floor Muscle Training on Incontinence Problems after Radical Prostatectomy: A Meta-Analysis. *Urol J.* 2021;18(4):380-388. doi:10.22037/uj.v18i.6481.

39. Sciarra A., Viscuso P., Arditi A., et al. A biofeedback-guided programme or pelvic floor muscle electric stimulation can improve early recovery of urinary continence after radical prostatectomy: A meta-analysis and systematic review. *Int J Clin Pract.* 2021;75(10):e14208. doi:10.1111/ijcp.14208.

40. Gacci M., Sakalis V. I., Karavitakis M., et al. European Association of Urology Guidelines on Male Urinary Incontinence. *Eur Urol.* 2022;82(4):387-398. doi:10.1016/j.eururo.2022.05.012.

41. Клинические рекомендации. Недержание мочи. М.: Издательство Перо; 2021.

42. Patel M. I., Yao J., Hirschhorn A. D., et al. Preoperative pelvic floor physiotherapy improves continence after radical retropubic prostatectomy. *Int J Urol.* 2013;20(10):986-992. doi:10.1111/iju.12099.

43. Bales G. T., Gerber G. S., Minor T. X., et al. Effect of preoperative biofeedback/pelvic floor training on continence in men undergoing radical prostatectomy. *Urology.* 2000;56(4):627-630. doi:10.1016/s0090-4295(00)00687-7.

44. Geraerts I., Van Poppel H., Devoogdt N., et al. Pelvic floor muscle training for erectile dysfunction and climacturia 1 year after nerve sparing radical prostatectomy: a randomized controlled trial. *Int J Impot Res.* 2016;28(1):9-13. doi:10.1038/ijir.2015.24.

45. Parekh A. R., Feng M. I., Kirages D., et al. The role of pelvic floor exercises on post-prostatectomy incontinence. *J Urol.* 2003;170(1):130-133. doi:10.1097/01.ju.0000072900.82131.6f.

46. Tienforti D., Sacco E., Marangi F., et al. Efficacy of an assisted low-intensity programme of perioperative pelvic floor muscle training in improving the recovery of continence after radical prostatectomy: a randomized controlled trial. *BJU Int.* 2012;110(7):1004-1010. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.10948.x.
47. Mariotti G., Sciarra A., Gentilucci A., et al. Early recovery of urinary continence after radical prostatectomy using early pelvic floor electrical stimulation and biofeedback associated treatment. *J Urol.* 2009;181(4):1788-1793. doi:10.1016/j.juro.2008.11.104.
48. Anderson C. A., Omar M. I., Campbell S. E., et al. Conservative management for postprostatectomy urinary incontinence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;1(1):CD001843. doi:10.1002/14651858.CD001843.pub5.
49. Berghmans B., Hendriks E., Bernards A. Electrical stimulation with non-implanted electrodes for urinary incontinence in men. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(6):CD001202. doi:10.1002/14651858.CD001202.pub5.
50. Anderson C. A., Omar M. I., Campbell S. E. Conservative management for postprostatectomy urinary incontinence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;1(1):CD001843. doi:10.1002/14651858.CD001843.pub5.
51. Jabs C. F., Stanton S. L. Urge incontinence and detrusor instability. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2001;12(1):58-68. doi:10.1007/s001920170096.
52. Fode M., Borre M., Ohl D. A. Penile vibratory stimulation in the recovery of urinary continence and erectile function after nerve-sparing radical prostatectomy: a randomized, controlled trial. *BJU Int.* 2014;114(1):111-117. doi:10.1111/bju.12501.
53. Yu K., Bu F., Jian T., et al. Urinary incontinence rehabilitation of after radical prostatectomy: a systematic review and network meta-analysis. *Front Oncol.* 2024;13:1307434. doi:10.3389/fonc.2023.1307434.
54. Абоян И. А. и др. Оптимизация функциональных результатов радикальной простатэктомии. Программы реабилитации пациентов. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2018;(3):20-27.
55. Moretti T. B., Magna L. A., Reis L. O. Continence criteria of 193 618 patients after open, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy. *BJU Int.* 2024;134(1):13-21. doi:10.1111/bju.16180.
56. Manassero F., Traversi C., Ales V., et al. Contribution of early intensive prolonged pelvic floor exercises on urinary continence recovery after bladder neck-sparing radical prostatectomy: results of a prospective controlled randomized trial. *Neurourol Urodyn.* 2007;26(7):985-989. doi:10.1002/nau.20442.
57. Moore K. N., Valiquette L., Chetner M. P. Return to continence after radical retropubic prostatectomy: a randomized trial of verbal and written instructions versus therapist-directed pelvic floor muscle therapy. *Urology.* 2008;72(6):1280-1286. doi:10.1016/j.urology.2007.12.034.
58. Wille S., Sobottka A., Heidenreich A., et al. Pelvic floor exercises, electrical stimulation and biofeedback after radical prostatectomy: results of a prospective randomized trial. *J Urol.* 2003;170(2Pt1):490-493. doi:10.1097/01.ju.0000076141.33973.75.
59. Geraerts I., Van Poppel H., Devoogdt N. Et al. Pelvic floor muscle training for erectile dysfunction and climacturia 1 year after nerve sparing radical prostatectomy: a randomized controlled trial. *Int J Impot Res.* 2016;28(1):9-13. doi:10.1038/ijir.2015.24.
60. Madill S. J., McLean L. Quantification of abdominal and pelvic floor muscle synergies in response to voluntary pelvic floor muscle contractions. *J Electromyogr Kinesiol.* 2008;18(6):955-964. doi:10.1016/j.jelekin.2007.05.001.
61. Neumann P., Gill V. Pelvic floor and abdominal muscle interaction: EMG activity and intra-abdominal pressure. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2002;13(2):125-132. doi:10.1007/s001920200027.
62. Sapsford R. R., Hodges P. W. Contraction of the pelvic floor muscles during abdominal maneuvers. *Arch Phys Med Rehabil.* 2001;82(8):1081-1088. doi:10.1053/apmr.2001.24297.
63. Sapsford R. Rehabilitation of pelvic floor muscles utilizing trunk stabilization. *Man Ther.* 2004;9(1):3-12. doi:10.1016/s1356-689x(03)00131-0.
64. Carvalho M. R., Silva F., Silveira I. A. Alternative therapies for early recovery of post-prostatectomy urinary continence: systematic review. *Enferm Glob.* 2018;17(50):542-84.
65. Kannan P., Winsor S. J., Fung B., et al. Effectiveness of Pelvic Floor Muscle Training Alone and in Combination With Biofeedback, Electrical Stimulation, or Both Compared to Control for Urinary Incontinence in Men Following Prostatectomy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Phys Ther.* 2018;98(11):932-945. doi:10.1093/ptj/pzy101.

REFERENCES

1. The Global Cancer Observatory – All Rights Reserved, December; 2020. URL: <https://gco.iarc.fr/en>. (Accessed July 25, 2024).
2. The state of oncologic aid to the Russian population in 2023. Edited by A. D. Kaprin, V. V.

- Starinsky, A. O. Shakhzadova. D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Moscow: P.A. Herzen MNIOI - a branch of FGBU "NMRC Radiology" of the Ministry of Health of Russia; 2024.
3. D'Ancona C., Haylen B., Oelke M., et al. The International Continence Society (ICS) report on the terminology for adult male lower urinary tract and pelvic floor symptoms and dysfunction. *Neurourol Urodyn.* 2019;38(2):433-477. doi:10.1002/nau.23897
 4. Steiner M. S. The puboprostatic ligament and the male urethral suspensory mechanism: an anatomic study. *Urology.* 1994;44(4):530-534. doi:10.1016/s0090-4295(94)80052-9.
 5. Rahnama'i M. S., Marcelissen T., Geavlete B., et al. Current Management of Post-radical Prostatectomy Urinary Incontinence. *Front Surg.* 2021;8:647656. doi:10.3389/fsurg.2021.647656.
 6. Nahon I. Physiotherapy management of incontinence in men. *J Physiother.* 2021;67(2):87-94. doi:10.1016/j.jphys.2021.02.010.
 7. Ficarra V., Novara G., Rosen R. C., et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012;62(3):405-417. doi:10.1016/j.eururo.2012.05.045
 8. Demidko Y. L., et al. Restoration of urinary retention after radical prostatectomy with the use of pelvic muscle training. *Medical Bulletin of Bashkortostan.* 2015;10(3 (57)):114-117.
 9. Centemero A., Rigatti L., Giraudo D., et al. Preoperative pelvic floor muscle exercise for early continence after radical prostatectomy: a randomised controlled study. *Eur Urol.* 2010;57(6):1039-1043. doi:10.1016/j.eururo.2010.02.028.
 10. Tilki D., Preisser F., Karakiewicz P., et al. The impact of time to catheter removal on short-, intermediate- and long-term urinary continence after radical prostatectomy. *World J Urol.* 2018;36(8):1247-1253. doi:10.1007/s00345-018-2274-y.
 11. Aydın Sayılan A., Özbaş A. The Effect of Pelvic Floor Muscle Training On Incontinence Problems After Radical Prostatectomy. *Am J Mens Health.* 2018;12(4):1007-1015. doi:10.1177/1557988318757242.
 12. Gezginci E., Goktas S., Ata A.. Effect of perioperative pelvic floor muscle training program on incontinence and quality of life after radical prostatectomy: A randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2023;37(4):534-544. doi:10.1177/02692155221134477.
 13. Milios J. E., Ackland T. R., Green D. J. Pelvic floor muscle training in radical prostatectomy: a randomized controlled trial of the impacts on pelvic floor muscle function and urinary incontinence. *BMC Urol.* 2019;19(1):116. doi:10.1186/s12894-019-0546-5.
 14. Strojek K., Weber-Rajek M., Strączyńska A., et al. Randomized-Controlled Trial Examining the Effect of Pelvic Floor Muscle Training in the Treatment of Stress Urinary Incontinence in Men after a Laparoscopic Radical Prostatectomy Pilot Study. *J Clin Med.* 2021;10(13):2946. doi:10.3390/jcm10132946.
 15. Tantawy S. A., Elgohary H. M. I., Abdelbasset W. K., et al. Effect of 4 weeks of whole-body vibration training in treating stress urinary incontinence after prostate cancer surgery: a randomised controlled trial. *Physiotherapy.* 2019;105(3):338-345. doi:10.1016/j.physio.2018.07.013.
 16. Soto González M., Da Cuña Carrera I., Gutiérrez Nieto M., et al. Early 3-month treatment with comprehensive physical therapy program restores continence in urinary incontinence patients after radical prostatectomy: A randomized controlled trial. *Neurourol Urodyn.* 2020;39(5):1529-1537. doi:10.1002/nau.24389.
 17. Pané-Aleman R., Ramírez-García I., Carralero-Martínez A., et al. Efficacy of transcutaneous perineal electrostimulation versus intracavitary anal electrostimulation in the treatment of urinary incontinence after a radical prostatectomy: randomized controlled trial study protocol. *BMC Urol.* 2021;21(1):12. doi:10.1186/s12894-020-00718-y.
 18. Yokoyama T., Nishiguchi J., Watanabe T., et al. Comparative study of effects of extracorporeal magnetic innervation versus electrical stimulation for urinary incontinence after radical prostatectomy. *Urology.* 2004;63(2):264-267. doi:10.1016/j.urology.2003.09.024.
 19. Chang P. C. et al. Extracorporeal magnetic innervation increases functional bladder capacity and quality of life in patients with urinary incontinence after robotic-assisted radical prostatectomy. *Urological Science.* 2015;26(4):250-253.
 20. Bernardes M. F., Mata L.R., Azevedo C., et al. Effectiveness of systemic acupuncture in the control of urinary incontinence following radical prostatectomy: a randomized clinical trial. *Rev Esc Enferm USP.* 2022;56:e20220135. doi:10.1590/1980-220X-REEUSP-2022-0135en.
 21. Popov S. V. et al. Results of radical prostatectomy in the treatment of locally advanced prostate cancer: clinical observations. *Oncourology.* 2022;(4):42-55.
 22. Lu-Yao G. L., Albertsen P. C., Moore D. F., et al. Fifteen-year Outcomes Following Conservative Management Among Men Aged 65 Years or Older with Localized Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2015;68(5):805-811. doi:10.1016/j.eururo.2015.03.021.

23. Ficarra V., Novara G., Rosen R. C., et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012;62(3):405-417. doi:10.1016/j.eururo.2012.05.045.
24. Gacci M., De Nunzio C., Sakalis V., et al. Latest Evidence on Post-Prostatectomy Urinary Incontinence. *J Clin Med.* 2023;12(3):1190. doi:10.3390/jcm12031190.
25. Zorn K. C., Gofrit O. N., Orvieto M. A. Robotic-assisted laparoscopic prostatectomy: functional and pathologic outcomes with interfascial nerve preservation. *Eur Urol.* 2007;51(3):755-763. doi:10.1016/j.eururo.2006.10.019.
26. Patel V. R., Thaly R., Shah K. Robotic radical prostatectomy: outcomes of 500 cases. *BJU Int.* 2007;99(5):1109-1112. doi:10.1111/j.1464-410X.2007.06762.x.
27. Sacco E., Prayer-Galetti T., Pinto F., et al. Urinary incontinence after radical prostatectomy: incidence by definition, risk factors and temporal trend in a large series with a long-term follow-up. *BJU Int.* 2006;97(6):1234-1241. doi:10.1111/j.1464-410X.2006.06185.x.
28. Schifano N., Capogrosso P., Tutolo M., et al. How to Prevent and Manage Post-Prostatectomy Incontinence: A Review. *World J Mens Health.* 2021;39(4):581-597. doi:10.5534/wjmh.200114.
29. Palisaar J. R., Roghmann F., Brock M., et al. Predictors of short-term recovery of urinary continence after radical prostatectomy. *World J Urol.* 2015;33(6):771-779. doi:10.1007/s00345-014-1340-3.
30. Moore K., Allen M., Voaklander D. C. Pad tests and self-reports of continence in men awaiting radical prostatectomy: establishing baseline norms for males. *Neurourol Urodyn.* 2004;23(7):623-626. doi:10.1002/nau.20067.
31. Arcila-Ruiz M., Brucker B. M. The Role of Urodynamics in Post-Prostatectomy Incontinence. *Curr Urol Rep.* 2018;19(3):21. Published 2018 Feb 26. doi:10.1007/s11934-018-0770-7.
32. Goode P. S., Burgio K. L., Johnson T. M. 2nd, et al. Behavioral therapy with or without biofeedback and pelvic floor electrical stimulation for persistent postprostatectomy incontinence: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2011;305(2):151-159. doi:10.1001/jama.2010.1972.
33. Breyer B. N., Kim S. K., Kirkby E., et al. Updates to Incontinence After Prostate Treatment: AUA/GURS/SUFU Guideline (2024). *J Urol.* 2024;212(4):531-538. doi:10.1097/JU.0000000000004088.
34. Overgård M., Angelsen A., Lydersen S., et al. Does physiotherapist-guided pelvic floor muscle training reduce urinary incontinence after radical prostatectomy? A randomised controlled trial. *Eur Urol.* 2008;54(2):438-448. doi:10.1016/j.eururo.2008.04.021.
35. Baumann F. T., Reimer N., Gockeln T., et al. Supervised pelvic floor muscle exercise is more effective than unsupervised pelvic floor muscle exercise at improving urinary incontinence in prostate cancer patients following radical prostatectomy - a systematic review and meta-analysis. *Disabil Rehabil.* 2022;44(19):5374-5385. doi:10.1080/09638288.2021.1937717.
36. Hall L. M., Neumann P., Hodges P. W. Do features of randomized controlled trials of pelvic floor muscle training for postprostatectomy urinary incontinence differentiate successful from unsuccessful patient outcomes? A systematic review with a series of meta-analyses. *Neurourol Urodyn.* 2020;39(2):533-546. doi:10.1002/nau.24291.
37. Park J. J., Kwon A., Noh T. I., et al. Efficacy of pelvic floor muscle exercise or therapy with or without duloxetine: a systematic review and network Meta-analysis. *Aging Male.* 2022;25(1):145-155. doi:10.1080/13685538.2022.2069238.
38. Ranganata E., Rahardjo H. E. The Effect of Preoperative Pelvic Floor Muscle Training on Incontinence Problems after Radical Prostatectomy: A Meta-Analysis. *Urol J.* 2021;18(4):380-388. doi:10.22037/uj.v18i.6481.
39. Sciarra A., Viscuso P., Arditi A., et al. A biofeedback-guided programme or pelvic floor muscle electric stimulation can improve early recovery of urinary continence after radical prostatectomy: A meta-analysis and systematic review. *Int J Clin Pract.* 2021;75(10):e14208. doi:10.1111/ijcp.14208.
40. Gacci M., Sakalis V. I., Karavitakis M., et al. European Association of Urology Guidelines on Male Urinary Incontinence. *Eur Urol.* 2022;82(4):387-398. doi:10.1016/j.eururo.2022.05.012.
41. Clinical guidelines. Urinary incontinence. Moscow: Pero Publishing House; 2021.
42. Patel M. I., Yao J., Hirschhorn A. D., et al. Preoperative pelvic floor physiotherapy improves continence after radical retropubic prostatectomy. *Int J Urol.* 2013;20(10):986-992. doi:10.1111/iju.12099.
43. Bales G. T., Gerber G. S., Minor T. X., et al. Effect of preoperative biofeedback/pelvic floor training on continence in men undergoing radical prostatectomy. *Urology.* 2000;56(4):627-630. doi:10.1016/s0090-4295(00)00687-7.
44. Geraerts I., Van Poppel H., Devoogdt N., et al. Pelvic floor muscle training for erectile dysfunction and climacturia 1 year after nerve sparing radical prostatectomy: a randomized controlled trial. *Int J Impot Res.* 2016;28(1):9-13. doi:10.1038/ijir.2015.24.
45. Parekh A. R., Feng M. I., Kirages D, et al. The role of pelvic floor exercises on post-prostatectomy

- incontinence. *J Urol*. 2003;170(1):130-133. doi:10.1097/01.ju.0000072900.82131.6f.
46. Tienforti D., Sacco E., Marangi F., et al. Efficacy of an assisted low-intensity programme of perioperative pelvic floor muscle training in improving the recovery of continence after radical prostatectomy: a randomized controlled trial. *BJU Int*. 2012;110(7):1004-1010. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.10948.x.
47. Mariotti G., Sciarra A., Gentilucci A., et al. Early recovery of urinary continence after radical prostatectomy using early pelvic floor electrical stimulation and biofeedback associated treatment. *J Urol*. 2009;181(4):1788-1793. doi:10.1016/j.juro.2008.11.104.
48. Anderson C. A., Omar M. I., Campbell S. E., et al. Conservative management for postprostatectomy urinary incontinence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1(1):CD001843. doi:10.1002/14651858.CD001843.pub5.
49. Berghmans B., Hendriks E., Bernards A. Electrical stimulation with non-implanted electrodes for urinary incontinence in men. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(6):CD001202. doi:10.1002/14651858.CD001202.pub5.
50. Anderson C. A., Omar M. I., Campbell S. E. Conservative management for postprostatectomy urinary incontinence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1(1):CD001843. doi:10.1002/14651858.CD001843.pub5.
51. Jabs C. F., Stanton S. L. Urge incontinence and detrusor instability. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2001;12(1):58-68. doi:10.1007/s001920170096.
52. Fode M., Borre M., Ohl D. A. Penile vibratory stimulation in the recovery of urinary continence and erectile function after nerve-sparing radical prostatectomy: a randomized, controlled trial. *BJU Int*. 2014;114(1):111-117. doi:10.1111/bju.12501.
53. Yu K., Bu F., Jian T., et al. Urinary incontinence rehabilitation of after radical prostatectomy: a systematic review and network meta-analysis. *Front Oncol*. 2024;13:1307434. doi:10.3389/fonc.2023.1307434.
54. Aboyan I. A., Orlov Y. N., Pakus S. M., et al. Optimization of functional outcomes of radical prostatectomy. Patient rehabilitation programs. *Experimental and Clinical Urology*. 2018;(3):20-27. (In Russ.).
55. Moretti T. B., Magna L. A., Reis L. O. Continence criteria of 193 618 patients after open, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy. *BJU Int*. 2024;134(1):13-21. doi:10.1111/bju.16180.
56. Manassero F., Traversi C., Ales V., et al. Contribution of early intensive prolonged pelvic floor exercises on urinary continence recovery after bladder neck-sparing radical prostatectomy: results of a prospective controlled randomized trial. *Neurourol Urodyn*. 2007;26(7):985-989. doi:10.1002/nau.20442.
57. Moore K. N., Valiquette L., Chetner M. P. Return to continence after radical retropubic prostatectomy: a randomized trial of verbal and written instructions versus therapist-directed pelvic floor muscle therapy. *Urology*. 2008;72(6):1280-1286. doi:10.1016/j.urology.2007.12.034.
58. Wille S., Sobottka A., Heidenreich A., et al. Pelvic floor exercises, electrical stimulation and biofeedback after radical prostatectomy: results of a prospective randomized trial. *J Urol*. 2003;170(2Pt1):490-493. doi:10.1097/01.ju.0000076141.33973.75.
59. Geraerts I., Van Poppel H., Devoogdt N. Et al. Pelvic floor muscle training for erectile dysfunction and climacturia 1 year after nerve sparing radical prostatectomy: a randomized controlled trial. *Int J Impot Res*. 2016;28(1):9-13. doi:10.1038/ijir.2015.24.
60. Madill S. J., McLean L. Quantification of abdominal and pelvic floor muscle synergies in response to voluntary pelvic floor muscle contractions. *J Electromyogr Kinesiol*. 2008;18(6):955-964. doi:10.1016/j.jelekin.2007.05.001.
61. Neumann P., Gill V. Pelvic floor and abdominal muscle interaction: EMG activity and intra-abdominal pressure. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2002;13(2):125-132. doi:10.1007/s001920200027.
62. Sapsford R. R., Hodges P. W. Contraction of the pelvic floor muscles during abdominal maneuvers. *Arch Phys Med Rehabil*. 2001;82(8):1081-1088. doi:10.1053/apmr.2001.24297.
63. Sapsford R. Rehabilitation of pelvic floor muscles utilizing trunk stabilization. *Man Ther*. 2004;9(1):3-12. doi:10.1016/s1356-689x(03)00131-0.
64. Carvalho M. R., Silva F., Silveira I. A. Alternative therapies for early recovery of post-prostatectomy urinary continence: systematic review. *Enferm Glob*. 2018;17(50):542-84.
65. Kannan P., Winsor S. J., Fung B., et al. Effectiveness of Pelvic Floor Muscle Training Alone and in Combination With Biofeedback, Electrical Stimulation, or Both Compared to Control for Urinary Incontinence in Men Following Prostatectomy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Phys Ther*. 2018;98(11):932-945. doi:10.1093/ptj/pzy101.

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА: КОМПЛЕКСНЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОФИЗИОЛОГИЮ, ДИАГНОСТИКУ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ

Шевандова А. А.^{1,2}, Аметова Л. О.³, Сорокина Л. Е.^{1,4}, Меджитов А. Л.³, Бычков М. Э.³,

Фомочкина И. И.³

¹Центральная научно-исследовательская лаборатория Инжинирингового центра «Генетические и клеточные биотехнологии» Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

²Лаборатория аналитических исследований, инновационных и ресурсосберегающих технологий ФГБУН «Всероссийский национальный научно-исследовательский институт виноградарства и виноделия «Магарач «РАН»», 298600, ул. Кирова, 31, Ялта, Россия

³Кафедра базисной и клинической фармакологии Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского» 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Российская Федерация

⁴Лаборатория цитологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, ул. Академика Опарина, 4, Москва, Россия

Для корреспонденции: Шевандова Алина Алексеевна, младший научный сотрудник Инжинирингового Центра «Генетические и клеточные биотехнологии» Центральной научно-исследовательской лаборатории, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: shevandova_a_a@mail.ru

For correspondence: Alina A. Shevandova, Junior Researcher, Central Research Laboratory, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: shevandova_a_a@mail.ru

Information about authors:

Shevandova A. A., <https://orcid.org/0000-0002-9448-6034>

Ametova L. O., <https://orcid.org/0000-0003-1496-4954>

Sorokina L. E., <https://orcid.org/0000-0002-1862-6816>

Medzhitov A. L., <https://orcid.org/0009-0002-5380-0696>

Bychkov M. E., <https://orcid.org/0009-0008-1854-0917>

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

РЕЗЮМЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) и метаболический синдром (МС) представляют собой глобальную проблему здравоохранения, характеризующуюся высокой распространенностью и неблагоприятным прогнозом для пациентов. Взаимосвязь между ХБП и МС выходит за рамки простой коморбидности, являясь сложным патофизиологическим феноменом. Взаимодействие различных механизмов, таких как инсулинорезистентность, низкоинтенсивное хроническое воспаление, эндотелиальная дисфункция, дисбаланс ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и окислительный стресс, усугубляет течение ХБП, ускоряя её прогрессирование и увеличивая риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, являющихся основной причиной смертности у этой группы пациентов. Стандартная терапия ХБП, включающая ингибиторы РААС, часто не полностью контролирует эти сложные патофизиологические процессы, поэтому поиск новых терапевтических стратегий, дополняющих существующие подходы лечения, представляет собой актуальную задачу. В последние годы возрос интерес к применению полифенольных концентратов – экстрактов из растительного сырья, богатого биологически активными соединениями, такими как флавоноиды, антоцианы и другие. Многочисленные *in vitro* и *in vivo* исследования демонстрируют их потенциал в модуляции ключевых патофизиологических механизмов, характерных для ХБП и МС. Полифенолы проявляют противовоспалительное, антиоксидантное, ангиопротекторное действие, а также способны улучшать чувствительность клеток к инсулину. Кроме этого, внимание исследователей привлекают сахараснижающие препараты, из группы ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4), ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2) и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), которые, помимо гликемического контроля, также проявляют нефропротекторные свойства, уменьшая воспаление и улучшая эндотелиальную функцию. Комбинация ингибиторов РААС и сахароснижающих препаратов представляет собой перспективный подход к лечению пациентов с ХБП и МС. Таким образом, целью данного обзора является изучение механизмов, лежащих в основе развития ХБП, ассоциированной с МС, а также поиск терапевтических подходов для коррекции данного патологического процесса.

Ключевые слова: метаболический синдром, хроническая болезнь почек, гиперинсулинемия, артериальная гипертензия, полифенольные концентраты

CHRONIC KIDNEY DISEASE ON THE BACKGROUND OF METABOLIC SYNDROME: A COMPREHENSIVE LOOK AT PATHOPHYSIOLOGY, DIAGNOSIS AND TREATMENT PROSPECTS

Shevandova A. A.^{1,2}, Ametova L. O.³, Sorokina L. E.^{1,4}, Medzhitov A. L.³, Bychkov M. E.³, Fomochkina I. I.³

¹Central Research Laboratory, Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

²Laboratory of analytical research, innovative and resource-saving technologies, “All-Russian National Research Institute of Viticulture and Winemaking “Magarach” of the RAS”, Yalta, Russia

³Department of Basic and Clinical Pharmacology, Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

⁴Laboratory of cytology, Academician Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

SUMMARY

Chronic kidney disease (CKD) and metabolic syndrome (MS) are a global health problem characterized by high prevalence and a significantly worsening prognosis for patients. The relationship between CKD and MS goes beyond simple comorbidity, being a complex pathophysiological phenomenon. The interaction of various mechanisms, such as insulin resistance, chronic low-level inflammation, endothelial dysfunction, imbalance of the renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) system and oxidative stress, exacerbates the course of CKD, accelerating its progression and increasing the risk of developing cardiovascular diseases, which are the main cause of death in this group of patients. Standard CKD therapy, including RAAS inhibitors, often does not fully control these complex pathophysiological processes. Therefore, the search for new therapeutic strategies that complement existing approaches is an urgent task. In recent years, there has been an increased interest in the use of polyphenolic concentrates – standardized extracts from plant raw materials rich in biologically active compounds such as flavonoids, anthocyanins, and others. Numerous in vitro and in vivo studies demonstrate their potential in modulating key pathophysiological processes characteristic of CKD and MS. Polyphenols exhibit anti-inflammatory, antioxidant, angioprotective effects, and able to improve insulin sensitivity. In addition, the attention of researchers is attracted by sugar-lowering drugs from the group of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, SGLT-2 inhibitors and GLP-1 agonists, which, in addition to glycemic control, also exhibit nephroprotective properties, potentially reducing inflammation and improving endothelial function. The combination of RAAS inhibitors and hypoglycemic drugs represents a promising approach to the treatment of patients with CKD and MS. Thus, the purpose of this review is to study the mechanisms underlying the development of CKD associated with MS, as well as to search for therapeutic approaches to correct this pathological process.

Key words: metabolic syndrome, chronic kidney disease, hyperinsulinemia, arterial hypertension, polyphenolic concentrates.

Хроническая болезнь почек (ХБП) является одной из наиболее значимых медицинских и социально-экономических проблем современности, представляющих серьезное бремя для общественного здравоохранения в связи с высокими показателями инвалидизации и продолжающимся ростом заболеваемости, смертности, значимым ограничением физической и социальной активности пациента, необходимостью применения дорогостоящих медикаментов и методов заместительной почечной терапии [1-3].

У лиц трудоспособного возраста снижение функции почек отмечается в 16 % случаев, а при наличии сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний его частота возрастает до 26 % [4-6]. На протяжении последних десятилетий наблюдается тенденция к росту распространенности ХБП в популяции, что, в том числе, обусловлено и увеличением распространенности метаболического синдрома (МС) – патологического состояния, компонентами которого являются ожирение, артериальная гипертензия (АГ), нарушения липидного и углеводного обмена [3-6]. Сочетание ХБП

и МС наблюдается у значительной части пациентов с ХБП, варьируя от 20 % до 50 % в зависимости от региона и популяции [6]. Установлено, что при МС риск развития ХБП и ее тяжесть увеличиваются более чем в 2,5 раза [7-9].

Патофизиологические звенья ХБП и МС формируют «порочный круг», усугубляя нарушения со стороны почек и повышая риск развития сердечно-сосудистых осложнений [3]. Поражение почек при МС сопряжено с развитием ряда жизнеугрожающих состояний, включая острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), инфаркт миокарда (ИМ), внезапную сердечную смерть (ВСС), при таком сочетании повышается вероятность развития других хронических заболеваний, таких как сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [10].

Рост распространенности ХБП и МС в значительной степени связан с изменениями образа жизни в современном обществе, такими как гиподинамия, нерациональное питание, увеличение числа людей с избыточным весом и ожирением

[1-3; 11]. Обращает на себя внимание общность факторов риска ХБП и МС, которые включают пожилой возраст, генетическую предрасположенность, этническую принадлежность, курение, избыточную массу тела вследствие диеты с высоким содержанием жиров и углеводов, низкую физическую активность, инсулинорезистентность (ИР) и СД, артериальную гипертензию, заболевания мочевыводящих путей [12-16].

Несмотря на то, что взаимосвязь между ИР и поражением почек была выявлена достаточно давно, имеющиеся в литературе данные, посвященные изучению этиопатогенетических особенностей сочетанного течения указанных патологий, немногочисленны и фрагментарны. Это объясняет отсутствие комплексных диагностических алгоритмов и единой выработанной стратегии лечения пациентов с ХБП на фоне МС. Между тем, ран-

няя диагностика и патогенетически обоснованное лечение ХБП и МС имеют решающее значение в замедлении прогрессирования заболеваний, снижении риска осложнений, улучшения качества и продолжительности жизни пациентов [4].

Патогенетические механизмы повреждения почек при метаболическом синдроме.

Сочетание ХБП и МС формирует глубокие патофизиологические взаимодействия, основанные на комплексных и взаимозависимых механизмах, усугубляющих течение обеих нозологий. Такая связь не является простой суммой отдельных патологических процессов, а представляет собой сложную систему взаимодействующих факторов, приводящих к усилению негативного воздействия на органы-мишени. Основные звенья патогенеза ХБП, ассоциированной с МС, представлены на рисунке 1.

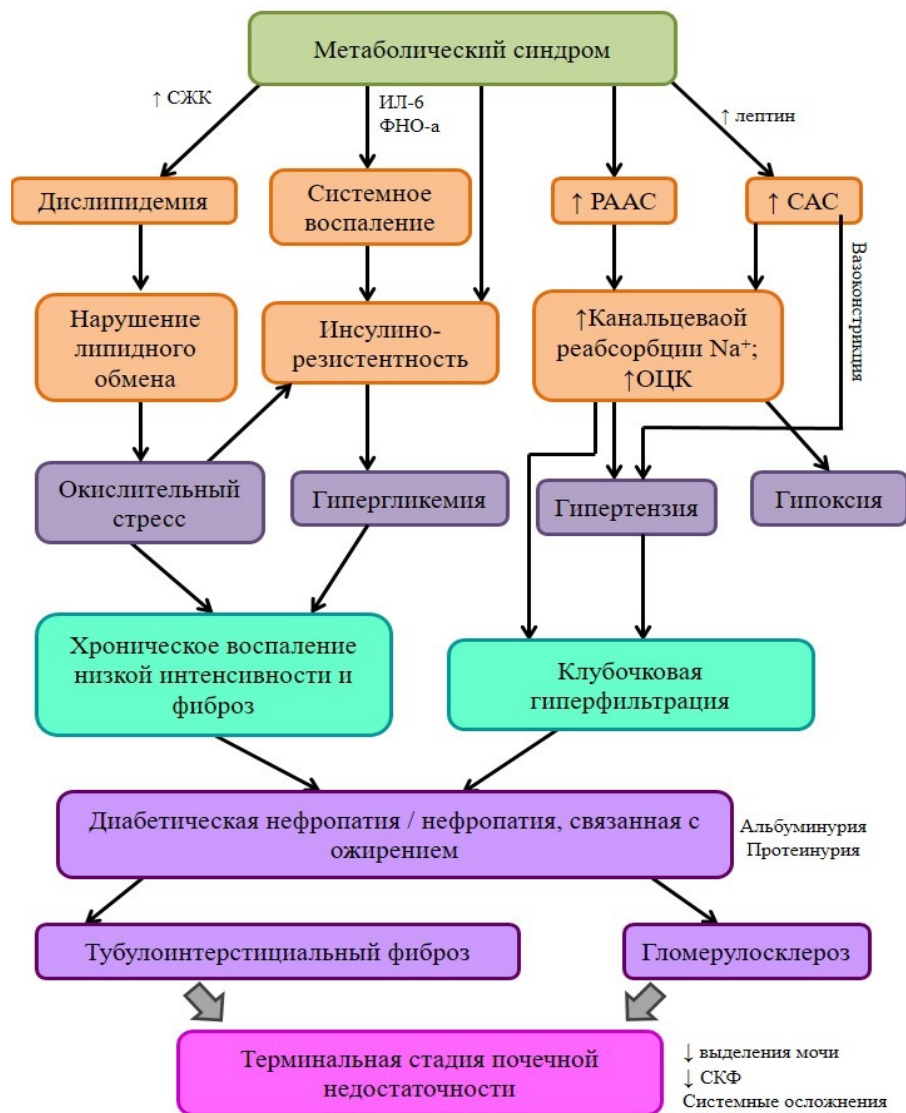


Рис. 1. Схема патогенеза МС и ХБП

Fig. 1. The scheme of pathogenesis of metabolic syndrome and chronic kidney disease

Расширение знаний о влиянии метаболических изменений на органы-мишени, способствовало пересмотру некоторых ранее сформировавшихся представлений, благодаря чему ИР, гипергликемия, дислипидемия, АГ и ожирение превратились из «компонентов патологического симптомокомплекса» в основу патогенеза МС и ХБП.

Традиционно, ИР рассматривается как основа развития МС. Нарушение утилизации глюкозы в периферических тканях стимулирует гиперпродукцию инсулина поджелудочной железой [17-18], однако, из-за ИР клетки становятся невосприимчивыми к гормону, и уровень глюкозы в крови остается повышенным. В норме инсулин связывается с инсулиновыми рецепторами (IR) на поверхности клеток и запускает каскад внутриклеточных сигнальных путей, приводящих к транслокации глюкозного транспортера 4-го типа (GLUT4) на клеточную мембрану и увеличению поглощения глюкозы клетками [19]. В случае развития ИР эта цепь событий нарушается: снижается чувствительность IR к инсулину, и падает эффективность передачи сигнала о поглощении глюкозы [18]. В результате снижения чувствительности клеток к инсулину увеличивается уровень глюкозы, и органы-мишени, в том числе почки, подвергаются хронической гипергликемической нагрузке [1; 2; 11]. Гипергликемия способствует образованию избыточного количества активных форм кислорода (АФК), провоцирующих развитие системного окислительного стресса, что приводит к структурно-функциональным изменениям нефрона и индукции воспаления в почечной ткани [2-6].

ИР не только нарушает функцию инсулиновых рецепторов, но и влияет на экспрессию и активность других рецепторов, участвующих в воспалительном процессе. Так, согласно данным литературы, снижение чувствительности ткани к инсулину повышает на поверхности клеток экспрессию Toll-подобных рецепторов (TLR) – главных компонентов системы врожденного иммунитета, распознающих патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMPs) и молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением (DAMPs) [20-21]. Активация TLR запускает каскад сигнальных путей, приводящих к продукции провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (TNF- α), интерлейкин 1 β (IL-1 β), интерлейкин-6 (IL-6), и хемокинов, привлекающих иммунные клетки в очаг воспаления [2-6; 20]. Вместе с этим возникают нарушения сигналинга в молекулярных путях, регулирующих структурно-функциональную целостность почек. Например, активация сигнального пути ядерного фактора «каппа би» (NF- κ B) приво-

дит к продукции провоспалительных цитокинов, что способствует повреждению почечной ткани [1; 19]. Также в случае ИР установлен факт активации сигнального пути трансформирующего фактора роста β (TGF- β) – главного цитокина, участвующего в развитии фиброза. TGF- β стимулирует синтез внеклеточного матрикса, усиливая отложение коллагена и других белков, что приводит к утолщению клубочковой мембраны и повышению сопротивления току крови [22].

Кроме того, ИР стимулирует высвобождение свободных жирных кислот (СЖК) из жировой ткани, что приводит к увеличению их концентрации в крови [20; 21]. СЖК вовлечены в патогенез ХБП, что обусловлено их способностью к запуску оксидативного стресса в почках с последующим воспалением, увеличением проницаемости клубочковой мембраны и ростом фильтрационной нагрузки [11].

Гиперинсулинемия способствует секреции лептина адипоцитами, что в свое время приводит к повреждению почек посредством нескольких патогенетических механизмов, включая стимулирование экспрессии TGF- β 1 в паренхиматозных клетках почек, увеличение выработки коллагена IV типа. Указанные биохимические изменения провоцируют атрофию почечных канальцев, интерстициальный фиброз, гломерулосклероз [1; 2; 23] и усиливают реабсорбцию натрия, оказывая, тем самым, влияние на почечную гемодинамику [24; 25].

Выступая ключевым компонентом МС, артериальная гипертензия также оказывает значительное влияние на морфологию и функциональное состояние почек [25]. Повышение АД способствует увеличению нагрузки на почки, нарушая нормальное функционирование и способствуя развитию нефропатии и прогрессированию хронической болезни почек [2]. АГ приводит к повышению фильтрационного давления в клубочках, что способствует гиперфильтрации, т.е. росту объема фильтруемой жидкости за единицу времени и увеличению количества первичной мочи. В результате повышается нагрузка на клубочки, что, в свою очередь, активирует сигнальные пути, участвующие в формировании гипертрофии и фиброза [1; 26]. Одним из ключевых сигнальных механизмов является активация ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС). Ангиотензин II является мощным вазоконстриктором, способствующим сужению сосудов и еще большему повышению артериального давления [27]. Также увеличивается количество АФК, в результате чего дополнительно повреждаются клеточные структуры, активируются проапоптотические влияния, развивается фиброз [2-11].

По данным некоторых авторов, АГ приводит к гипертрофии и гиперплазии гломерулярных клеток, увеличению проницаемости клубочковой мембраны, усилению пролиферации и гипертрофии мезангиальных клеток. В этом случае результирующим событием становится утолщение мезангиального матрикса, и развитие гломерулосклероза [25]. Кроме этого, возникает повреждение эндотелия почечных сосудов, повышается проницаемость сосудистой стенки, что способствует развитию микроальбуминурии и прогрессированию нефропатии [10]. АГ может приводить к гипертрофии и дисфункции почечных клубочковых клеток, нарушению реабсорбции воды и электролитов, способствуя повышению уровня АД и увеличению нагрузки на почки [25; 26].

Абдоминальное ожирение, являясь многофакторной патологией, оказывает значительное влияние на функцию почек. Одним из важных звеньев патогенеза ожирения является хроническое низкоинтенсивное системное воспаление, которое играет ключевую роль в развитии нефропатии [27-29]. Избыток жировой ткани, особенно висцеральный жир, выступает в роли «иммунного органа», секретирующего провоспалительные цитокины, такие как TNF- α , IL-6, IL-1 β , фактор хемотаксиса моноцитов (CCL2) [30; 32], которые, попадая в кровоток, активируют и поддерживают воспалительный процесс в почках [31; 32]. Вышеуказанные цитокины, в свою очередь, стимулируют продукцию других провоспалительных медиаторов, таких как интерферон- γ (IFN- γ), фактор некроза опухоли β (TNF- β), интерлейкины (IL-17, IL-12) и хемокины (CXCL10, CXCL9), которые также участвуют в патогенезе нефропатии [28-30].

Патологическое увеличение массы жировой ткани приводит к нарушению контроля накопления липидов на молекулярном уровне, проявляющегося повышением уровня общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), снижением уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и увеличением содержания липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [25; 26; 30; 33]. Указанные изменения липидного профиля способствуют развитию атеросклероза сосудов почек, усугубляя ишемизацию тканей почек, активацию юктагломерулярного аппарата и РААС [32]. Развивающиеся дислипидемические нарушения способствуют активации рецепторов TLR2 и TLR4 и запускают каскад воспалительных реакций [5]. Стоит подчеркнуть, что на фоне воспаления происходит также стимуляция рецепторов CD36 и «рецептора-поглотителя А» (SR-A) [45], что опосредует дополнительное чрезмерное поступление ЛПНП и ТГ в клетки почек [33].

Наряду с этим, повышенное высвобождение лептина из-за увеличения пула адипоцитов, приводит к стимуляции проопиомеланокортиновых нейронов. Возникающее в результате этого индуцированное высвобождение α -меланоцитстимулирующего гормона способствует активации симпатической нервной системы через рецепторы меланокортина-4 (MC4R) в гипоталамусе, стволе мозга и спинном мозге, провоцируя увеличение показателей АД [34]. Приведенные данные указывают на то, что подавляющее большинство патогенетических механизмов ХБП и МС тесно взаимосвязано и потенцирует друг друга.

Диагностика поражений почек, ассоциированных с МС

Согласно диагностическим критериям, ХБП, ассоциированная с МС, – это изменения почек у пациентов с метаболическими нарушениями, среди которых гломерулярная гиперфилтрация, СКФ < 60 /мл/мин на 1,73 м², протеинурия и/или микроальбуминурия, дисфункция почечных канальцев, ультразвуковые (повышенные внутрипочечные резистивные индексы) и гистопатологические отклонения [1; 2].

Как было упомянуто ранее, каждая составляющая МС может вызывать повреждения почек различного характера. Патологические изменения в структуре почечной паренхимы на фоне МС наиболее часто включают увеличение размера клубочков, нарушение функции подоцитов, разрастание мезангиальных клеток и внеклеточного матрикса, утолщение базальной мембраны клубочков, диффузный и сегментарный склероз, атрофию канальцев, фиброз стромы и повреждение почечных сосудов (артериальный склероз и гиалиноз) [35].

На данном этапе развития нефрологии микроальбуминурия уже не является самым ранним признаком повреждения почек, а свидетельствует о выраженном почечном поражении.

Последние исследования показывают, что уровень некоторых биомаркеров, таких как фактор GDF-11, значительно меняется в крови и моче у пациентов с МС. GDF-11 – важный эндокринный фактор, регулирующий обмен веществ; отмечена его отрицательная корреляция с индексом массы тела и окружностью талии у пациентов с МС [36; 37]. Еще один эндокринный фактор, участвующий в метаболизме – фактор дифференциации роста 15 (GDF-15). Показатели GDF-15 значительно повышены у людей старшего возраста с МС, и эта корреляция не зависит от других факторов [38]. Установлена связь между мочевым А-мегагином и степенью выраженности проявлений МС, включая высокий уровень гомоцистеина [39].

В настоящее время мочевые подоцит-производные внеклеточные везикулы (pEVs) признаны специфическим маркером повреждения подоцитов. Известно, что количество pEVs значительно возрастает при вторичных подоцитопатиях, таких как ранняя диабетическая нефропатия, гипертоническая нефропатия и эклампсия [39]. В экспериментах *in vivo* было отмечено повышение уровня мочевых pEVs у свиней с МС. Гистологические исследования подтвердили повреждение подоцитов и митохондрий в группе экспериментальных животных с МС. В связи с чем мочевые pEVs могут рассматриваться как предиктор повреждений почек, связанных с МС [40].

Помимо указанных биомаркеров, в последние годы появились новые исследования, указывающие на роль мочевого KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1) в качестве маркера повреждения почек. KIM-1 – белок, который выделяется поврежденными почечными клетками, его уровень повышается при различных типах повреждения почек [39].

Подходы к терапии ХБП, ассоциированной с МС, и перспективы

Разработка новых лекарственных препаратов и подходов для лечения ХБП и МС сосредоточена на мишенях, связанных с ключевыми патофизиологическими механизмами, лежащими в основе этих заболеваний. Лечение пациентов с ХБП на фоне МС – сложный и комплексный процесс, требующий понимания индивидуальных особенностей каждого пациента, с учетом его эндогенных и средовых особенностей, психологического состояния, социального окружения и образа жизни. Цель лечения – не только замедлить прогрессирование ХБП и предотвратить развитие осложнений, но и улучшить качество жизни, оптимизировать самочувствие и продлить жизнь пациенту.

Изменение образа жизни

Одним из важнейших аспектов лечения и профилактики дальнейших осложнений МС является модификация образа жизни. Снижение массы тела способствует уменьшению инсулинорезистентности, нормализует показатели АД и липидного профиля [40]. В связи с этим, могут быть рекомендованы регулярные физические упражнения: ходьба в умеренном темпе в течение 30–40 минут, подсчет количества сделанных за день шагов (минимум 10 000), посредством применения специализированных смарт-часов или приложений в телефоне. Важен переход на сбалансированную диету с ограничением соли, жиров, сахара и увеличением потребления овощей, цельнозерновых продуктов [41; 42].

Медикаментозная терапия

Антигипертензивные препараты

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) позволяют эффективно контролировать АД, препятствуя развитию гиперfiltrации, воспаления, повреждению гломерулярного фильтра, фиброзных изменений [43].

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) предотвращают связывание ангиотензина II с рецепторами и оказывают противовоспалительное действие за счет снижения экспрессии ANGPTL2/TLL4/NF-κB [43]. БРА обладают аналогичным ингибиторам АПФ действием, но в некоторых случаях они более эффективны и безопасны [44]. В контексте ХБП, среди БРА особый интерес вызывает азилсартан, обладающий нефропротекторными свойствами. Азилсартан снижает уровень протеинурии и улучшает реологию крови в почках. Несколько клинических исследований показали, что Азилсартан может замедлить прогрессирование ХБП у пациентов с диабетической нефропатией и другими формами заболевания, а также снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений [45].

Сахароснижающие препараты

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) (канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин) представляют собой новый класс лекарственных препаратов, блокирующий натрий-глюкозный котранспортер 2 типа в проксимальных канальцах почек. НГЛТ-2 ответственен за реабсорбцию глюкозы из мочи обратно в кровь. Ингибируя активность НГЛТ-2, эти препараты увеличивают экскрецию глюкозы с мочой, что нормализует гликемию крови и способствует повышению чувствительности к инсулину. Помимо гипогликемического эффекта, иНГЛТ-2 также оказывают нефропротективное действие, замедляя прогрессирование ХБП. Это связано с несколькими механизмами:

1 - снижением внутривенного давления, что защищает клубочки от повреждения;

2 - антиоксидантным эффектом: иНГЛТ-2 снижают окислительный стресс в почках, оказывая нефропротекторное действие;

3 - противовоспалительным потенциалом [46].

Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4): газоглиптин, ситаглиптиг, вилдаглиптиг, механизм действия которых основан на блокировании фермента, обеспечивающего деградацию глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП). Основное действие ингибиторов ДПП-4 заключается в повышении уровня эндогенных гормонов-инкретинов, особенно ГПП-1. Ингибиторы ДПП-4, как известно, оказывают также независимое от ГПП-1 действие, поскольку ДПП-4 расщепляет широкий спектр других субстратов, таких как нейропептиды, гормоны, цитокины и

хемокины. Одними таких субстратов является фактор стромальных клеток-1а (SDF-1а), хемокин, широко экспрессирующийся в клетках дистальных канальцев.

Другие субстраты фермента ДПП-4, такие как предсердный натрийуретический пептид, субстанция Р, субъединица β меприна А и нейропептид Y также обладают противовоспалительными, натрийуретическими и вазоактивными свойствами, что указывает на независимость вышеописанного действия ДПП-4 [47].

ДПП-4 также связывается с поверхностью многих типов клеток, включая клетки проксимальных канальцев почек и эндотелиальные клетки [48]. Повышение экспрессии ДПП-4 в почечных клубочках происходит при воспалении и обычно сопровождается развитием диабет-индуцированного гломерулосклероза [49]. ДПП-4 секретируется эпителиальными клетками канальцев и обнаруживается в моче, и может быть ранним маркером почечного повреждения до появления альбуминурии.

Почечные эффекты ингибиторов ДПП-4, по видимому, частично опосредованы повышением уровня ГПП-1. В дополнение к поджелудочной железе рецептор ГПП-1 экспрессируется в других тканях, включая эндотелиальные клетки клубочков, мезангиальные клетки, подоциты, а также клетки проксимальных канальцев [50]. Исследования показали, что ГПП-1 обладает противовоспалительными свойствами и снижает выработку конечных продуктов гликирования (КПГ) за счет активации протеинкиназы А.

Агонисты ГПП-1 – пептидные гормоны, которые стимулируют секрецию инсулина и подавляют выработку глюкагона, что приводит к снижению гликемии крови. Агонисты ГПП-1 также оказывают положительное влияние на сердечно-сосудистую систему, улучшая функцию эндотелия и снижая риск сердечно-сосудистых заболеваний [51]. В контексте лечения ХБП, агонисты ГПП-1 демонстрируют нефропротективное действие, замедляя прогрессирование ХБП и улучшая функцию почек. Современные научные исследования активно развиваются в области лечения ХБП на фоне МС, и сегодня мы видим появление новых препаратов, которые предлагают более эффективные и безопасные методы терапии [51].

Также все больше внимание привлекают полифенольные концентраты из винограда, богатые антиоксидантами. Эти вещества обладают рядом свойств, которые могут быть полезны для борьбы с прогрессированием ХБП и МС [52].

Полифенолы нейтрализуют свободные радикалы, которые являются одной из причин повреждения клеток почек при ХБП. Флавоноиды, антоцианы и катехины, эффективно нейтрализуют

свободные радикалы, такие как гидроксильные радикалы, супероксидные анионы и пероксидные радикалы, посредством отдачи электронов или блокирования их образования [53]. Этот механизм реализуется за счет структурных особенностей полифенольных веществ, включающих фенольные гидроксильные группы, способные к переходу электронов и хемосорбции свободных радикалов [54].

Полифенолы влияют на воспалительные процессы, модулируя экспрессию и активность ключевых провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , IL-6 и IL-1 β , а также ферментов, участвующих в воспалительном каскаде, например, циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и 5-липоксигеназы [22; 36]. Противовоспалительное действие полифенолов может реализовываться посредством активации ядерного фактора эритроидного связанного фактора 2 (Nrf2), который регулирует экспрессию антиоксидантных и противовоспалительных генов [54]. Такие полифенолы как куркумин, ресвератрол и кверцетин, могут улучшать чувствительность клеток к инсулину и снижать уровень гликемии. Они активируют сигнальные пути инсулина, включая путь PI3K/Akt, что приводит к увеличению захвата глюкозы клетками, а также могут ингибировать активность α -глюкозидазы, фермента, который расщепляет сложные углеводы на простые сахара, что приводит к замедлению абсорбции глюкозы в кишечнике [54-55].

Исследования *in vivo* показали, что полифенольные концентраты из винограда могут защищать клетки почек от повреждения и замедлять прогрессирование ХБП у животных. Они ингибируют синтез коллагена и других компонентов внеклеточного матрикса, а также подавляют активацию миофибробластов – клеток, участвующих в образовании фиброзной ткани; могут улучшать функцию почек, снижая СКФ и уровень протеинурии [54-55].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ХБП, развивающаяся на фоне МС, представляет собой серьезную проблему для здравоохранения.

Сочетание ХБП и МС обуславливает наличие глубокой патофизиологической связи, основанной на комплексных и взаимозависимых механизмах, усугубляющих течение обеих нозологий. Расширение знаний о метаболических влияниях на органы-мишени привело к пересмотру устаревших представлений, благодаря которому ИР, гипергликемия, дислипидемия, АГ и ожирение превратились из «компонентов патологического симптомокомплекса» в «краеугольный камень» патогенеза МС и ХБП.

Понимание механизмов патогенеза ХБП на фоне МС имеет решающее значение для разработки эффективных стратегий профилактики и лечения данных патологий. Комплексный подход, включающий контроль артериального давления, уровня глюкозы в крови, липидов, а также снижение веса и регулярные физические нагрузки, является основой лечения. Новые лекарственные препараты, такие как ингибиторы НГЛТ-2 и агонисты рецепторов ГПП-1, демонстрируют многообещающие результаты в замедлении прогрессирования ХБП у пациентов с метаболическими нарушениями.

Несмотря на достигнутый прогресс, необходимы дальнейшие исследования для выявления оптимальных методов диагностики, лечения и профилактики ХБП на фоне МС. Особое внимание следует уделять персонализированному подходу к лечению, учитывая индивидуальные особенности пациентов, стадию заболевания и коморбидные патологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Финансирование. Данное исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-25-20132.

Financing. This research has supported by the grant the Russian Science Foundation, RSF 24-25-20132.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zhang X., Lerman L. O. The metabolic syndrome and chronic kidney disease. *Transl Res.* 2017 May;183:14-25. doi:10.1016/j.trsl.2016.12.004.
- Lin L., Tan W., Pan X., et al. Metabolic Syndrome-Related Kidney Injury: A Review and Update. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Jun 23;13:904001. doi:10.3389/fendo.2022.904001.
- Fahed G., Aoun L., Bou Zerdan M., et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 12;23(2):786. doi:10.3390/ijms23020786.
- Saklayen M. G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018 Feb 26;20(2):12. doi:10.1007/s11906-018-0812-z.
- Rochlani Y., Pothineni N. V., Kovelamudi S., et al. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017 Aug;11(8):215-225. doi:10.1177/1753944717711379.
- Kovesdy C. P. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl*

(2011). 2022 Apr;12(1):7-11. doi:10.1016/j.kisu.2021.11.003.

7. Chen J., Muntner P., Hamm L. L., et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med.* 2004 Feb 3;140(3):167-74. doi:10.7326/0003-4819-140-3-200402030-00007.

8. Chen J., Gu D., Chen C. S., et al. Association between the metabolic syndrome and chronic kidney disease in Chinese adults. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(4):1100-6. doi: 10.1093/ndt/gfl759.

9. Ninomiya T., Kiyohara Y., Kubo M., et al. Metabolic syndrome and CKD in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Am J Kidney Dis.* 2006 Sep;48(3):383-91. doi:10.1053/ajkd.2006.06.003.

10. Ndumele C. E., Neeland I. J., Tuttle K. R., et al. A Synopsis of the Evidence for the Science and Clinical Management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2023 Nov 14;148(20):1636-1664. doi: 10.1161/CIR.0000000000001186.

11. Xu H., Li X., Adams H., et al. Etiology of Metabolic Syndrome and Dietary Intervention. *Int J Mol Sci.* 2018 Dec 31;20(1):128. doi:10.3390/ijms20010128.

12. Lear S. A., Gasevic D. Ethnicity and Metabolic Syndrome: Implications for Assessment, Management and Prevention. *Nutrients.* 2019 Dec 19;12(1):15. doi:10.3390/nu12010015.

13. Aberg F., Byrne C. D., Pirola C. J., et al. Alcohol consumption and metabolic syndrome: Clinical and epidemiological impact on liver disease. *J Hepatol.* 2023 Jan;78(1):191-206. doi:10.1016/j.jhep.2022.08.030.

14. Godfrey T. M., Cordova-Marks F. M., Jones D., et al. Metabolic Syndrome Among American Indian and Alaska Native Populations: Implications for Cardiovascular Health. *Curr Hypertens Rep.* 2022 May;24(5):107-114. doi:10.1007/s11906-022-01178-5.

15. Hayden M. R. Overview and New Insights into the Metabolic Syndrome: Risk Factors and Emerging Variables in the Development of Type 2 Diabetes and Cerebrocardiovascular Disease. *Medicina (Kaunas).* 2023 Mar 13;59(3):561. doi:10.3390/medicina59030561.

16. Aguilar-Salinas C. A., Viveros-Ruiz T. Recent advances in managing/understanding the metabolic syndrome. *F1000Res.* 2019 Apr 3;8:F1000 Faculty Rev-370. doi:10.12688/f1000research.17122.1.

17. van Gerwen J., Shun-Shion A. S., Fazakerley D. J. Insulin signalling and GLUT4 trafficking in insulin resistance. *Biochem Soc Trans.* 2023 Jun 28;51(3):1057-1069. doi:10.1042/BST20221066.

18. Ighbariya A., Weiss R. Insulin Resistance, Prediabetes, Metabolic Syndrome: What Should Every Pediatrician Know? *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2017 Dec 30;9(Suppl 2):49-57. doi:10.4274/jcrpe.2017.S005.
19. Nolan C. J., Prentki M. Insulin resistance and insulin hypersecretion in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: Time for a conceptual framework shift. *Diab Vasc Dis Res.* 2019 Mar;16(2):118-127. doi:10.1177/1479164119827611.
20. Kosmas C. E., Bousvarou M. D., Kostara C. E., et al. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Int Med Res.* 2023 Mar;51(3):3000605231164548. doi:10.1177/03000605231164548.
21. Satish M., Saxena S. K., Agrawal D. K. Adipokine Dysregulation and Insulin Resistance with Atherosclerotic Vascular Disease: Metabolic Syndrome or Independent Sequelae? *J Cardiovasc Transl Res.* 2019 Oct;12(5):415-424. doi:10.1007/s12265-019-09879-0.
22. Kahn C. R., Wang G., Lee K. Y. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2019 Oct 1;129(10):3990-4000. doi:10.1172/JCI129187.
23. Kim J. E., Kim J. S., Jo M. J., et al. The Roles and Associated Mechanisms of Adipokines in Development of Metabolic Syndrome. *Molecules.* 2022 Jan 6;27(2):334. doi:10.3390/molecules27020334.
24. Hall J. E., do Carmo J. M., da Silva A. A., et al. Obesity, kidney dysfunction and hypertension: mechanistic links. *Nat Rev Nephrol.* 2019 Jun;15(6):367-385. doi:10.1038/s41581-019-0145-4.
25. Johnson R. J., Bakris G. L., Borghi C., et al. Hyperuricemia, Acute and Chronic Kidney Disease, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Report of a Scientific Workshop Organized by the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2018 Jun;71(6):851-865. doi:10.1053/j.ajkd.2017.12.009.
26. da Silva A. A., do Carmo J. M., Li X., et al. Role of Hyperinsulinemia and Insulin Resistance in Hypertension: Metabolic Syndrome Revisited. *Can J Cardiol.* 2020 May;36(5):671-682. doi: 10.1016/j.cjca.2020.02.066.
27. Grandl G., Wolfrum C. Hemostasis, endothelial stress, inflammation, and the metabolic syndrome. *Semin Immunopathol.* 2018 Feb;40(2):215-224. doi:10.1007/s00281-017-0666-5.
28. Gadde K. M., Martin C. K., Berthoud H. R., et al. Obesity: Pathophysiology and Management. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Jan 2;71(1):69-84. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.011.
29. Heymsfield S. B., Wadden T. A. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N Engl J Med.* 2017 Jan 19;376(3):254-266. doi:10.1056/NEJMra1514009.
30. Sikorska D., Grzymislawski M., Roszak M., et al. Simple obesity and renal function. *J Physiol Pharmacol.* 2017 Apr;68(2):175-180.
31. Kovesdy C. P., Furth S. L., Zoccali C.; World Kidney Day Steering Committee. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. *J Nephrol.* 2017 Feb;30(1):1-10. doi:10.1007/s40620-017-0377-y.
32. Erion K. A., Corkey B. E. Hyperinsulinemia: a Cause of Obesity? *Curr Obes Rep.* 2017 Jun;6(2):178-186. doi:10.1007/s13679-017-0261-z.
33. Furuta K., Tang X., Islam S., et al. Endotheliopathy in the metabolic syndrome: Mechanisms and clinical implications. *Pharmacol Ther.* 2023 Apr;244:108372. doi:10.1016/j.pharmthera.2023.108372.
34. Opazo-Ríos L., Mas S., Marín-Royo G., et al. Lipotoxicity and Diabetic Nephropathy: Novel Mechanistic Insights and Therapeutic Opportunities. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 10;21(7):2632. doi: 10.3390/ijms21072632.
35. Chen T. K., Knicely D. H., Grams M. E. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *JAMA.* 2019 Oct 1;322(13):1294-1304. doi:10.1001/jama.2019.14745.
36. Carbone A., Al Salhi Y., Tasca A., et al. Obesity and kidney stone disease: a systematic review. *Minerva Urol Nefrol.* 2018 Aug;70(4):393-400. doi:10.23736/S0393-2249.18.03113-2.
37. Lu B., Zhong J., Pan J., et al. Gdf11 gene transfer prevents high fat diet-induced obesity and improves metabolic homeostasis in obese and STZ-induced diabetic mice. *J Transl Med.* 2019 Dec 17;17(1):422. doi: 10.1186/s12967-019-02166-1.
38. Asrih M., Wei S., Nguyen T. T., et al. Overview of growth differentiation factor 15 in metabolic syndrome. *J Cell Mol Med.* 2023 May;27(9):1157-1167. doi:10.1111/jcmm.17725.
39. Khanijou V., Zafari N., Coughlan M. T., et al. Review of potential biomarkers of inflammation and kidney injury in diabetic kidney disease. *Diabetes Metab Res Rev.* 2022 Sep;38(6):e3556. doi:10.1002/dmrr.3556.
40. Zhang L. H., Zhu X. Y., Eirin A., et al. Early podocyte injury and elevated levels of urinary podocyte-derived extracellular vesicles in swine with metabolic syndrome: role of podocyte mitochondria. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2019 Jul 1;317(7):F12-F22. doi:10.1152/ajprenal.00399.2018.
41. Naber T., Purohit S. Chronic Kidney Disease: Role of Diet for a Reduction in the Severity of the Disease. *Nutrients.* 2021 Sep 19;13(9):3277. doi:10.3390/nu13093277.
42. Kalantar-Zadeh K., Joshi S., Schlueter R., et al. Plant-Dominant Low-Protein Diet for

Conservative Management of Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 2020 Jun 29;12(7):1931. doi:10.3390/nu12071931.

43. Tawfik M. K., Keshawy M. M., Makary S. Blocking angiotensin 2 receptor attenuates diabetic nephropathy via mitigating ANGPTL2/TL4/NF- κ B expression. *Mol Biol Rep*. 2021 Sep;48(9):6457-6470. doi:10.1007/s11033-021-06647-9.

44. Bhandari S., Mehta S., Khwaja A., et al. Renin-Angiotensin System Inhibition in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2022 Dec 1;387(22):2021-2032. doi:10.1056/NEJMoa2210639.

45. Khan Q. A., Sharma S., Mulk I. U., et al. Effect of Azilsartan on clinical blood pressure reduction compared to other angiotensin receptor blockers: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023 Dec 8;86(2):958-967. doi:10.1097/MS9.0000000000001547.

46. Dai Z. C., Chen J. X., Zou R., et al. Role and mechanisms of SGLT-2 inhibitors in the treatment of diabetic kidney disease. *Front Immunol*. 2023 Sep 21;14:1213473. doi:10.3389/fimmu.2023.1213473.

47. Bylander J., Li Q., Ramesh G., et al. Targeted disruption of the meprin metalloproteinase beta gene protects against renal ischemia-reperfusion injury in mice. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008 Mar;294(3):F480-90. doi:10.1152/ajprenal.00214.2007.

48. Hocher B., Reichetzer C., Alter M. L. Renal and cardiac effects of DPP4 inhibitors--from preclinical development to clinical research. *Kidney Blood Press Res*. 2012;36(1):65-84. doi:10.1159/000339028.

49. Sun A. L., Deng J. T., Guan G. J., et al. Dipeptidyl peptidase-IV is a potential molecular biomarker in diabetic kidney disease. *Diab Vasc Dis Res*. 2012 Oct;9(4):301-8. doi:10.1177/1479164111434318.

50. Kodera R., Shikata K., Kataoka H. U., et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist ameliorates renal injury through its anti-inflammatory action without lowering blood glucose level in a rat model of type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2011 Apr;54(4):965-78. doi:10.1007/s00125-010-2028-x.

51. Greco E. V., Russo G., Giandalia A., et al. GLP-1 Receptor Agonists and Kidney Protection. *Medicina (Kaunas)*. 2019 May 31;55(6):233. doi:10.3390/medicina55060233.

52. Zhang S., Xu M., Zhang W., et al. Natural Polyphenols in Metabolic Syndrome: Protective Mechanisms and Clinical Applications. *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 6;22(11):6110. doi:10.3390/ijms22116110.

53. Ali A., Ali A., Ahmad W., et al. Nephroprotective effect of polyphenol-rich extract of *Costus spicatus* in cisplatin-induced nephrotoxicity in Wistar albino rats. *3 Biotech*. 2022 Sep;12(9):189. doi:10.1007/s13205-022-03233-z.

54. Guerreiro Í., Ferreira-Pêgo C., Carregosa D., et al. Polyphenols and Their Metabolites in Renal Diseases: An Overview. *Foods*. 2022 Apr 6;11(7):1060. doi:10.3390/foods11071060.

55. Hossain U., Das A. K., Ghosh S., et al. An overview on the role of bioactive α -glucosidase inhibitors in ameliorating diabetic complications. *Food Chem Toxicol* 2020 Nov;145:111738. doi:10.1016/j.fct.2020.111738.

К 70-ЛЕТИЮ ПРОФЕССОРА ВАСИЛИЯ СТЕПАНОВИЧА ПИКАЛЮКА

В ноябре 2024 года исполняется 70 лет со дня рождения одного из известнейших на постсоветском пространстве анатомов, профессора Пикалюка Василия Степановича, который вывел кафедру нормальной анатомии Крымского государственного медицинского университета (впоследствии Мединститута КФУ им. В.И. Вернадского) на качественно новый уровень развития.

В августе 2001 года Василий Степанович был избран заведующим кафедрой нормальной анатомии Крымского государственного медицинского университета имени С.И. Георгиевского. За долгие 18 лет его работы на кафедре реформировался ВУЗ, менялась методология образовательного процесса, что требовало неоднократного изменения учебных программ, методических рекомендаций и учебных пособий. Только высокий профессионализм, порядочность и самоотверженная работа Василия Степановича и единомышленников помогли крымской кафедре анатомии с честью пройти все испытания “турбулентности времен”, сохранить и приумножить учебный и научный потенциал, остаться базовой кафедрой, безусловным “законодателем мод” в использовании традиционных и новаторских образовательных технологий, применяемых в учебном процессе. Среди наиболее важных заслуг Василия Степа-

новича Пикалюка в обеспечении и организации учебного процесса следует отметить:

1. Его авторство и соавторство в 12 учебниках, 4 словарях, 45 учебных пособиях и практикумах, в том числе базовом учебнике “Анатомия человека” под редакцией проф. Ковешникова В. Г., изданного многотысячным тиражом на русском, украинском и английском языках.

2. Работу в учебно-методической комиссии при министерстве здравоохранения Украины с целью разработки национальных тестов для контроля знаний студентов (Крок-1).

3. Широкое внедрение в учебный процесс принципов состязательности, что проявилось в организации ежегодных олимпиад и конкурсов УИРС – учебно-исследовательских работ студентов, включающих в себя конкурс натуральных препаратов, анатомических рисунков, и конкурс докладов студентов. Данные формы студенческой активности позволяют кафедре регулярно пополнять музейный фонд.

4. На качественно новый уровень была выведена работа учебного музея кафедры, в частности под одной крышей был создан уникальный музейный комплекс, включающий в себя: учебный анатомический музей, мемориальный уголок Святителя Луки, музей истории морфологии,

включающий в себя экспозицию, отражающую эпоху Крымской войны, работу в стенах кафедры Пирогова Н.И. и Боткина С.П. и мемориальную комнату-библиотеку основоположника крымской анатомической школы – профессора Бобина В.В. Трудом и стараниями Василия Степановича данный музейный комплекс был включен в список наиболее значимых анатомических музеев Европы.

5. На высоком уровне была организована работа компьютерного класса кафедры, где студенты имеют возможность решать как тренировочные, так и контрольные тесты, проводить компьютерное моделирование анатомических структур.

6. При руководстве и непосредственном участии Василия Степановича в 2016 году была основана и запущена в работу уникальная лаборатория 3-D моделирования и печати, которая дала возможность пополнения учебных фондов кафедры экспонатами редких анатомических муляжей.

7. По приглашению читал открытие лекции для студентов ведущих мировых медицинских университетов Москвы, Санкт-Петербурга, Кракова, Люблина, Центрально-Европейского университета (Прага), Сорбонны (Париж).

Многогранна была и научная деятельность Василия Степановича. Он возобновил начатые при профессоре Зяблове Владимире Ильиче исследования по изучению влияния значительных по величине гравитационных перегрузок на биологические объекты и поиску путей повышения их устойчивости к действию перегрузок. В 2004-2008 годах на кафедре выполнялась госбюджетная тема «Возрастные морфофункциональные особенности отдельных органов и систем организма под влиянием гравитационных перегрузок и различных методов их коррекции», № гос. регистрации 0104U002080. В рамках этой НИР были подготовлены и защищены 2 докторских (Кутя С.А., Мороз Г.А.) и 5 кандидатских диссертаций (Чернов А.Т., Верченко И.А., Шимкус Т.С., Волковец Д.В., Гафарова Э.А.), получены 6 патентов и оформлены 3 нововведения.

После ухода из жизни профессора Владислава Викторовича Ткача в 2007 году, возглавлявшего на протяжении долгих лет направление ликворологии на кафедре анатомии, эту работу взял на себя Василий Степанович. До 2007 года был накоплен большой экспериментальный материал по изучению эффектов цереброспинальной жидкости на органы нейроиммуноэндокринной регуляторной системы, репродуктивной системы и ряд других периферических органов и систем. Эта работа требовала, прежде всего, глубокого изучения с последующим обобщением и систематизацией. Была создана рабочая группа исследователей – ассистенты Шаймарданова Л.Р., Шатов

Д.В., Зверева Е.Е., Киселев В.В., Макалиш (Конькова) Т.П., к.мед.н., доценты – Кривенцов М.А., Зяблицкая (Бессалова) Е.Ю. Консультативную помощь оказывал профессор кафедры медицинской биологии Королев Виталий Александрович. Было показано, что цереброспинальная жидкость является морфологической основой интеграции функций. Она объединяет структурно и функционально центральные органы и элементы нервной, эндокринной и иммунной систем. За счет их тесного физического контакта с перивентрикулярными структурами она содержит биологические активные вещества, гормоны, нейромедиаторы, факторы роста, иммунные клетки и цитокины. При резорбции цереброспинальной жидкости в венозные синусы твердой оболочки головного мозга, данные регуляторные химические агенты попадают в периферический кровоток и поступают к внутренним органам, осуществляется так называемый «гуморальный рефлекс». Эта гипотеза была сформулирована Л.С. Штерн в середине XX века, обоснована В.В. Ткачом и его учениками и блестяще подтверждена при подробном описании эффектов цереброспинальной жидкости на периферические органы при ее парентеральном (внебрюшном) введении экспериментальным животным. В.С. Пикалюк организовал финальный этап этих работ и всячески содействовал тому, чтобы дело В.В. Ткача получило продолжение и логическое завершение. Финалом серии работ стал выход монографии «Ликвор как гуморальная среда организма» и защиты четырех кандидатских и двух докторских диссертаций участников рабочего коллектива. В настоящее время продолжается работа по изучению гипоталамо-гипофизарно-эпифизарного комплекса, что вероятно найдет отражение в новых работах.

Также в 2012-2018 годах появились новые грани научной деятельности – сотрудничество с клиницистами в совместном научном поиске по вопросам герниологии, микрохирургии, ортопедии, комбустиологии.

В общей сложности за годы работы в Крыму Пикалюком В.С. было опубликовано более 200 научных статей, получены 28 патентов, авторских свидетельств и нововведений, под его руководством были защищены 3 докторских и 18 кандидатских диссертаций, созданы лаборатории цитоморфометрии, микро- и макроанализа, усовершенствована работа гистологической и электронно-микроскопической лабораторий.

Грамотно организованная профессором Пикалюком В.С. кадровая политика привела к тому, что выходцы с кафедры в настоящий момент трудятся в дирекции института (профессор Кутя С.А. – первый заместитель директора по учебно-методической работе, доцент Верченко И.А. –

заместитель директора по международным связям), руководят факультетами (профессор Мороз Г.А. – 1-й медицинский, д. мед. н. Кривенцов М.А. – стоматологический) и лабораториями (д. мед. н. Зяблицкая Е.Ю. – заведующая Центральной научно-исследовательской лабораторией института; доцент Овчаренко В.В. – руководитель лаборатории «Фаблаб»).

Дорогой Василий Степанович!

Юбилей – это промежуточная дистанция, на которой каждый день мы сталкиваемся с трудностями, переживаем хорошее, преодолеваем что-то и ощущаем зафиксированный промежуточный

результат. На этом отрезке пути было всё – падения и покорения, спуски и подъёмы, радости и печали, сомнения и уверенность.

Идите свои километры дистанции в команде родных и близких людей до следующей юбилейной даты, и пусть они сопровождаются только показательными достижениями, счастливыми мгновениями – без всяких сожалений. Вами уже много сделано, пройдено, а ведь сколько еще задумано!!! Здоровья и сил, чтобы претворить в жизнь все замыслы, а затем наслаждаться своими достижениями. Горизонты пусть будут – бескрайними; дороги – лёгкие; эмоции – яркие!!!

**Кутя С. А., Яровая О. Я., Малов А. Е.,
Зяблицкая Е. Ю.**

Подписано в печать: 30.08.2024 г.
Дата выхода в свет:
Формат 60x84/8. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 8,5. Тираж 27 экземпляров.
Распространяется бесплатно.
Отпечатано в Издательском доме
ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»
Адрес типографии: 295051, г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7