

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, № 4

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 № 9 от 24.10.2024)

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

Басий Р. В., Бондаренко Н. Н., Бешуля О. А., Скиба Д. С., Вакуленко И. П., Комаревский В. В., Михайличенко В. Ю., Паршин Д. С. МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ПОЧЕК ЮНОШЕЙ ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ.....	5
Basii R. V., Bondarenko N. N., Beshulia O. O., Skiba D. S., Vakulenko I. P., Komarevskii V. V., Mykhaylichenko V. Yu., Parshin D. S. THE MORPHOMETRIC PARAMETERS OF KIDNEYS IN YOUNG MEN OF DONETSK PEOPLE'S REPUBLIC.....	5
Белоусова Н. И., Ткаченко П. В., Петрова Е. В. ОСОБЕННОСТИ СЕНСОРНО-ЭФФЕКТОРНЫХ КОРРЕЛЯЦИОННЫХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ АМПЛИТУДНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ЗРИТЕЛЬНЫХ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ У ЛИЦ РАЗНОГО ПОЛА С ПОЛЮСАМИ КОГНИТИВНОГО СТИЛЯ ПОЛЕЗАВИСИМОСТЬ-ПОЛЕНЕЗАВИСИМОСТЬ	11
Belousova N. I., Tkachenko P. V., Petrova E. V. FEATURES OF SENSORY-EFFECTOR CORRELATION RELATIONSHIPS OF AMPLITUDE CHARACTERISTICS OF VISUAL EVOKED POTENTIALS IN PERSONS OF DIFFERENT SEXES WITH POLES OF THE COGNITIVE STYLE OF UTILITY-GENDER DEPENDENCE	11
Георгиева К. С., Павлова С. И., Максимов М. Л. НОСИТЕЛЬСТВО ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ CYP2C9, VKORC1 И CYP4F2 У ПАЦИЕНТОВ-ЧУВАШЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ РЕВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА	20
Georgieva K. S., Pavlova S. I., Maksimov M. L. CARRIAGE OF CYP2C9, VKORC1 AND CYP4F2 GENE POLYMORPHISMS IN CHUVASH PATIENTS WITH CHRONIC RHEUMATIC HEART DISEASE	20
Глаголев С. В., Матвеев А. В., Абдуллаев Ш. П., Сычев Д. А. БЕЗОПАСНОСТЬ ДАБИГАТРАНА ПО ДАННЫМ СПОНТАННЫХ СООБЩЕНИЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2017-2022 ГГ.....	30
Glagolev S. V., Matveev A. V., Abdullaev S. P., Sychev D. A. SAFETY OF DABIGATRAN ACCORDING TO SPONTANEOUS REPORTS IN THE RUSSIAN FEDERATION IN 2017-2022	30
Жариков Ю. О., Гаджихмедова А. Н., Васькин А. Ю., Жарикова Т. С., Боронихина Т. В., Олсуфьева А. В., Масленников Р. В. ЖИРОВОЙ КОМПОНЕНТ ТЕЛА У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ РАЗЛИЧНЫХ СОМАТОТИПОВ В СРАВНЕНИИ С ГРУППОЙ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ	40
Zharikov Yu. O., Gadziakhmedova A. N., Vaskin A. Yu., Zharikova T. S., Boronikhina T. V., Olsufieva A. V., Maslennikov R. V. FAT COMPONENT OF BODY IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS OF DIFFERENT SOMATOTYPES IN COMPARISON WITH HEALTHY PEOPLE.....	40
Кармирян А. А., Бобрик Ю. В., Бобрик Д. Ю. ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ СИСТЕМНОГО ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ МИГРЕНЬЮ В МЕЖИКТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ	47

Karmiryan A. A., Bobrik Yu. V., Bobrik D. Yu. DYNAMICS OF PARAMETERS OF SYSTEMIC OXIDANT-ANTIOXIDANT STATUS IN PATIENTS WITH CHRONIC MIGRAINE IN THE INTERICTAL PERIOD	47
Соколова Н. В., Занин С. А. ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОСТАЗА С РАЗВИТИЕМ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ, НАСТУПИВШЕЙ В РЕЗУЛЬТАТЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ	54
Sokolova N. V., Zanin S. A. RELATIONSHIP OF HEMOSTASIS INDICATORS WITH DEVELOPMENT COMPLICATIONS OF PREGNANCY, THAT OCCURRED IN AS A RESULT OF THE USE OF AUXILIARY REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES	54
Фомина К. А., Бочарова Т. В. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ Фолликулов щитовидной железы при экспериментально индуцированном ожирении.....	62
Fomina K. A., Bocharova T. V. STRUCTURAL AND FUNCTIONAL ORGANIZATION OF THYROID FOLLICLES IN EXPERIMENTALLY INDUCED OBESITY	62
Шевкопляр Л. А., Сатаева Т. П., Постникова О. Н., Куевда Т. А. БАКТЕРИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ СЫВОРОТКИ КРОВИ КРОЛИКОВ С ОСЛОЖНЕННЫМ ОЖОГОМ ПРИ ТЕРАПИИ ГИДРОЛАТАМИ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ КРЫМА.....	67
Shevkoptyas L. A., Sataieva T. P., Postnikova O. N., Kuevda T. A. DETERMINATION OF BACTERICIDAL ACTIVITY RABBIT BLOOD SERUM IN THE TREATMENT OF COMPLICATED BURNS USING GELS BASED ON CRIMEAN HYDROLATES	67
Шибанов С. Э., Ященко С. Г., Власенко М. С., Лупинос А. А. ОСТРЫЕ ДЕТСКИЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В САНАТОРИИ: ГИГИЕНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	74
Shibanov S. E., Yashchenko S. G., Vlasenko M. S., Lupinos A. A. ACUTE PEDIATRIC RESPIRATORY DISEASES IN THE SANATORIUM: HYGIENIC RECOMMENDATIONS.....	74
Штыгашева О. В., Агеева Е. С., Матвеева Е. В. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА В РЕСПУБЛИКЕ ХАКАСИЯ	80
Shtygasheva O. V., Ageeva E. S., Matveeva E. V. EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA IN THE REPUBLIC OF KHAKASSIA.....	80

УДК: 611.61-053.67: 572.5(477.62)

DOI: 10.29039/2224-6444-2024-14-4-5-10

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ПОЧЕК ЮНОШЕЙ ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ

Басий Р. В.¹, Бондаренко Н. Н.¹, Бешуля О. А.¹, Скиба Д. С.¹, Вакуленко И. П.¹,**Комаревский В. В.¹, Михайличенко В. Ю.², Паршин Д. С.³**

¹ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России), 283003, пр. Ильича, 16, Донецк, Россия

²Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «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

³ФГБУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет», 414000, ул. Бакинская, 121, Астрахань, Россия

Для корреспонденции: Бондаренко Надежда Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой физиологии с лабораторией теоретической и прикладной нейрофизиологии им. акад. В. Н. Казакова, ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России, e-mail: nanibo50@mail.ru

For correspondence: Nadezhda N. Bondarenko, MD, Professor, Head of the Department of Physiology with the Laboratory of Theoretical and Applied Neurophysiology named after Academician V. N. Kazakov, Donetsk State Medical University named after M. Gorky, e-mail: nanibo50@mail.ru

Information about author:

Basii R. V., <https://orcid.org/0000-0001-7419-271X>

Bondarenko N. N., <https://orcid.org/0000-0001-7452-7006>

Beshulia O. O., <https://orcid.org/0000-0002-6140-7301>

Skiba D. S., <https://orcid.org/0000-0002-0587-9785>

Vakulenko I. P., <https://orcid.org/0009-0000-7987-3768>

Komarevskii V. V., <https://orcid.org/0009-0009-7408-0385>

Mykhaylichenko V. Yu., <https://orcid.org/0000-0003-4204-5912>

Parshin D. S., <http://orcid.org/0000-0002-1050-7716>

РЕЗЮМЕ

В статье описаны результаты исследования морфометрических параметров почек у юношей Донецкой Народной Республики (ДНР). Учитывая влияние региональных экологических и социально-экономических факторов, данное исследование имеет прогностическое значение для клинической медицины, так как позволяет улучшить диагностику почечных патологий на ранних стадиях. Цель: изучить взаимосвязь линейных морфометрических показателей почек с соматотипами у юношей ДНР. Материал и методы. В рамках исследования проанализировано 184 ультразвуковых изображений почек мужчин 17-22 лет. Измерили длину, ширину синусов, площади продольных и поперечных сечений почечных синусов, диаметры почечных вен. Определение соматотипов проводилось согласно адаптированной модели Шелдона и Хит-Картера (2002). Обработка данных осуществлялась при помощи программного обеспечения Microsoft Excel 2013 и Statistica 13. Результаты. Согласно типам телосложения участников разбили на четыре группы: эндо-мезоморфы, экто-мезоморфы, мезо-эктоморфы и эндо-эктоморфы. Представители эндо-эктоморфного типа телосложения демонстрируют наибольшие значения диаметра почечной вены, тогда как молодые люди мезо-эктоморфного соматотипа имеют наиболее длинные синусы, а ширина синуса больше всего выражена у лиц с эндо-мезоморфным типом телосложения. У людей с экто-мезоморфной конституцией обнаружены самые маленькие размеры площади продольного сечения синусов, в то время как у обладателей мезо-эктоморфного типа телосложения выявлены наименьшие показатели площади поперечного сечения. Исследование выявило статистически значимые различия в морфометрических характеристиках почек у юношей различных соматотипов ДНР. Результаты показали, что левая почка у большинства была больше правой, что соответствует предыдущим исследованиям и может быть связано с распределением мышечной и жировой массы. Заключение. Средние размеры левой почки превышали размеры правой у лиц мужского пола юношеского возраста. Результаты могут быть использованы для разработки индивидуализированных подходов в диагностике и лечении патологий почек.

Ключевые слова: почка, антропометрические параметры, соматотип.

THE MORPHOMETRIC PARAMETERS OF KIDNEYS IN YOUNG MEN OF DONETSK PEOPLE'S REPUBLIC

Basii R. V.¹, Bondarenko N. N.¹, Beshulia O. O.¹, Skiba D. S.¹, Vakulenko I. P.¹,**Komarevskii V. V.¹, Mykhaylichenko V. Yu.², Parshin D. S.³**

¹Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russian Federation

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

³Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

SUMMARY

The article describes the results of the study of morphometric parameters of kidneys in young men of the Donetsk People's Republic (DPR). Taking into account the influence of regional environmental and socio-economic factors, this study is important for clinical medicine, as it allows to improve the diagnosis of renal pathologies at early stages. Goal: to study the relationship between linear morphometric parameters of the kidneys and somatotypes in young men of the DPR. Material and Methods. Within the framework of the study 184 ultrasound images of kidneys of men aged 17-22 years were analysed. The length, sinus width, areas of longitudinal and cross sections of renal sinuses, and diameters of renal veins were measured. Somatotypes were determined according to the adapted model of Sheldon and Heath-Carter (2002). Data processing was performed using Microsoft Excel 2013 and Statistica 13 software. Results. The participants were divided into four groups according to their body types: endo-mesomorphs, ecto-mesomorphs, meso-ectomorphs and endo-ectomorphs. Representatives of the endo-ectomorphic body type demonstrate the greatest values of renal vein diameter, while young people of the meso-ectomorphic somatotype have the longest sinuses, and sinus width is most pronounced in individuals with the endo-mesomorphic body type. In people with ecto-mesomorphic constitution the smallest sizes of the longitudinal cross-sectional area of sinuses were found, while the smallest parameters of the cross-sectional area were found in the owners of the meso-ectomorphic type of physique. The study revealed statistically significant differences in morphometric characteristics of kidneys in young men of different somatotypes of DPR. The results showed that the left kidney was larger than the right kidney in the majority, which is consistent with previous studies and may be related to the distribution of muscle and fat mass. Conclusion. Mean left kidney size was larger than right kidney size in adolescent male subjects. The results can be used for development of individualised approaches in diagnostics and treatment of kidney pathologies.

Key words: kidney, anthropometric parameters, somatotype.

Заболевания почек представляют собой серьезную проблему общественного здравоохранения, которая с каждым годом затрагивает все большее количество людей по всему миру [1]. Почки играют ключевую роль в поддержании гомеостаза, фильтрации крови и выведении конечных продуктов метаболизма из организма. Изучение морфометрических параметров почек у мужчин юношеского возраста имеет важное прогностическое значение для клинической медицины, в частности, с целью выявления патологий на ранних стадиях [2]. Учитывая особенности экологической обстановки и социально-экономических факторов, которые могут оказывать влияние на здоровье населения, исследование количественных характеристик почек у лиц, проживающих на территории Донецкой Народной Республики (ДНР), является особенно актуальным [3].

Результаты таких исследований позволяют создавать точные диагностические критерии, которые являются структурной основой дифференцировки индивидуальных особенностей и патологических проявлений заболеваний мочевой системы, а также для своевременного начала лечения. Учёт морфометрических показателей почек в совокупности с соматотипами помогает принимать обоснованные решения при выборе методов терапии и профилактических мероприятий [4; 5].

Представленное исследование также способствует лучшему пониманию влияния типа телосложения на размеры внутренних органов, что

имеет значение для разработки персонализированных подходов в медицине [6; 7]. Важно учитывать, что морфометрические параметры почек могут варьировать в зависимости от соматотипа, что должно отражаться в клинических рекомендациях.

Исследование, посвященное изучению морфометрических характеристик и анатомических особенностей почек у молодых мужчин, способствует расширению научной базы данных и обладает прикладной значимостью для развития клинических методов лечения в ДНР, открывая возможности для разработки индивидуальных стандартов и рекомендаций в нефрологии, урологии, трансплантологии и радиологической диагностики.

Цель работы – изучить взаимосвязь линейных морфометрических показателей почек с соматотипами у юношей ДНР.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследовали морфологические характеристики почек на 92 условно здоровых молодых мужчинах в возрасте от 17 до 22 лет. Комиссия по вопросам биоэтики при ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» полностью исключает ограничение интересов исследуемых и нанесение вреда их здоровью и всем этическим требованиям (заключение комиссии по биоэтике 31/5–1 от 12.05.2022). Используя серошкальную технологию и конвексный датчик Radmir, в ходе многофункционального ультразвукового исследования удалось полу-

чить 184 изображений в типичных положениях тела (на спине и боку) [8]. Измерены параметры почек, включая длину и ширину синусов, их площадь в продольном и поперечном сечении, а также диаметры правых и левых почечных вен. При продольном сканировании измеряли длину синуса почки, используя максимальное расстояние между касательными линиями к его верхней и нижней границе. При поперечном сканировании ширина синуса почки — наибольшее расстояние между касательными линиями, проведенными через ворота синуса почки и его боковой контур. Для определения площади продольного и поперечного сечения синуса использовали стандартную функцию «Area», которая применялась путем обведения контура синуса в соответствующих сечениях. Антропометрические исследования осуществлялись согласно широко принятому методическому подходу, разработанному В.В. Бунаком (1941) [9]. Для классификации соматотипов применили адаптированный метод Хит-Картера, основанный на схеме Шелдона. Система классификации по телосложению основывается на непрерывном спектре трех основных факторов: жировая масса (эндоморфия), костно-мышечная структура (мезоморфия) и параметры поверхности тела, включая развитие нервной системы (экторморфия). Для статистической обработки информации использовали программное обеспечение Statistica 13, после чего данные переносили в табличные формы с помощью Microsoft Office Excel 2016. При выявлении значимых различий между морфометрическими показателями почек у лиц с разными типами телосложения при несоответствии нормальному распределению, применяли непараметрический тест Манна-Уитни. Для определения отличий между количественными характеристиками почек у людей с разными типами телосложения применяли критерий Краске-

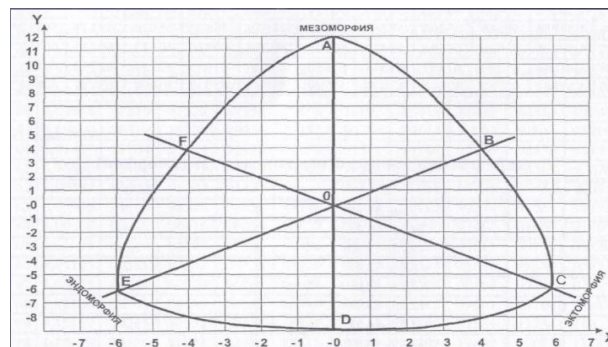


Рис. 1. Соматокарта по Б. Хиту и Л. Картеру
Fig. 1. Somatomap according to B. Heath and L. Carter

ла-Уоллиса. Представленные данные имели статистически значимые различия на уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследуемые лица разделились на четыре группы по признаку их соответствия конкретным типам телосложения. Соматотипологический профиль каждого типа соответствовал определенным координатам соматокарты Хит-Картера (рис. 1).

Среди всех участников исследования доминировала категория людей с эндо-мезоморфным телосложением (FOA) – 33 человека (36%). В состав группы, включающей представителей экто-мезоморфного типа телосложения (AOB), вошли 26 человек (28%). В группе мезо-экто-морфного типа телосложения (BOC) насчитывалось 23 представителя (25%). В наименее многочисленной группе молодые люди имели эндо-экто-морфный соматотип (COD) – 10 исследуемых (11%). В таблицах 1 и 2 представлены данные, собранные в ходе проведения ультразвуковых обследований.

Таблица 1. Показатели количественных параметров правой почки у юношей различных соматотипов.
Table 1. Quantitative parameters of the right kidney in young men of different somatotypes.

Количественные параметры	Координаты соматокарты			
	FOA	AOB	BOC	COD
Размеры почки				
Площадь продольного сечения синуса (см ²)	15,06±3,47	12,34±1,76	14,62±1,92	13,10±2,10
Площадь поперечного сечения синуса (см ²)	10,14±2,49	9,13±1,94	9,27±0,96	8,97±1,40
Длина синуса (см)	7,18±0,66	7,13±0,45	7,43±0,26	6,58±0,53
Ширина синуса (см)	3,86±0,40	3,70±0,28	3,84±0,27	3,80±0,14
Диаметр почечной вены (см)	0,71±0,08	0,76±0,08	0,68±0,02	0,79±0,04

Примечание: Формат представления данных: $M \pm sd$, где M – среднее арифметическое значение, sd – среднее квадратичное отклонение.

Средняя ширина левого почечного синуса у молодых людей с эндо-мезоморфным типом те-

лосложения (FOA) составляла $4,07 \pm 0,60$ см, превышая правую на 5,4% ($3,86 \pm 0,40$ см) ($p < 0,05$).

Таблица 2. Показатели количественных параметров левой почки у юношей различных соматотипов.
Table 2. Quantitative parameters of the left kidney in young men of different somatotypes.

Количественные параметры	Координаты соматокарты			
	FOA	AOB	BOC	COD
Размеры почки				
Площадь продольного сечения синуса (см ²)	16,75±3,73	14,85±2,83	15,74±1,32	14,58±1,57
Площадь поперечного сечения синуса (см ²)	10,67±2,22	10,14±1,92	9,97±1,09	9,76±1,00
Длина синуса (см)	7,35±0,90	7,33±0,48	7,63±0,33	6,97±0,42
Ширина синуса (см)	4,07±0,60	3,89±0,40	3,73±0,22	3,68±0,14
Диаметр почечной вены (см)	0,73±0,65	0,74±0,06	0,69±0,04	0,71±0,04

Примечание: Формат представления данных: $M \pm sd$, где M – среднее арифметическое значение, sd – среднее квадратичное отклонение.

Установлено, что для мужчин с экто-мезоморфным типом телосложения (AOB) имеются статистически значимые различия между левой и правой сторонами по определенным характеристикам: площадь продольного сечения левого почечного синуса равна $14,85 \pm 2,83$ см², что превышает значение для правого ($12,34 \pm 1,76$ см²) на 20,3% ($p < 0,05$). Правая почка имеет площадь поперечного синуса на 11,1% меньшую по сравнению с левой, равную $9,13 \pm 1,94$ см², тогда как левая составляет $10,14 \pm 1,92$ см².

Площадь поперечного сечения левой почки у людей с мезо-эктоморфным типом телосложения (BOC) составляла $9,97 \pm 1,09$ см², превышая на 7,6% значение для правой почки ($9,27 \pm 0,96$ см²) ($p < 0,05$). В среднем длина синуса левой почки составила $7,63 \pm 0,33$ см, что превышает длину правого синуса на 2,7%, равную $7,43 \pm 0,26$ см ($p < 0,05$). Левый синус имел ширину $3,73 \pm 0,22$ см, тогда как ширина правого составляла $3,84 \pm 0,27$ см, что на 2,9% меньше ($p < 0,05$). В результате измерений обнаружилось, что диаметр левой почечной вены составил $0,69 \pm 0,04$ см, что превышает размер правой почечной вены ($0,68 \pm 0,02$ см) на 1,4% ($p < 0,05$).

У представителей эндо-эктоморфного типа телосложения (COD) выявлено статистически значимое различие в размерах правых и левых почечных вен: правый диаметр составил $0,79 \pm 0,04$ см, что превышает левый диаметр ($0,71 \pm 0,04$ см) на 11,3% ($p < 0,05$).

Сравнение площади продольного сечения синуса почек у мужчин разных типов телосложения выявляет статистически значимые различия между эндо-мезоморфным (FOA) и экто-мезоморфным (AOB), а также между эндо-мезоморфным (FOA) и эндо-эктоморфным (COD) соматотипами ($p < 0,05$). Также выявлены значимые отличия между экто-мезоморфным (AOB) и мезо-эктоморфным (BOC) типами телосложения ($p < 0,05$).

Статистический анализ выявил различия в длине синусов почек между представителями

эндо-мезоморфного (FOA) и мезо-эктоморфного (BOC) типа телосложения, а также между эндо-мезоморфным (FOA) и эндо-эктоморфным (COD) соматотипами ($p < 0,05$). Выявлены значимые различия этого показателя между экто-мезоморфным (AOB) и мезо-эктоморфным (BOC) типами телосложения, а также между мезо-эктоморфным (BOC) и эндо-эктоморфным (COD) соматотипами ($p < 0,05$).

Между группами с эндо-мезоморфным (FOA) и экто-мезоморфным (AOB), эндо-мезоморфным (FOA) и эндо-эктоморфным (COD) типами телосложения обнаружены статистически значимые различия по ширине синуса почек ($p < 0,05$).

Установлено, что диаметр почечной вены у мужчин с мезо-эктоморфным (BOC) телосложением демонстрирует значимые различия с этим же показателем у юношей остальных групп: эндо-мезоморфного (FOA), экто-мезоморфного (AOB) и эндо-эктоморфного (COD) соматотипов ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках данной работы выявлен значимый полиморфизм почек, проявляющийся вариативностью количественных характеристик органа у молодых людей разного телосложения из Донецкой Народной Республики. При диагностике и лечении заболеваний почек важно учитывать особенности антропометрии пациента.

Установлено, что у большей части испытуемых размеры левой почки превышают размеры правой по длине и ширине. Исследования ранее указывали на больший объем левой почки относительно правой, что, возможно, обусловлено различиями в анатомических характеристиках размещения почек и их кровообращения [3-5; 11; 12]. В некоторых исследованиях утверждается, что левая почка, как правило, имеет более короткую почечную артерию, что может способствовать большему кровотоку, сопровождающемуся увеличенным тканевым объемом сосудов

гемомикроциркуляторного русла, лучшей трофикой почечных канальцев и, как следствие, преобладанию линейных размеров органа [13].

Между разными типами телосложения у людей выявлены существенные различия по количественным нефрологическим параметрам. Установлено, что ширина синуса почек выше у индивидуумов с эндо-мезоморфной конституцией тела, в то время как молодые люди с мезо-эктоморфным типом телосложения характеризуются более длинными синусами. Различия обусловлены индивидуальными характеристиками строения тела, включая распределение жира и мышц, что сказывается на форме и размерах почек. Создание более точных нормограмм для определения морфометрических характеристик почек среди молодых мужчин может быть облегчено благодаря полученным данным, которые учитывают региональные и антропометрические различия.

Исследование способствует углублению понимания морфологии почечной системы и повышению качества диагностических процедур, а также оптимизации терапии патологий почек среди молодого мужского населения в Донецкой Народной Республике. Для подтверждения результатов исследования и создания точных диагностических параметров требуется дополнительное исследование в данной сфере.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования доминирующими типами телосложения среди молодых людей Донецкой Народной Республики выявлены следующие: представители эндо-мезоморфного (FOA), экто-мезоморфного (AOB), мезо-эктоморфного (BOC), а также эндо-эктоморфного (COD) соматотипов. Исследование показало, что левые почки в основном имеют больший размер по сравнению с правыми почками. Установлено наличие статистически значимых различий между людьми разного телосложения по некоторым параметрам почек: наибольшая ширина синусов почек характерна для лиц с эндо-мезоморфным типом телосложения (FOA), длина синусов почек больше всего выражена у представителей мезо-эктоморфного типа телосложения (BOC), а наибольший диаметр почечной вены наблюдается у молодых людей с эндо-эктоморфным типом телосложения (COD). Установлено, что лица с экто-мезоморфной конституцией тела (AOB) имеют самые маленькие размеры площади продольного сечения синусов, тогда как у юношей с мезо-эктоморфным типом телосложения (BOC) выявлены наименьшие значения площади поперечного сечения синусов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Tamargo C., Hanouneh M., Cervantes C. E. Treatment of Acute Kidney Injury: A Review of Current Approaches and Emerging Innovations. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(9):2455.4. doi:10.3390/jcm13092455.
2. Ганькова И. В. Ультразвуковая диагностика воспалительных и диффузных заболеваний почек. Минск.: БелМАПО; 2023.
3. Shi C., Cao H., Zeng G., Wu H., Wang Y. Mendelian randomization analyses explore the effects of micronutrients on different kidney diseases. *Front. Nutr.* 2024;11:1440800. doi:10.3389/fnut.2024.1440800.
4. Немировская Т. А., Фомина Е. Е., Бредихин Р. А., Ахметзянов Р. В., Гаптраванов А. Г., Нуриев Д. Н. Диагностика комбинированных вариантов строения левой почечной вены (обзор литературы с клиническим примером). *Acta medica Eurasica*. 2024;1:82-92. doi:10.47026/2413-4864-2024-1-82-92.
5. Braconnier P., Piskunowicz M., Vakilzadeh N., Müller M.E., Zürcher E., Burnier M., Pruijm M. How reliable is renal ultrasound to measure renal length and volume in patients with chronic kidney disease compared with magnetic resonance imaging? *Acta Radiol.* 2020;61(1):117-127. doi:10.1177/0284185119847680.
6. Tenajas R., Miraut D., Illana C.I., Alonso-Gonzalez R., Arias-Valcayo F., Herraiz J. L. Recent Advances in Artificial Intelligence-Assisted Ultrasound Scanning. *Applied Sciences*. 2023;13(6):3693. doi:10.3390/app13063693.
7. Al Salmi I., Al Hajriy M., Hannawi S. Ultrasound measurement and kidney development: a mini-review for nephrologists. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2021;32(1):174-182. doi:10.4103/1319-2442.318520.
8. Singla R. K., Kadatz M., Rohling R., Ngan C. Kidney Ultrasound for Nephrologists: A Review. *Kidney Med.* 2022;4(6):100464. doi:10.1016/j.xkme.2022.100464.
9. Almanaa M., Alahmad H., Alarifi M., Alenazi K., Abanomy A., Alneghaimishi K., Albathi R. Exploring the link between kidney dimensions and anthropometric measurements: insights from a Saudi population study. *Archives of Medical Science – Atherosclerotic Diseases*. 2024;9(1):171-176. doi:10.5114/amsad/192995.
10. The Heath-Carter Anthropometric Somatotype. *Exercise Physiology*. 2007 Jun 21;185-219. doi:10.1201/9781420008784.pt5.

11. Duminda W. D., Pathirana K. G., Fernando M. U. J., et al. Ultrasonographic length of morphologically-normal kidneys in children presented to a premier tertiary healthcare setting of Sri Lanka. *BMC Nephrol.* 2019;20:183. doi: 10.1186/s12882-019-1377-z.
 12. Basii R., Bondarenko N., Skiba D., Beshulia O., Povazhnaya E., Mikhaylichenko V., Parshin D., Gorbunov A. Relationship of quantitative characteristics of the kidneys with anthropometric and somatotypological parameters of adolescent girls in the Donetsk region. *Archiv EuroMedica.* 2024; 14(2): e1. doi:10.35630/2024/14/2.201.
 13. Удочкина Л. А., Докаева Т. С. Углы отхождения почечных артерий от брюшной аорты у пациентов различных соматотипов. *Прикаспийский вестник медицины и фармации.* 2023;4(3):45-52. doi:10.29039/2712-8164-2023-3-45-52.
- ### REFERENCES
1. Tamargo C., Hanouneh M., Cervantes C. E. Treatment of Acute Kidney Injury: A Review of Current Approaches and Emerging Innovations. *Journal of Clinical Medicine.* 2024;13(9):2455.4. doi: 10.3390/jcm13092455.
 2. Gankova I. V. Ultrasound diagnostics of inflammatory and diffuse kidney diseases. Minsk: BelMAPO; 2023. (In Russ.).
 3. Shi C., Cao H., Zeng G., Wu H., Wang Y. Mendelian randomization analyses explore the effects of micronutrients on different kidney diseases. *Front. Nutr.* 2024;11:1440800. doi:10.3389/fnut.2024.1440800.
 4. Nemirovskaya T. A., Fomina E. E., Bredikhin R. A., Akhmetzyanov R. V., Gaptravanov A. G., Nuriev D. N. Diagnosis of combined left renal vein structural variants (literature review with clinical example). *Acta medica Eurasica.* 2024;1:82-92. (In Russ.). doi:10.47026/2413-4864-2024-1-82-92.
 5. Braconnier P., Piskunowicz M., Vakilzadeh N., Müller M.E., Zürcher E., Burnier M., Pruijm M. How reliable is renal ultrasound to measure renal length and volume in patients with chronic kidney disease compared with magnetic resonance imaging? *Acta Radiol.* 2020;61(1):117-127. doi: 10.1177/0284185119847680.
 6. Tenajas R., Miraut D., Illana C. I., Alonso-Gonzalez R., Arias-Valcayo F., Herraiz J. L. Recent Advances in Artificial Intelligence-Assisted Ultrasound Scanning. *Applied Sciences.* 2023;13(6):3693. doi:10.3390/app13063693.
 7. Al Salmi I., Al Hajriy M., Hannawi S. Ultrasound measurement and kidney development: a mini-review for nephrologists. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation.* 2021;32(1):174-182. doi:10.4103/1319-2442.318520.
 8. Singla R.K., Kadatz M., Rohling R., Nguan C. Kidney Ultrasound for Nephrologists: A Review. *Kidney Med.* 2022;4(6):100464. doi: 10.1016/j.xkme.2022.100464.
 9. Almana M., Alahmad H., Alarifi M., Alenazi K., Abanomy A., Alneghaimishi K., Albathi R. Exploring the link between kidney dimensions and anthropometric measurements: insights from a Saudi population study. *Archives of Medical Science – Atherosclerotic Diseases.* 2024;9(1):171-176. doi:10.5114/amsad/192995.
 10. The Heath-Carter Anthropometric Somatotype. *Exercise Physiology.* 2007 Jun 21;185-219. doi:10.1201/9781420008784.pt5.
 11. Duminda W. D., Pathirana K. G., Fernando M. U. J., et al. Ultrasonographic length of morphologically-normal kidneys in children presented to a premier tertiary healthcare setting of Sri Lanka. *BMC Nephrol.* 2019;20:183. doi: 10.1186/s12882-019-1377-z.
 12. Basii R., Bondarenko N., Skiba D., Beshulia O., Povazhnaya E., Mikhaylichenko V., Parshin D., Gorbunov A. Relationship of quantitative characteristics of the kidneys with anthropometric and somatotypological parameters of adolescent girls in the Donetsk region. *Archiv EuroMedica.* 2024; 14(2):e1. doi:10.35630/2024/14/2.201.
 13. Udochkina L. A., Dokaeva T. S. Angles of renal arteries from the abdominal aorta in patients of different somatotypes. *Caspian Journal of Medicine and Pharmacy.* 2023;4(3):45-52. doi:10.29039/2712-8164-2023-3-45-52. (In Russ.).

ОСОБЕННОСТИ СЕНСОРНО-ЭФФЕКТОРНЫХ КОРРЕЛЯЦИОННЫХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ АМПЛИТУДНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ЗРИТЕЛЬНЫХ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ У ЛИЦ РАЗНОГО ПОЛА С ПОЛЮСАМИ КОГНИТИВНОГО СТИЛЯ ПОЛЕЗАВИСИМОСТЬ-ПОЛЕНЕЗАВИСИМОСТЬ

Белюсова Н. И., Ткаченко П. В., Петрова Е. В.

Кафедра нормальной физиологии, НИИ физиологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 305041, ул. К. Маркса, 3, Курск, Россия

Для корреспонденции: Белюсова Надежда Игоревна, доцент кафедры нормальной физиологии, заведующий лабораторией НИИ физиологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», e-mail: sokolova.nadia@yandex.ru

For correspondence: Nadezhda I. Belousova, associate Professor of the Department of Normal Physiology, Kursk State Medical University, e-mail: sokolova.nadia@yandex.ru

Information about authors:

Belousova N. I., <https://orcid.org/0000-0001-5299-6100>

Tkachenko P. V., <https://orcid.org/0000-0002-2725-6482>

Petrova E. V., <https://orcid.org/0000-0002-2547-1701>

РЕЗЮМЕ

Известно, что результативность и эффективность произвольной двигательной активности, требующая зрительного, слухового и проприоцептивного контроля, зависит от соответствующей межсистемной сенсорно-эффекторной настройки и сонстройки соответствующих систем. В ряде исследований показаны половые различия сенсоромоторной координации на нейро- и психофизиологическом уровнях. Интересными представляются и результаты, касающиеся закономерностей двигательной активности в зависимости от принадлежности к полюсу полезависимость-полenezависимость. Материал и методы. В исследовании у испытуемых мужского и женского пола, относящихся к разным полюсам когнитивного стиля полезависимость-полenezависимость, исследованы амплитудные характеристики зрительных вызванных потенциалов на шахматный паттерн и определены показатели произвольных бимануальных движений. Методом корреляционного анализа установлены закономерности взаимоотношений зарегистрированных показателей. Результаты. Выявлено, что особенности сенсорно-эффекторных взаимоотношений определяются доминирующим сенсорным каналом и принадлежностью к определенному полюсу когнитивного стиля полезависимость-полenezависимость. Обсуждение. У мужчин обоих типов достижение полезного приспособительного результата – эффективной бимануальной координации – достигается в результате сонстройки элементов системы при выполнении заданий различной сложности на уровне их безошибочной реализации. У женщин полюс когнитивного стиля определяет использование внутренней проприоцептивной информации, получаемой от рецепторов эффектора при реализации первых заданий, и общая стратегия направлена на повышение активности межсистемных взаимодействий при совершении ошибки в системе. Заключение. Установленные закономерности реализации двигательных программ с учетом гендерной принадлежности, особенностей когнитивной деятельности и зрительного сенсорного обеспечения могут служить основанием для разработки рекомендаций по организации и критериальному обеспечению профессионального отбора на производства, в различные виды спорта.

Ключевые слова: зрительно-моторная координация, произвольные бимануальные движения, зрительные вызванные потенциалы, когнитивный стиль полезависимость-полenezависимость.

FEATURES OF SENSORY-EFFECTOR CORRELATION RELATIONSHIPS OF AMPLITUDE CHARACTERISTICS OF VISUAL EVOKED POTENTIALS IN PERSONS OF DIFFERENT SEXES WITH POLES OF THE COGNITIVE STYLE OF UTILITY-GENDER DEPENDENCE

Belousova N. I., Tkachenko P. V., Petrova E. V.

Kursk State Medical University, Kursk, Russia

SUMMARY

It is known that the effectiveness and efficiency of voluntary motor activity, which requires visual, auditory and proprioceptive control, depends on the appropriate intersystem sensory-effector tuning and attunement of the corresponding systems. A number of studies have shown sexual differences in sensorimotor coordination at the neuro- and psychophysiological levels. The results concerning the patterns of motor activity depending on belonging to the pole of utility-field dependence are also interesting. Material and methods. In our study, in male and female subjects belonging to different poles of the cognitive style of utility-field dependence, the amplitude characteristics of visual evoked potentials for a chess pattern were studied and indicators of arbitrary bimanual movements were determined. By the method of correlation analysis, the regularities of the relationships of the registered indicators are established. Results. It is revealed that the features of sensory-effector relationships are determined by the dominant sensory channel and

belonging to a certain pole of the cognitive style of utility-field dependence. Discussion. In both types of men, the achievement of a useful adaptive result – effective bimanual coordination – is achieved as a result of attunement of system elements when performing tasks of varying complexity at the level of their error-free implementation. In women, the pole of cognitive style determines the use of internal proprioceptive information received from effector receptors during the implementation of the first tasks, and the overall strategy is aimed at increasing the activity of intersystem interactions when making a mistake in the system. Conclusion. The established patterns of implementation of motor programs, taking into account gender, characteristics of cognitive activity and visual sensory support, can serve as the basis for the development of recommendations for the organization and criteria for ensuring professional selection for production and various sports.

Key words: hand-eye coordination, voluntary bimanual movements, visual evoked potentials, cognitive style of utility dependence and independence.

Ранее было показано, что результативность и эффективность произвольной двигательной активности, требующей зрительного, слухового и проприоцептивного контроля, зависит от соответствующей межсистемной сенсорно-эффекторной настройки и сонстройки соответствующих систем [1-5]. При исследовании закономерностей организации произвольной бимануальной двигательной активности были описаны основные особенности зрительного сенсорного обеспечения бимануальных движений [1; 5; 6], определяемые распространением сенсорной информации в зрительной системе при зрительном восприятии [2-7].

В ряде исследований показаны половые различия сенсомоторной координации на нейро- и психофизиологическом уровнях [1-10]. Интересными представляются результаты, касающиеся закономерностей двигательной активности в зависимости от принадлежности к полюсу поле-зависимость-полнезависимость [7]. Здесь важным методом исследования особенностей функционирования центральных структур зрительной сенсорной системы является метод зрительных вырванных потенциалов, как на обрабатываемый шахматный паттерн (ЗВПШП), так и на вспышку света. Тот или иной метод применяется в зависимости от особенностей цели и задач исследования [1; 2; 9-13]. В ряде наблюдений отмечены половые особенности функционирования зрительной системы, внутрисенсорных и сенсорно-эффекторных взаимодействий [1; 7; 8].

Показано, что у лиц женского пола временные характеристики зрительных вызванных потенциалов меньше, чем у мужчин, а амплитуды, наоборот, характеризуются большими значениями. Отмечено, что, как и пол, на особенности распространения зрительной информации и активацию ряда структур будут влиять возраст, функциональное состояние, особенности когнитивных стилей и типологический комплекс нервной системы [10; 14-16]. В современных источниках авторы отмечают, что от пола и когнитивного стиля также зависит динамика движений глаз при выполнении различных задач, особенно отмечено

влияние при навигации [17-19]. Установлено, что испытуемые с преобладанием режима восприятия, обусловленного активностью вентральных систем, лучше опознают перцептивно сложные изображения и не склонны к грубым ошибкам, которые иногда встречаются на фоне режима стимулирования и приспособления [16; 19].

Однако, следует отметить, что несмотря на достаточное количество исследований, остаются не все стороны изучены закономерности сенсорно-эффекторных взаимоотношений показателей активности центральных структур зрительной сенсорной системы по данным ЗВПШП с характеристиками произвольной бимануальной координации у лиц разных полов, принадлежащих к различным полюсам когнитивного стиля поле-зависимость-полнезависимость, что и послужило целью нашего исследования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании на основе информированного согласия приняли участие 95 испытуемых мужского и женского пола (мужчин – 41 и женщин – 54). Особенности распространения информации в зрительной системе оценивали посредством регистрации зрительных вызванных потенциалов на шахматный паттерн (ЗВПШП) в отведении Oz-Fz с использованием нейромиеоанализатора НМА-4-01 «Нейромиан» (Таганрог, Россия) с соответствующим программным обеспечением по стандартной методике [11].

При анализе оценивали амплитуды компонентов N75, P100, N145, P200, а также их различия в зависимости от латерализации поступления стимула. Уровень бимануальной координации оценивали методом суппортметрии [1; 7] с использованием авторского программного обеспечения [20]. При реализации шести двигательных треков фиксировали общее время выполнения задания (ОВ), время на контуре трека (ВНК), время вне контура при сбое (ВБК) и количество ошибок-сбоев (КО), на их основе рассчитывали скорость выполнения задания (СК), скорость реакции при исправлении ошибки (СР) и интегральный показатель координации (ИПК) как характеристику

эффективности реализации двигательной программы.

Принадлежность испытуемых к когнитивному стилю определяли с применением авторской программы «Готшильд-1.0» [21]. Индекс полезависимость-полнезависимость рассчитывали по стандартной формуле. При индексе равном или более 2,5 испытуемого относили к полнезависимому типу, а менее 2,5 – к полезависимому.

При статистической обработке, используя критерий Колмогорова-Смирнова, все первичные данные были проверены на нормальность распределения и равенство генеральных дисперсий, поэтому был использован параметрический анализ. При выполнении корреляционного анализа рассчитывали коэффициенты прямолинейной корреляции (r) с ошибкой (m), корреляционные отношения рассматриваемых характеристик (η) с ошибкой (m). Оценка степени криволинейности корреляционной зависимости производится при помощи критерия криволинейности (F_{ξ}^{ζ}). Полный корреляционный анализ производился посредством программы Excel 2019 и STATISTICA.

Достоверность различий оценивалась по стандартной формуле с использованием t -критерия Стьюдента. Для оценки значимости корреляционных взаимосвязей характеристик рассчитывали коэффициент суммарной многосторонней корреляции как $\sum r+\eta$ [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В матрице корреляционных взаимоотношений амплитудных характеристик зрительных вызванных потенциалов на шахматный паттерн, зарегистрированных при правосторонней стимуляции, с показателями бимануальной координации у полезависимых мужчин (таблица 1) суммарный уровень взаимосвязей составил значение $\sum r+\eta = 37,25$. Что касается характеристик суппотметрии у полезависимых мужчин, показатели которых взаимосвязаны с амплитудами рассматриваемых вызванных потенциалов, то в системе с правосторонней стимуляцией суммарная многосторонняя скоррелированность первого двигательного трека находится на уровне 6,73, второго – 11,41, третьего – 5,71, четвертого – 9,27, пятого – 9,5, а шестого – 5,04.

Анализ внутренней структуры корреляционных связей показал, что наряду с криволинейными отношениями установлено наличие большого количества положительных прямолинейных связей амплитуд ранних компонентов N75 и P100 с характеристиками дефекта реализации заданий – временем вне контура и количеством ошибок.

Межсистемные связи рассматриваемых показателей, обусловленные поступлением зрительного сенсорного стимула слева, находятся на уровне $\sum r+\eta = 69,51$. В то же время показатели

Таблица 1. Суммарная многосторонняя скоррелированность амплитуд характеристик ЗВПШП с показателями бимануальной координации у мужчин.

Table 1. Total multilateral correlation of the amplitudes of the visual evoked potentials to a chess pattern (VEPCP) characteristics with indicators of bimanual coordination in men.

Полезависимые				
Стимуляция справа				
Показатель	N75	P100	N145	P200
$\sum r+\eta$	11,41	16,06	11,9	9,29
Ранг	III	I	II	IV
Стимуляция слева				
$\sum r+\eta$	17,73	17,04	12,84	21,54
Ранг	II	III	IV	I
Полнезависимые				
Стимуляция справа				
$\sum r+\eta$	25,39	4,72	13,26	13,8
Ранг	I	IV	III	II
Стимуляция слева				
$\sum r+\eta$	24,16	9,3	10,12	13,73
Ранг	I	IV	III	II

Примечание: $\sum r+\eta$ – сумма коэффициентов корреляции и корреляционных отношений (криволинейная корреляция); суммировались только достоверные связи.

сложно скоординированных произвольных движений характеризуются следующими уровнями многосторонних взаимосвязей с амплитудами ЗВПШП, зарегистрированными при стимуляции левого глаза для первого задания 6,33, второго – 13,72, третьего – 12,59, четвертого – 11,07, пятого – 18,17 и шестого – 7,27. Здесь обращает на себя внимание превалирование криволинейных связей амплитуд ранних компонентов вызванных потенциалов как с характеристиками дефекта выполнения заданий, так и с временными показателями прохождения трека. Поздний компонент P200 криволинейно коррелирует практически со всеми показателями суппортметрии, что, очевидно, и обуславливает его высокую скоррелированность. Среди закономерностей следует отметить наличие прямолинейных обратно направленных связей в сопоставлениях N75-ИПК, P100-ИПК в системах наиболее скоррелированных заданий.

У испытуемых мужского пола, относящихся к полнезависимому полюсу рассматриваемого когнитивного стиля, уровень корреляционных связей амплитуд компонентов ЗВПШП, зарегистрированных при стимуляции правого глаза, с характеристиками суппортметрии составил значение $\sum r+\eta = 57,17$. Здесь уровень взаимоотношений характеристик двигательных заданий выглядит следующим образом: первое – 4,03, второе – 9,5, третье – 10,58, четвертое – 4,53, пятое – 17,09 и шестое – 11,44.

Внутренняя структура корреляционной матрицы характеризуется преимущественно криволинейными связями амплитуд компонентов вызванных потенциалов, особенно N75, со всеми характеристиками реализации двигательных заданий. Обращает на себя внимание наличие прямолинейных обратно направленных корреляционных связей в парах P200-ОВ, P200-СР.

В аналогичной системе, обусловленной стимуляцией левого глаза, сумма коэффициентов корреляции и корреляционных взаимоотношений составила $\sum r+\eta = 57,31$. В данной системе показатели бимануальной координации отдельно по заданиям взаимосвязаны на уровне: первого – 4,69, второго – 11,14, третьего – 12,96, четвертого – 1,95, пятого – 18,57 и шестого – 8,0. В данной системе внутренняя картина корреляционных связей в целом аналогична предыдущей. Однако, следует отметить появление прямолинейных положительных связей амплитуды компонента N75 с временными показателями бимануальной координации первого задания. Кроме того, левосторонняя стимуляция вызывает появление двусторонних криволинейных взаимоотношений амплитуды компонента P200 с ИПК.

У женщин (таблица 2), характеризующихся полнезависимостью, в корреляционной системе

амплитуд характеристик ЗВПШП, зарегистрированных при поступлении сенсорного стимула справа, с показателями произвольных сложно скоординированных движений рук суммарный уровень взаимоотношений составил значение $\sum r+\eta = 46,08$. Суммарный уровень скоррелированности показателей координации, полученных при реализации различных заданий выглядит следующим образом: для первого задания – 10,06, второго – 4,15, третьего – 8,68, четвертого – 10,68, пятого – 4,95 и шестого – 7,57. Внутренняя структура корреляционной матрицы представляет собой преимущественно криволинейные корреляционные взаимоотношения значений амплитуд компонентов ЗВПШП с характеристиками большинства двигательных заданий на бимануальную координацию, за исключением четвертого, наиболее скоррелированного трека. Здесь установлены прямолинейные положительные связи в сопоставлениях амплитуд P100, N145, P200 с общим временем выполнения задания, скоростью и интегральным показателем координации и отрицательные в парах P100-ВНК, N145-ВНК, P200-ВНК.

В аналогичной системе корреляционных взаимоотношений, обусловленной поступлением зрительного стимула через левый глаз, суммарный уровень взаимосвязей находится на уровне $\sum r+\eta = 58,62$. Со стороны заданий координации уровень суммарных многосторонних взаимоотношений для первого задания находится на уровне 9,71, второго – 3,91, третьего – 11,19, четвертого – 14,81, пятого – 5,15 и шестого – 13,85. В целом, в данной системе внутренняя структура корреляции аналогична описанной выше, включая и особенности четвертого задания. Однако следует отметить, что при реализации шестого трека выраженный уровень взаимоотношений показывает амплитуда позднего компонента P200, криволинейно коррелирующая со всеми характеристиками, в то же время с ВНК установлена прямолинейная обратно направленная связь.

У испытуемых женского пола, относящихся к полнезависимому полюсу когнитивного стиля, уровень межсистемных взаимоотношений значений рассматриваемых амплитуд, полученных при стимуляции правого сенсорного входа, с показателями координации составил значение $\sum r+\eta = 53,95$. В этой системе показатели различных двигательных треков коррелируют следующим образом: первого на уровне 15,51, второго – 9,57, третьего – 0,09, четвертого – 5,45, пятого – 8,57 и шестого – 5,4. В данной системе на фоне криволинейных связей характеристик дефекта выполнения двигательных заданий с амплитудами компонентов ВП обращают на себя внимание взаимоотношения амплитуды компонента P200,

Таблица 2. Суммарная многосторонняя скоррелированность амплитуд характеристик ЗВПШП с показателями бимануальной координации у женщин.

Table 2. Total multilateral correlation of the amplitudes of the characteristics of visual evoked potentials for a chess pattern (VEPCP) with indicators of bimanual coordination in women.

Полезависимые				
Стимуляция справа				
Показатель	N75	P100	N145	P200
$\Sigma r+\eta$	14,18	6,12	11,23	14,55
Ранг	II	IV	III	I
Стимуляция слева				
$\Sigma r+\eta$	10,83	5,27	18,92	23,6
Ранг	III	IV	II	I
Полнезависимые				
Стимуляция справа				
$\Sigma r+\eta$	10,44	18,94	13,54	11,03
Ранг	IV	I	II	III
Стимуляция слева				
$\Sigma r+\eta$	11,86	18,41	11,07	18,16
Ранг	III	I	IV	II

Примечание: $\Sigma r+\eta$ – сумма коэффициентов корреляции и корреляционных отношений (криволинейная корреляция); суммировались только достоверные связи.

которая в ряде случаев, особенно в системе высоко скоррелированных первых заданий, обнаруживает прямолинейные положительные связи с ОВ, ВНК, ВВК, СР и отрицательные с СК и ИПК.

Система, сформированная с участием характеристик активации центральных элементов зрительной системы, обусловленных стимуляцией контрлатерального сенсорного входа, показала уровень корреляционных взаимосвязей в сумме $\Sigma r+\eta = 59,5$. Характеристики заданий для бимануальной координации взаимосвязаны на уровне 18,8 первого задания, 10,07 – второго задания, 7,8 – третьего задания, 7,93 – четвертого задания, 7,68 – пятого и 8,14 – шестого трека. В данной системе, как и в предыдущей, сохраняются общие закономерности корреляционных связей. Следует отметить выраженные связи как скорости выполнения двигательных заданий, так и скорости реакции при исправлении ошибки. Эти характеристики в ряде случаев обнаруживают прямолинейные отрицательные связи с высоко скоррелированным компонентом P200.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты показывают, что у полезависимых мужчин стимуляция доминантного сенсорного входа вызывает равномерную активацию центральных структур по ходу распространения возбуждения по соответствующим путям. Поступление сенсорного стимула через левый сенсорный вход вызывает резкое возрас-

тание уровня межсистемных взаимоотношений, что, вероятно, связано с необходимостью повышения эффективности функционирования системы с адекватным билатеральным дублированием информации и ее включением в процесс двигательной координации. Подобные закономерности наблюдались нами в условиях использования зрительных вызванных потенциалов на вспышку света [1; 3; 5]. Характерно, что наибольший уровень взаимосвязей обнаруживают показатели координации при выполнении заданий с большим количеством угловых элементов, требующих смены функций рук при их прохождении [1; 4]. Здесь, наряду с выраженными криволинейными связями, отражающими настройку системы на реализацию двигательной программы, имеются и прямолинейные корреляционные взаимоотношения, вероятно, свидетельствующие о роли активации первичной зрительной коры, стриатума и ассоциативных зон коры в детекции ошибочных произвольных движений, что согласуется с парадигмой генерации соответствующих компонентов [22; 23]. Это подтверждается и прямолинейными отрицательными взаимоотношениями со значениями скорости реализации заданий и интегрального показателя координации.

У мужчин, относящихся к полнезависимому типу, вне зависимости от латерализации поступления сенсорного стимула наблюдается одинаково высокий уровень межсистемных взаимоотношений амплитуд компонентов зрительных

вызванных потенциалов на шахматный паттерн с показателями произвольных целенаправленных движений рук. Здесь, как и у испытуемых полезависимого типа, доминирующие в структуре криволинейные связи свидетельствуют о выраженной настройке систем для достижения полезного приспособительного результата на основе контроля скоростно-временных показателей двигательной активности [1; 7].

Среди особенностей следует отметить выявленные немногочисленные прямолинейные обратно направленные межсистемные связи амплитуды компонента P200 с общим временем реализации трека и характеристиками дефекта его выполнения, что, очевидно, свидетельствует (с учетом источника происхождения элемента ВП [11]), о значительной роли активации элементов лимбико-ретикулярного комплекса и неспецифических ядер таламуса в безошибочной реализации произвольных двигательных программ бимануальных движений. Кроме того, выявленные криволинейные двусторонние связи амплитуды данного компонента с ИПК подтверждают наше предположение.

У испытуемых женского пола полезависимого типа рассматриваемого когнитивного стиля при стимуляции правого сенсорного входа уровень активации центральных структур зрительной сенсорной системы при реализации бимануальной двигательной активности располагается в области ближнего поля – 17 по Бродману и стволовых структур мозга, которые оказывают восходящие активирующие влияния посредством неспецифических систем [11]. Поступление зрительной информации через субдоминантный левый вход приводит, как и у мужчин, к выраженному возрастанию суммарных корреляционных связей в рассматриваемой системе. Очевидно, что здесь полюс активности смещается в область ассоциативной зрительной коры и возрастает значения активации стволовых структур ретикулярного комплекса при реализации двигательных заданий со сложными угловыми и полукружными элементами. В подтверждение следует отметить наличие прямолинейных обратнонаправленных связей амплитуд всех компонентов ЗВПШП с показателями времени выполнения, скорости и ИПК четвертого трека.

У женщин, относящихся к полезависимому полюсу рассматриваемого когнитивного стиля, вне зависимости от латерализации поступления стимула наибольшей активностью характеризуется стриарная кора с ее многочисленными связями, находящимися под модулирующим влиянием ретикулярной формации ствола и неспецифических ядер таламуса [2; 6; 11]. В то же время следующие ранги по уровню суммарных взаимос-

вязей приобретают первичные и ассоциативные зоны зрительной коры. Следует отметить важный момент, что у женщин полезависимого типа наибольший уровень взаимосвязей показывают характеристики выполнения первых двух двигательных проб, что очевидно свидетельствует о выработке двигательного стереотипа – научения. В рассматриваемых системах внутренняя структура корреляционных связей свидетельствует о настройке и сонстройке межсистемных взаимоотношений, проявляющихся в наличии большого количества криволинейных отношений, а также о роли активации соответствующих центральных структур, относящихся к зрительной сенсорной системе, в контроле скорости и точности выполнения заданий, минимизации количества ошибок и, как следствие, времени вне контура трека. Кроме того, интересным является факт наличия выраженной сонстройки активации зрительной системы со скоростью реакции при исправлении ошибки реализации трека [1; 4].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что уровень и эффективность активации центральных структур зрительного анализатора зависят от латерализации поступления стимула с учетом доминантного входа. Наряду со значением активации первичной и ассоциативной зон зрительной коры в реализации произвольных бимануальных движений выявлено выраженное значение структур лимбико-ретикулярного комплекса и неспецифических ядер таламуса в формировании стратегии реализации произвольной двигательной программы в зависимости от сложности выполняемого задания. Особенности сенсорно-эффекторных взаимоотношений определяются не только доминирующим сенсорным каналом, но и принадлежностью к определенному полюсу когнитивного стиля полезависимость-полезависимость. Однако у мужчин обоих типов достижение полезного приспособительного результата – эффективной бимануальной координации – достигается в результате сонстройки элементов системы при выполнении заданий различной сложности на уровне их безошибочной реализации.

У женщин полезависимый тип четко определяет использование внутренней проприоцептивной информации, получаемой от рецепторов эффектора при реализации первых заданий, и общая стратегия направлена на повышение активности межсистемных взаимодействий при совершении ошибки в системе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установленные закономерности реализации двигательных программ с учетом гендерной принадлежности, особенностей когнитивной де-

тельности и зрительного сенсорного обеспечения могут служить основанием для разработки рекомендаций по организации и критериальному обеспечению профессионального отбора на производства, в различные виды спорта, в том числе и для прогноза успешности спортивной деятельности, а также для профессионального отбора на обучение игре на музыкальных инструментах.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Ткаченко П. В., Бобынцев И. И. Соотношение моторных и сенсорных функций человека. Курск; 2016.
2. Montgomery D. P., Hayden D. J., Chaloner F. A., Cooke S. F., Bear M. F. Stimulus-Selective Response Plasticity in Primary Visual Cortex: Progress and Puzzles. *Front Neural Circuits*. 2022;15:815554. doi:10.3389/fncir.2021.815554.
3. Туровский Я. А., Алексеев В. Ю., Токарев В. Ю. Сенсорные особенности операторов в задачах управления эргатическими системами при отсутствии зрительной обратной связи. *Сенсорные системы*. 2024;38 (1):66-78. doi:10.31857/S0235009224010058.
4. Хаупшев М. Х., Бажев А. З., Бажев А. А., Мусакаев В. М. Координационная подготовка волейболиста как средство развития функции зрительной сенсорной системы. Теория и практика физической культуры. 2021;12:39-41.
5. Родин А. В., Луганская М. В. Взаимосвязь игровых действий с функциональным состоянием сенсорной системы спортсменов в волейболе. *Ученые записки университета им. П. Ф. Лесгафта*. 2021;6(196): 260-263. doi:10.34835/issn.2308-1961.2021.6.p260-263.
6. Pinti P., Tachtsidis I., Hamilton A. The present and future use of functional near infrared spectroscopy (fNIRS) for cognitive. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2020;1464(1):5-29.
7. Белоусова Н. И., Ткаченко П. В. Особенности распространения информации в зрительной сенсорной системе в зависимости от процессов зрительного восприятия. *Вестник новых медицинских технологий электронное периодическое издание*. 2021;1:21-27.
8. Yu Q., Tang Y., Li J., Lu Q., Wang H., Sui D., Zhou L., Wang Y., Heil M. Sex differences of event-related potential effects during three-dimensional mental rotation. *Neuroreport*. 2009;1:43-47.
9. Bressler S. L., Tang W., Sylvester C. M., Shulman G.L., Corbetta M. Top-down control of human visual cortex by frontal and parietal cortex in anticipatory visual spatial attention. *The Journal of neuroscience*. 2008;40: 10056-61.
10. Сычев В. В., Шатрова Н. В. Половые различия уровня постоянного потенциала мозга в состоянии бодрствования и их патофизиологическая оценка. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;2:153.
11. Зенков Л. Р., Ронкин М. А. Функциональная диагностика нервных болезней. Руководство для врачей. М.: «МЕДпресс-информ»; 2004.
12. Sakai J. Functional near-infrared spectroscopy reveals brain activity on the move. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2022;119(25):1-4.
13. Agam Y., Galperin H., Gold B. J., Sekuler R. Learning to imitate novel motion sequences. *Journal of vision*. 2007; 5:1-17.
14. Бельских И. А., Белогурова А. И. Отдельные аспекты психомоторной активности при разных стилях познавательной деятельности индивидуальности. *Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова*. 2021;29(1):35-44. doi:10.23888/PAVLOVJ202129135-44.
15. Roeber U., Widmann A., Trujillo-Barreto N. J., Herrmann C. S., O'Shea R. P., Schröger E. Early correlates of visual awareness in the human brain: Time and place from event-related brain potentials. *Journal of vision*. 2008;3:1-12.
16. Меркулова М. А., Лапкин М. М., Трутнева Е. А., Акулина М. В. Обратная связь как фактор формирования системной организации целенаправленного поведения при воспроизведении зрительных образов испытуемыми с различными свойствами ЦНС. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2018;66(2):116-121. doi:10.19163/1994-9480-2018-2(66)-116-121.
17. Кушнир А. Б., Михайлова Е. С., Герасименко Н. Ю. Влияние пола и когнитивного стиля на особенности движений глаз при навигации по карте. *Экспериментальная психология*. 2024;17(2):10-28. doi: 10.17759/exppsy.2024170201.
18. Abdi Sargezeh B., Tavakoli N., Daliri M. R. Physiology & Behavior Gender-based eye movement differences in passive indoor picture viewing: An eye-tracking study. *Physiology and Behavior*. 2019;206:43-50. doi:10.1016/j.physbeh.2019.03.023.
19. Boone A. P., Maghen B., Hegarty M. Instructions matter: Individual differences in navigation strategy and ability. *Memory and Cognition*. 2019;47 (7):1401-1414. doi:10.3758/s13421-019-00941-5.
20. Свидетельство РФ о регистрации программы для ЭВМ №2020615226. Опубл. 19.05.2020. Информационная система для обработки резуль-

татов эксперимента «Суппорт 2.0». Ткаченко П. В., Соколова Н. И., Петрова Е. В., Криволапов С. В.

21. Свидетельство РФ о регистрации программы для ЭВМ № 2017615838. Оpubл. 25.05.2017. Информационная система сбора и обработки результатов эксперимента на выявление поленазависимости-полезависимости «Тест Готшильда 1.0». Шванов В. В., Ткаченко П. В., Н. Соколова Н. И., Криволапов С. В.

22. Bar M. A cortical mechanism for triggering top-down facilitation in visual object recognition. *Journal of cognitive neuroscience*. 2003;4:600-609.

23. Yagi S., Galea L.A.M. Sex differences in hippocampal cognition and neurogenesis. *Neuropsychopharmacology*. 2019;44(1):200-213.

REFERENCES

1. Tkachenko P. V., Bobyntsev I. I. Correlation of human motor and sensory functions. Kursk; 2016. (In Russ.).

2. Montgomery D. P., Hayden D. J., Chaloner F. A., Cook S. F., Bear M. F. Plasticity of response to a stimulus in the primary visual cortex: progress and puzzles. *Anterior neural circuits*. 2022;15:815554. doi: 10.3389/fncir.2021.815554.

3. Turovsky Ya. A., Alekseev V. Yu., Tokarev V. Yu. Sensory features of operators in control tasks of ergatic systems in the absence of visual feedback. *Sensor systems*. 2024;38(1):66-78. (In Russ.). doi:10.31857/S0235009224010058.

4. Haupshev M. H., Bazhev A. Z., Bazhev A. A., Musakaev V. M. Coordination training of a volleyball player as a means of developing the function of the visual sensory system. *Theory and practice of physical culture*. 2021;12:39-41. (In Russ.).

5. Rodin A. V., Luganskaya M. V. The relationship of game actions with the functional state of the sensory system of athletes in volleyball. *Scientific notes of the P. F. Lesgaft University*. 2021;6(196):260-263. (In Russ.). doi 10.34835/issn.2308-1961.2021.6.p260-263.

6. Pinti P., Takhtsidis I., Hamilton A. The present and future use of near-infrared functional spectroscopy (fNIRS) for cognitive purposes. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2020;1464(1):5-29.

7. Belousova N. I., Tkachenko P. V. Features of information dissemination in the visual sensory system depending on the processes of visual perception. *Bulletin of New Medical Technologies electronic periodical*. 2021;1:21-27. (In Russ.).

8. Yu Q., Tang Y., Li J., Lu Q., Wang H., Sui D., Zhou L., Wang Y., Heil M. Sex differences of event-related potential effects during three-dimensional mental rotation. *Neuroreport*. 2009;1:43-47.

9. Bressler S. L., Tang W., Sylvester C. M., Shulman G. L., Corbetta M. Top-down control of human visual cortex by frontal and parietal cortex in anticipatory visual spatial attention. *The Journal of neuroscience*. 2008;40: 10056-61.

10. Sychev V. V., Shatrova N. V. Sex differences in the level of constant brain potential in the waking state and their pathophysiological assessment. *Modern problems of science and education*. 2019;2:153. (In Russ.).

11. Zenkov L. R., Ronkin M. A. Functional diagnostics of nervous diseases. A guide for doctors. M.: «MEDpress-inform»; 2004. (In Russ.).

12. Sakai J. Near-infrared functional spectroscopy reveals brain activity in motion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 2022; 119 (25):1-4.

13. Agam Y., Galperin H., Gold B. J., Sekuler R. Learning to imitate novel motion sequences. *Journal of vision*. 2007;5:1-17.

14. Belskikh I. A., Belogurova A. I. Certain aspects of psychomotor activity in different styles of cognitive activity of an individual. *The Russian Medical and Biological Bulletin named after Academician I. P. Pavlov*. 2021;29(1):35-44. (In Russ.). doi:10.23888/PAVLOVJ202129135-44.

15. Roeber U., Widmann A., Trujillo-Barreto N. J., Herrmann C. S., O'Shea R. P., Schröger E. Early correlates of visual perception in the human brain: time and place depending on the potentials of the brain associated with events. *The journal of vision*. 2008;3:1-12.

16. Merkulova M. A., Lapkin M. M., Trutneva E. A., Akulina M. V. Feedback as a factor in the formation of a systemic organization of purposeful behavior when reproducing visual images by subjects with different properties of the central nervous system. *Bulletin of the Volgograd State Medical University*. 2018;№2(66):116-121. (In Russ.). doi:10.19163/1994-9480-2018-2(66)-116-121.

17. Kushnir A. B., Mikhailova E. S., Gerasimenko N. Yu. The influence of gender and cognitive style on the features of eye movements during navigation on the map. *Experimental psychology*. 2024;17(2):10-28. (In Russ.). doi: 10.17759/exppsy.2024170201.

18. Abdi Sarghese B., Tavakoli N., Daliri M. R. Differences in physiology and behavior depending on gender during passive viewing of images indoors: a study on tracking eye movement. *Physiology and behavior*. 2019;206:43-50. doi:10.1016/j.physbeh.2019.03.023.

19. Boone A. P., Magen B., Hegarty M. Instructions matter: individual differences in strategy and navigation abilities. *Memory and cognitive abilities*. 2019;47(7):1401-1414. doi:10.3758/s13421-019-00941-5.

20. Certificate (RU) of official registration of computer program №2020615226. Publ. 05.19.2020. Computer system for software development «Support 2.0». Tkachenko P. V., Sokolova N. I., Petrova E. V., Krivolapov S. V. (In Russ.).

21. Certificate (RU) of official registration of computer programs № 2017615838. Publ. 25.05.2017. Information system for collecting and processing the results of an experiment to identify field dependence-utility dependence «Gottschild Test

1.0». Shvanov V. V., P Tkachenko P. V., Sokolova N. I., Krivolapov S.V. (In Russ.).

22. Bar M. Cortical mechanism for triggering downward facilitation in the recognition of visual objects. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2003;4:600-609.

23. Yagi S., Galea L.A. Sex differences in cognitive functions of the hippocampus and neurogenesis. *Neuropsychopharmacology*. 2019;44(1):200-213.

НОСИТЕЛЬСТВО ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ CYP2C9, VKORC1 И CYP4F2 У ПАЦИЕНТОВ-ЧУВАШЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ РЕВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Георгиева К. С.¹, Павлова С. И.¹, Максимов М. Л.²

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова» (ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И. Н. Ульянова»), 428015, Московский пр-т, д. 15, Чебоксары, Чувашская Республика, Россия

²Казанская государственная медицинская академия, филиал федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (КГМА - филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России), 125993, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва, Россия

Для корреспонденции: Георгиева Ксения Сергеевна, ассистент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и биохимии ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И. Н. Ульянова», e-mail: KseniaPharm@yandex.ru

For correspondence: Ksenia S. Georgieva, Assistant Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Biochemistry, I.N. Ulianov Chuvash State University», e-mail: KseniaPharm@yandex.ru

Information about authors:

Georgieva K. S., <https://orcid.org/0000-0002-8632-1408>

Pavlova S. I., <https://orcid.org/0000-0001-9976-7866>

Maksimov M. L., <https://orcid.org/0000-0002-8979-8084>

РЕЗЮМЕ

Цель. Проанализировать носительство полиморфизмов VKORC1, CYP2C9 и CYP4F2 среди пациентов чувашской популяции с хронической ревматической болезнью сердца (ХРБС). Материал и методы. В работе была изучена сплошная этнически однородная выборка, включившая 74 пациента-чуваши с ХРБС, поступивших в больничное учреждение города Чебоксары с мая 2023 г. по февраль 2024 г. Средний возраст пациентов составил 66,4 года, по гендерному составу мужчин было меньше – 37,8%, у всех пациентов была выявлена гипертоническая болезнь и хроническая сердечная недостаточность. Все пациенты находились на терапии варфарином одного производителя. При поступлении в стационар проводилась оценка достижения целевого диапазона МНО, и забор венозной крови на фармакогенетическое тестирование методом полимеразной цепной реакции. Результаты. Фармакогенетическое тестирование продемонстрировало, что 98,6% обследованных пациентов-чуваши являлись носителями какого-либо полиморфного аллеля по генам CYP2C9 ($_430_C>T$ (CYP2C9*2); $_1075_A>C$ (CYP2C9*3)), VKORC1 ($_-1639_G>A$) и CYP4F2 ($_C>T$). Наиболее распространенными были исследованные варианты гена VKORC1, зафиксированные у 72,97%, носительство гетерозиготных полиморфизмов CYP2C9 ($_430_C>T$) было выявлено у 20,27%, и у 8,1% по гену CYP2C9 ($_A>C$), гомозиготные аллели по CYP2C9*2 или CYP2C9*3 выявлены не были. В ходе сравнения носительства полиморфных аллелей исследуемых генов в группе пациентов как достигших, так и не достигших целевого диапазона МНО статистически значимых отличий выявлено не было. Обсуждение. Среди 74 проанализированных пациентов-чуваши с ХРБС, лишь у одного отсутствовали полиморфизмы генов CYP2C9, VKORC1 и CYP4F2, таким образом, практически все пациенты явились носителями хотя бы одного полиморфного варианта исследуемых генов. 78% пациентов-чуваши как в группе с протезами, так и с нативными клапанами имели трудности с достижением целевого МНО. Выводы. 98,6% обследованных пациентов-чуваши с ХРБС являлись носителями какого-либо полиморфизма, 72,97% имели аллель VKORC1 $_-1639_G>A$, 37,8% пациентов-чуваши явились носителями аллеля T CYP4F2. 20,27% пациентов-чуваши были носителями гетерозиготных полиморфизмов CYP2C9 ($_430_C>T$), 8,1% - гетерозиготы CYP2C9 ($_A>C$), при этом гомозиготного носительства CYP2C9 обнаружено не было.

Ключевые слова: варфарин, чуваша, фармакогенетика, взаимодействие, хроническая ревматическая болезнь сердца.

CARRIAGE OF CYP2C9, VKORC1 AND CYP4F2 GENE POLYMORPHISMS IN CHUVASH PATIENTS WITH CHRONIC RHEUMATIC HEART DISEASE

Georgieva K. S.¹, Pavlova S. I.¹, Maksimov M. L.²

¹I.N. Ulianov Chuvash State University, Cheboksary, Russia

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

SUMMARY

The article purpose was to analyze the carriage of VKORC1, CYP2C9, and CYP4F2 polymorphisms among patients of the Chuvash population with chronic rheumatic heart disease. Materials and methods. The study examined a

continuous ethnically homogeneous sample, which included 74 Chuvash patients with chronic rheumatic heart disease who were admitted to a hospital in Cheboksary from May 2023 to February 2024. The average age of the patients was 66.4 years, the gender composition of men was 37.8%, hypertension and chronic heart failure were detected in all patients, and all patients were treated with warfarin from the same manufacturer. Upon admission to the hospital, the achievement of the target range of INR was assessed, and venous blood was taken for pharmacogenetic testing by polymerase chain reaction. Results. Pharmacogenetic testing demonstrated that 98.6% of the examined Chuvash patients were carriers of some polymorphic allele for the genes CYP2C9 (_430_C>T (CYP2C9*2); _1075_A>C (CYP2C9*3)), VKORC1 (_-1639_G>A) and CYP4F2 (_C>T). The most common variants of the VKORC1 gene were detected in 72.97%, the carriage of heterozygous polymorphisms CYP2C9 (_430_C>T) was detected in 20.27%, and in 8.1% for the CYP2C9 gene (_A>C), homozygous alleles for CYP2C9*2 or CYP2C9*3 were not detected. During the comparison of the carriage of polymorphic alleles of the studied genes in the group of patients who both reached and did not reach the target range of INR, no statistically significant differences were found. Discussion. Among the 74 analyzed Chuvash patients with chronic rheumatic heart disease, only one had no polymorphisms of the CYP2C9, VKORC1 and CYP4F2 genes, thus, almost all patients were carriers of at least one polymorphic variant of the studied genes. 78% of the Chuvash patients in both the prosthetic and native valve groups had difficulty achieving the target INR. Conclusions. 98.6% of the examined Chuvash patients with chronic rheumatic heart disease were carriers of some polymorphism, 72.97% had the VKORC1_-1639_G>A allele, 37.8% of Chuvash patients were carriers of the T CYP4F2 allele. 20.27% of Chuvash patients were carriers of heterozygous CYP2C9 polymorphisms(_430_C>T), 8.1% were heterozygous CYP2C9(_A>C), while homozygous carriage of CYP2C9 was not detected.

Key words: warfarin, Chuvash, pharmacogenetics, interaction, chronic rheumatic heart disease

Хроническая ревматическая болезнь сердца (ХРБС) представляет собой заболевание, последствия которого могут быть тяжелыми и жизнеугрожающими. ХРБС чаще всего является результатом поствоспалительных поражений сердечных клапанов и сопровождается развитием пороков сердца. По данным проведенного исследования Global Burden of Disease (GBD-2015), сохраняется высокая заболеваемость и смертность от ХРБС, особенно в развивающихся странах. Так, около 30 миллионов людей страдают ХРБС, и это заболевание ежегодно уносит жизни примерно 345 000 человек. При этом в 2015 г. самая высокая распространенность ХРБС отмечалась в Океании, Центральной Африке, юге Сахары и Южной Азии, а самое высокое число смертностей от ХРБС были зафиксированы в Индии, Китае и Пакистане [1; 2].

С целью пожизненной профилактики тромбозомболических осложнений при ХРБС широко используется варфарин, а среди пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) в сочетании с протезированными клапанами сердца он, несмотря на растущее потребление новых антикоагулянтов в мире и РФ [2], остается безальтернативным вариантом. Согласно данным литературы, оптимально подобранная доза варфарина способствует снижению риска ишемического инсульта примерно на 60% [3]. С другой стороны, на фоне терапии варфарином в клинической практике нередко встречаются кровотечения, в том числе фатальные, что обусловлено узким терапевтическим диапазоном и широкими индивидуальными вариациями чувствительности.

Лечение варфарином предполагает поддержание целевого терапевтического диапазона международного нормализованного отношения (МНО), что является сложной задачей, ввиду на-

личия множества факторов, определяющих эффективность и безопасность варфарина. К таким факторам можно отнести как модифицируемые (к примеру, межлекарственные взаимодействия, вредные привычки), так и немодифицируемые (возраст, пол и генетические особенности) [4; 5]. Исследования последних десятилетий продемонстрировали убедительные ассоциации эффективности и безопасности варфарина с генами CYP2C9 (кодирует цитохром P-450) и VKORC1 (кодирует субъединицу 1 комплекса витамин К эпоксидредуктазы) [1-6]. Например, у носителей нередких аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 наблюдается снижение активности фермента, что приводит к частым эпизодам чрезмерной гипокоагуляции [7; 8]. Кроме того носителям медленных аллелей требуется более длительный подбор дозы и более низкая поддерживающая доза варфарина [7-9].

Генотипирование людей, проживающих на одной территории и относящиеся к одному этносу, часто выявляет близкий набор вариантов генов (в том числе полиморфизмов). По результатам последней Всероссийской переписи населения популяция чувашей занимает пятое место по численности в Российской Федерации [10], однако, сведения о частоте и распространённости генетических полиморфизмов данного этноса, на сегодняшний день немногочисленны, более того изучение носительства полиморфных аллелей CYP2C9, VKORC1 и CYP4F2 среди пациентов-чувашей на сегодняшний день не проводилось.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе бюджетного учреждения «Республиканский кардиологический диспансер» Министерства Здравоохранения Чувашской Республики (БУ «РКД» МЗ ЧР)

города Чебоксары, в которое были включены пациенты чувашской популяции, поступившие в стационар с диагнозом ХРБС, и получающие терапию варфарином. У всех пациентов предварительно получено информированное согласие на участие в исследовании, а также забор и сохранение биоматериала. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (протокол №5 от 23.05.23 г.). Этническая принадлежность определялась путем самоопределения с оценкой генеалогии в двух и более поколениях и отсутствия межэтнических браков.

Критерии включения:

- самоотнесение к этническому чувашу;
- стационарное лечение в БУ «РКД» МЗ ЧР по поводу ХРБС;
- возраст пациентов 18-80 лет.
- фармакотерапия варфарином

Материалом для фармакогенотипирования послужили 4 мл венозной крови, выделение ДНК и определение полиморфизмов CYP2C9 (rs1057910, rs1799853), VKORC1 (rs9923231) и CYP4F2 (C>T), было осуществлено методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени на ДНК-амплификаторе «Dtlite» компании «ДНК-Технология» (Россия).

Степень гипокоагуляции оценивали по уровню МНО в коагулограмме. Для оценки индивидуальной чувствительности к варфарину использовали среднюю суточную дозу варфарина (мг), которая требовалась для поддержания целевого диапазона МНО и была рекомендована для дальнейшей терапии на амбулаторном этапе.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.3.3 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. В случае нормального распределения описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). При ненормальном распределении количественные данные представлялись с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, отличного от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель отношения шансов с

95% доверительным интервалом (ОШ; 95% ДИ). Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга проверялось с использованием точного критерия Фишера ($p > 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование было включено 74 пациента-чуваша, средний возраст составил 66,4 года (Q1-Q3: 62,00 – 70,75), с диагнозом ХРБС, получающие варфарин. По гендерному составу количество женщин превалировало над мужчинами - 62,2% (n=46). У всех пациентов в качестве сопутствующей патологии была диагностирована гипертоническая болезнь (79,7% имели III стадию), а также хроническая сердечная недостаточность (ХСН, 73% приходилось на 2а, 18,9% - на 2б стадию, и 8,1% - на 1 стадию). Лишь у 10,9% пациентов не было в анамнезе легочной гипертензии, у 74,3% пациентов отмечалась фибрилляция предсердий. 75,7% пациентов имели механические протезы одного или более клапанов, у 24,3% пациентов протезы клапанов отсутствовали, однако количество баллов у них по шкале CHA2DS2-VASc было более двух, и требовалась терапия антикоагулянтами. На основании клинических и лабораторных (общий и биохимический анализы крови, коагулограмма) параметров были рассчитаны индексы HAS-BLED, CHA2DS2-VASc и HEMORR2HAGES. Значение индекса HAS-BLED > 3 (высокий геморрагический риск) выявлено у 52,7% (из них 40,5% - три балла, 12,2% - 4 балла) больных. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование представлена в таблице 1.

Всем пациентам было проведено фармакогенетическое тестирование на носительство полиморфных аллелей генов, ассоциированных с эффективностью и безопасностью варфарина. Функции и варианты полиморфизмов клинически значимых генов метаболизма варфарина представлены в таблице 2.

В результате фармакогенотипирования по гену VKORC1 (-1639_G>A, rs9923231) преобладал гетерозиготный полиморфизм GA у 48,7% (n=36), гомозиготный полиморфизм AA встречался с частотой 24,3% (n=18), «дикий» ген – 27,0% (n=20). В ходе тестирования на носительство полиморфных аллелей CYP2C9*2 (430 C>T, rs1799853) было продемонстрировано, что у 79,7% (n=59) пациентов полиморфизмы отсутствовали, гетеро-

**Таблица 1. Описательная характеристика исследуемых пациентов-чувашей.
Table 1. Descriptive characteristics of the studied Chuvash patients.**

Показатели		n = 74		
		Абс.	%	
пол	мужской	28	37,8	
	женский	46	62,2	
Сопутствующая патология	гипертоническая болезнь	74	100	
	нарушения ритма сердца	экстрасистолы	35	47,3
		фибрилляция предсердий	55	74,3
		предсердные пароксизмы	26	35,1
	ишемическая болезнь сердца	18	24,3	
	хроническая сердечная недостаточность	74	100	
	сахарный диабет	5	6,8	
	гиперлипидемии	53	71,6	

**Таблица 2. Характеристики исследуемых полиморфизмов генов.
Table 2. Characteristics of the studied gene polymorphisms.**

Название гена	Функция гена	Генетический маркер	Возможные генотипы
VKORC1	Кодирует субъединицу 1 витамин К – эпоксид-редуктазного комплекса - трансмембранного белка, основного фермента цикла витамина К	C(-1639)T Участок ДНК гена VKORC1 (регуляторная область), в котором происходит замена цитозина (C) в позиции -1639 на тимин (T)	C/C – нормальная концентрация фермента C/T – сниженная концентрация фермента T/T – низкая концентрация фермента
Ген - CYP2C9 генетический вариант CYP2C9*3	Кодирует фермент CYP2C9 – изофермент семейства цитохрома P450, участвующий в метаболизме ЛС	A1075C Участок ДНК гена CYP2C9, в котором происходит замена аденина (A) в позиции 1075 на цитозин (C)	A/A – нормальная функция фермента A/C – сниженная функция фермента C/C – значительно сниженная функция фермента
Ген - CYP2C9 генетический вариант CYP2C9*2		C430T Участок ДНК гена CYP2C9, в котором происходит замена цитозина (C) на тимин (T) в позиции 430	C/C – нормальная функция фермента C/T – сниженная функция фермента T/T – значительно сниженная функция фермента
CYP4F2	кодирует лейкотриен В4 омега-гидроксилазу 1, изофермент семейства 4 цитохрома P450 подсемейства F полипептид 2, участвующий в метаболизме ЛС в печени, в развитии процесса воспаления, регуляции функционирования почечных канальцев и сосудов	G1297A Участок ДНК гена CYP4F2, в котором происходит замена гуанина (G) в позиции 1297 на аденин (A). В итоге валин в позиции 433 аминокислотной последовательности белка замещается на метионин (Val433Met), что приводит к снижению активности фермента.	G/G – нормальная функция фермента G/A – сниженная функция фермента A/A – значительно сниженная функция фермента

зиготный полиморфизм СТ был выявлен у 20,3% (n=15), гомозиготный полиморфизм зафиксирован не был. При исследовании полиморфизма CYP2C9*3 (A>C, rs1057910) «дикий» ген был зафиксирован у 91,9% (n=68), гетерозиготный полиморфный аллель AC встречался в 8,11% (n=6), гомозиготный полиморфизм AA не был выявлен. При изучении частоты носительства CYP4F2 (C>T) у 62,2% исследуемых отсутствовали по-

лиморфизмы, у 35,1% и 2,7% были зафиксированы гетерозиготные и гомозиготные варианты соответственно.

Описанные генотипы, представленные в таблице 2, соответствовали ожидаемым по уравнению Харди-Вайнберга, что свидетельствует о том, что распределение частоты генотипов в данной выборке пациентов отражает их распределение в популяции в целом.

Таблица 3. Носительство изучаемых генетических маркеров у пациентов-чувашей с хронической ревматической болезнью, и оценка на соответствие равновесию Харди-Вайнберга.

Table 3. The carriage of the studied genetic markers in Chuvash patients with chronic rheumatic disease, and the assessment of compliance with the Hardy-Weinberg equilibrium.

Полиморфизм	генотип	n	%	Хи-квадрат	p
CYP2C9*2: 430_C>T rs1799853	CC	59	79,73	0,941	0,332
	CT	15	20,27		
	TT	0	0		
CYP2C9*3: A>C rs1057910	AA	68	91,89	0,132	0,716
	AC	6	8,11		
	CC	0	0		
VKORC1: -1639_G>A rs9923231	GG	20	27,03	0,051	0,821
	GA	36	48,65		
	AA	18	24,32		
CYP4F2: C>T rs2108622	CC	46	62,16	0,560	0,454
	CT	26	35,14		
	TT	2	2,70		

В ходе анализа пациентов был выявлен только один пациент (женщина, 68 лет) с диким генотипом по всем изучаемым генам, которая в качестве сопутствующей терапии получала аторвастатин 20 мг, лозартан 50 мг, спиронолактон 25 мг, бисопролол 2,5 мг. Несмотря на отсутствие полиморфизмов у этой пациентки в ходе подбора дозы варфарина имелись трудности: время нахождения в пределах терапевтического диапазона составило 35,3%, подобранная доза варфарина при выписке составила 4,38 мг в сутки.

Все участники исследования, за исключением пациентки с дикими генами, были разделены на две подгруппы в зависимости от наличия механических протезов клапанов сердца, подгруппа пациентов с протезированными клапанами превалировала (n=54). Был проведен анализ достижения целевого МНО в зависимости от наличия гомо/гетерозиготного полиморфизмов у пациентов с протезированными клапанами сердца у пациентов с нативными клапанами, в результате которых нам не удалось выявить установить статистически значимых различий (p = 0,304 и p =

1,000, соответственно, данные представлены в таблице 4). Среднесуточная доза варфарина, необходимая для достижения целевого МНО исследованных пациентов при выписке составила 2,81 мг (Q1-Q3: 2,50-5,0).

Целевой диапазон МНО зависит от клинической ситуации. Так, у всех пациентов с ФП диапазон целевого МНО 2,0-3,0, а при наличии механического протеза клапана и/или мерцательной аритмии целевой диапазон МНО достигает 2,5-3,5 [8]. Стоит отметить, что как среди пациентов с протезированными клапанами, так и с нативными клапанами показатели нахождения вне целевого диапазона были соизмеримо (p = 0,943) высокими 78,6% vs. 77,8%. Шансы достижения целевого МНО в группе отсутствия протеза были ниже в 1,048 раза, по сравнению с группой наличия протеза, различия шансов не были статистически значимыми (ОШ = 0,955; 95% ДИ: 0,265 – 3,438).

Далее нами было изучено носительство полиморфных генов среди пациентов с трудностями в достижении МНО с протезированными и нативными клапанами (Таблица 5).

Таблица 4. Достижение целевого МНО в зависимости от наличия протеза сердечного клапана (применяемые методы: Хи-квадрат Пирсона, точный критерий Фишера).

Table 4. Achieving the target INR depends on the presence of a prosthetic heart valve (methods used: Pearson Chi-square, Fisher's exact criterion).

Показатель	Целевой диапазон МНО	Механический протез клапана сердца		p
		Наличие, n (%)	Отсутствие, n (%)	
Достижение целевого МНО	Достигнут	12 (21,4)	4 (22,2)	0,943
	Не достигнут	44 (78,6)	14 (77,8)	

Таблица 5 Аллельные варианты генов среди пациентов ХРБС с протезированными и нативными клапанами сердца, имеющих трудности в достижении целевого МНО

Table 5. Allelic variants of genes among patients with HRBS with prosthetic and native heart valves who have difficulties in achieving the target INR

Варианты исследуемых генов		Протезированные клапаны сердца n (%)	Нативные клапаны сердца n (%)
CYP2C9*2: _430_C>T	CC	35 (79,5)	12 (85,7)
	CT	9 (20,5)	2 (14,3)
p		1,000	
CYP2C9*3: A>C	AA	40 (90,9)	13 (92,9)
	AC	4 (9,1)	1 (7,1)
p		1,000	
VKORC1: _-1639_G>A	GG	10 (22,7)	5 (35,7)
	GA+AA	34 (76,3)	9 (64,3)
p		0,382	
CYP4F2: _C>T	CC	27 (61,4)	8 (57,1)
	CT+ TT	17 (38,6)	6 (42,9)
p		0,640	

Обращает на себя внимание, что среди пациентов, имеющих сложности с достижением целевого МНО не встречалось носительства гомозиготных полиморфных аллелей по генам CYP2C9*2, *3. Носительство аллеля T полиморфного варианта CYP2C9*2 наблюдалось у 20,5% протезированных, тогда как среди пациентов с нативными клапанами их было 14,3%. Распространенность среди носителей полиморфных аллелей гена CYP4F2 была сопоставима: 61,4% у пациентов с протезами vs. 57,1% с нативными клапанами. Примерно такая же картина наблюдалась по полиморфизму CYP2C9*3: 9,1% vs. 7,1%. Тогда как носителей полиморфных вариантов VKORC1 у протезированных выявили на 12% больше, однако без статистических различий.

ОБСУЖДЕНИЕ

В работе изучена сплошная этнически однородная (чуваши) выборка, включившая в себя 74 пациента с ХРБС, поступивших в БУ «РКД» МЗ

ЧР с мая 2023 г. по февраль 2024 г. Средний возраст исследованных 66,4 года, 62,2% составили женщины. У всех пациентов в качестве сопутствующей патологии имелась гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность, у 74,3% пациентов имелась фибрилляция предсердий. Получаемая базисная терапия сопутствующих нозологий была однородной, с целью профилактики тромбоэмболических осложнений все пациенты получали терапию варфарином («Варфарин-Штада», Stada, Польша). В момент поступления в больничное учреждение, у всех исследуемых пациентов-чувашей осуществлялась оценка достижения целевого показателя МНО.

Среди проанализированных пациентов-чувашей с ХРБС, лишь у одного отсутствовали полиморфизмы генов CYP2C9*2, CYP2C9*3, VKORC1 и CYP4F2, однако, в ходе анализа истории болезни данного пациента были выявлены некоторые предрасполагающие факторы к

трудностям достижения целевого МНО. Наличие хронической сердечной недостаточности и артериальной гипертензии у пациентки К. могли повышать чувствительности к варфарину, дополнительно этому способствовали женский пол и пожилой возраст, относящиеся к немодифицируемым факторам риска кровотечения [11; 12]. Кроме того, ранний послеоперационный период ассоциируют с нарушениями системы гемостаза, характеризующимися увеличением свободной фракции варфарина в крови. Однократное введение амиодарона с целью восстановления ритма, в свою очередь могло привести к фармакокинетическому межлекарственному взаимодействию с варфарином, и, как следствие, вызвать трудности в достижении целевого МНО.

Практически все пациенты были носителями хотя бы одного полиморфного варианта изучаемых генов. Генетические полиморфизмы VKORC1 ассоциированы с изменением фармакодинамики варфарина, и демонстрируют широкую этническую вариабельность [13-15]. При наличии полиморфизмов по гену VKORC1 наблюдается снижение экспрессии гена, что приводит к снижению активности данного фермента и увеличению риска гипокоагуляции, а также реакцию на меньшую дозу варфарина и большему риску кровотечений [2; 9; 11-13; 15-24]. Носительство аллеля А в азиатских популяциях достигает 90%, тогда как частота встречаемости среди европеоидов около 40%, а гомозиготное носительство аллелей АА в России отмечается с частотой до 17% [2; 7; 11; 13]. По результатам проведенного нами фармакогенетического тестирования среди пациентов чувашской популяции частота встречаемости аллеля А по гену VKORC1 составила 73,0%, что превышает показатель среди европеоидов. В то же самое время гомозиготных носителей АА VKORC1 среди чувашей с ХРБС было выявлено 24,3%, что несколько больше среднего показателя по России, что демонстрирует актуальность фармакогенетического тестирования в данном этносе, а также, вероятно, потребность в меньшей дозе варфарина. Так, в ходе анализа полученных результатов, среднесуточная доза варфарина, необходимая для достижения целевого МНО исследованных пациентов-чувашей была ниже среднестатистической и составила 2,81 мг. Полученные результаты согласуются с литературными данными, и демонстрируют снижение среднесуточной дозы варфарина у носителей полиморфных аллелей [17]. Нами было выявлено, что носительство полиморфных вариантов VKORC1 у пациентов с протезированными клапанами встречалось незначительно чаще, чем среди пациентов без протезов, что могло способствовать увеличению сроков достижения целевых МНО.

Этнические особенности полиморфизмов, приводящих к замедлению метаболизма варфарина также описаны. К примеру, фенотип «медленных» метаболизаторов, соответствующий носительству CYP2C9*2 и/или CYP2C9*3 определяли у 28% карачаевцев, у 31,5% туркменов, у 36% представителей славянской этнической группы, среди армян он встречался в 56 % случаев [13]. В тоже самое время среди чувашей с ХРБС гетерозиготное носительство полиморфизмов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 встречалось значительно реже (20,27% и 8,11% соответственно), а гомозиготных полиморфизмов по вышеуказанным генам выявлено не было.

Влияние полиморфизмов CYP4F2 на индивидуальную дозу варфарина, пор сей день остается дискуссионным. Генетические полиморфизмы CYP4F2 приводят к нарушениям метаболизма витамина К, что объяснимо снижением активности фермента и увеличением пула витамина К в цикле, способствуя прокоагулянтному статусу. Многочисленные исследования и метаанализы продемонстрировали, что среди пациентов с генетическими полиморфизмами CYP4F2 отмечается потребность в увеличении дозы варфарина на 5–10% [18]. Имеются данные, свидетельствующие о влиянии вариаций генотипа CYP4F2 на поддерживающую дозу в разных этнических популяциях [18]. Наиболее высокая частота CYP4F2 отмечалась среди здоровых арабских иорданцев, а в исследовании японской популяции было продемонстрировано увеличение среднесуточной дозы варфарина на 28,2% у носителей CYP4F2 (СТ/ТТ), чем у носителей дикого типа CYP4F2 (СС). Среди пациентов-чувашей 37,8% являлись носителями полиморфных аллелей СТ и ТТ,

Практически 78% пациентов-чувашей как в группе с протезами, так и с нативными клапанами имели трудности с достижением целевого МНО. Как среди пациентов, достигших, так и не достигших целевых МНО имелись различные полиморфизмы изучаемых генов. В ходе анализа пациентов, имеющих сложности с достижением целевого МНО, были как протезированные, так и пациенты с наивными клапанами примерно в равных долях. Полиморфизмы генов, носительство которых приводит к рискам гипокоагуляции, незначительно преобладали среди протезированных пациентов, однако статистически достоверных различий выявлено не было.

ВЫВОДЫ

1. 98,6% обследованных пациентов-чувашей с ХРБС являлись носителями какого-либо полиморфного гена CYP2C9*3, CYP2C9*2, VKORC1 или CYP4F2.

2. 72,97% пациентов-чувашей имели полиморфизмы гена VKORC1, из них гетерозиготы GA встречались с частотой у 48,65%, гомозиготы AA - с частотой 24,32%.

3. 20,27% пациентов чувашской популяции явились носителями гетерозиготных полиморфизмов CYP2C9*2, 8,1% были представлены гетерозиготами по гену CYP2C9*3. Ни одного носителя CYP2C9*3 и CYP2C9*2 аллелей в гомозиготном состоянии выявлено не было.

4. 37,8% пациентов-чувашей явились носителями аллеля T CYP4F2 (35,1% - гетерозиготы, 2,7% - гомозиготы).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Shimanda P., Shumba T., Brunström M. Preventive Interventions to Reduce the Burden of Rheumatic Heart Disease in Populations at Risk: A Systematic Review. *J Am Heart Assoc.* 2024;13(5):32-42. doi:10.1161/JAHA.123.032442.

2. Матвеев А. В., Глаголев С. В., Корянова К. Н., Сычев Д. А. Потребление пероральных антикоагулянтов в стационарах регионов Российской Федерации в 2017–2022 гг. *Фармация и фармакология.* 2023;11(6):461-470. doi:10.19163/2307-9266-2023-11-6-461-470.

3. Максимов М. Л., Бонцевич Р. А., Бурашников И. С. Клиническая фармакология и рациональная фармакотерапия для практикующих врачей: учебник под ред. проф. М.Л. Максимова. Казань: ИД «МеДДоК»; 2021.

4. Марцевич С. Ю., Кутищенко Н. П., Дмитриева Н. А., Белолипецкая В. Г. Выбор лекарственного препарата в кардиологии: на что должен ориентироваться практический врач? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2004;4(4):77-82.

5. Faasse K., Cundy T., Gamble G., Petrie K. The effect of an apparent change to a branded or generic medication on drug effectiveness and side effects. *Psychosom Med.* 2013;75(1):90-96. doi:10.1097/PSY.0b013e3182738826

6. Malik A., Yandrapalli S., Aronow W. Oral anticoagulants in atrial fibrillation with valvular heart disease and bioprosthetic heart valves. *Heart.* 2019;105(18):1432-1436. doi:10.1136/heartjnl-2019-314767.

7. Moridani M., Fu L., Selby R. et al. Frequency of CYP2C9 polymorphisms affecting warfarin metabolism in a large anticoagulant clinic cohort. *Clin Biochem.* 2006;39(6):606-612

8. Yin T, Miyata T. Warfarin dose and the pharmacogenomics of CYP2C9 and VKORC1 —

Rationale and perspectives. *Thromb Res.* 2006;102(4):1345-1349.

9. Сироткина О.В., Улитина А.С., Тараскина А.Е. и др. Аллельные варианты CYP2C9*2 и CYP2C9*3 гена цитохрома CYP2C9 в популяции Санкт-Петербурга и их клиническое значение при антикоагулянтной терапии варфарином. *Российский кардиологический журнал.* 2004;(6):24-31.

10. Итоги Всероссийской переписи населения 2020 года. Том 5. URL: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Tom5_tab1_VPN-2020.xlsx. (Дата обращения: 28.10.2024).

11. Сычев Д. А. Применении варфарина: первый метаанализ отечественных проспективных исследований. *Терапевтический архив.* 2014;4:64-71.

12. Георгиева К. С., Павлова С. И., Богданова С. М. Фармакокинетические и фармакодинамические особенности ответа на терапию варфарином на примере развития чрезмерной гипокоагуляции у пациентки чувашской популяции с протезированным клапаном сердца. *Acta Medica Eurasica.* 2022;4:97-102.

13. Царукян А. А. Значение генетических факторов для терапии непрямыми антикоагулянтами в этнических группах Ставрополя. *Ученые записки Орловского государственного университета.* 2013;6(56):279–283.

14. Сычев Д. А., Шуев Г.Н., Торбенков Е.С., Адриянова М.А. Персонализированная медицина: взгляд клинического фармаколога. *Consilium Medicum.* 2017;19(1):61-68.

15. Andrade C. Bioequivalence of generic drugs. *J Clin Psychiatry.* 2015;76(9):1130-1132. doi:10.4088/JCP.15f10300.

16. Caldeira D., David C., Costa J., et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2018;4(2):111-118. doi:10.1093/ehjcvp/pvx028.

17. Rieder M., Reiner A., Gage B. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose et al. *N Engl J Med* 2005;352(22):2285-2293. doi:10.1056/NEJMoa044503.

18. Li J., Ma G., Zhu S. Correlation between single nucleotide polymorphisms in CYP4F2 and warfarin dosing in Chinese valve replacement patients. *J Cardiothorac Surg.* 2012;7:97.

19. You J. H., Chan F. W., Wong R. S., Cheng G. The potential clinical and economic outcomes of pharmacogenetics-oriented management of warfarin therapy - a decision analysis. *Thromb Haemost.* 2004;92(3):590-597.

20. Gage B. F. Pharmacogenetics-Based Coumarin Therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006;37(5):467-473.

21. Скирденко Ю. П., Николаев Н. А. Новые подходы к индивидуализированному выбору пероральных антикоагулянтов у больных фибрилляцией предсердий. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(1):58-64.

22. Camm A. ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) *Europace*. 2010;12(10):1360-1420. doi:10.1093/eurheartj/ehq278.

23. Gage B.F. Effect of Genotype-Guided Warfarin Dosing on Clinical Events and Anticoagulation Control Among Patients Undergoing Hip or Knee Arthroplasty: The GIFT Randomized Clinical Trial. *GAMA*. 2017;318(12):1115-1124.

24. Кропачева Е. С. Быстрые темпы насыщения варфарином - предиктор развития чрезмерной гипокоагуляции. Модернизация алгоритма подбора дозы варфарина. *Атеротромбоз*. 2015;1:74-86.

REFERENCES

1. Shimanda P., Shumba T., Brunström M. Preventive Interventions to Reduce the Burden of Rheumatic Heart Disease in Populations at Risk: A Systematic Review. *J Am Heart Assoc*. 2024;13(5):32-42. doi: 10.1161/JAHA.123.032442.

2. Matveev A. V., Glagolev S. V., Koryanova K. N., Sychev D. A. Potreblenie peroral'nih antikoagulyantov v stacionarah regionov Rissiyskoy Federacii v 2017-2022 gg. [Hospital consumption of direct oral anticoagulants in regions of the Russian Federation in 2017–2022]. *Pharmacy & Pharmacology*. 2023;11(6):461-470. doi:10.19163/2307-9266-2023-11-6-461-470

3. Maksimov M. L., Bontsevich R. A., Burashnikova I. S. Clinical pharmacology and rational pharmacotherapy for practicing physicians: textbook edited by Prof. M.L. Maksimov. Kazan': ID «MeDDoK»; 2021. (In Russ.).

4. Martsevich S. Yu., Kutishenko N. P., Dmitrieva N. A., Belolipetskaya V. G. Choosing a drug in cardiology: what should a practitioner focus on? *Cardiovascular therapy and prevention*. 2004;4(4):77–82. (In Russ.).

5. Faasse K., Cundy T., Gamble G., Petrie K. The effect of an apparent change to a branded or generic medication on drug effectiveness and side effects. *Psychosom Med*. 2013;75(1):90-96. doi: 10.1097/PSY.0b013e3182738826

6. Malik A., Yandrapalli S., Aronow W. Oral anticoagulants in atrial fibrillation with valvular heart disease and bioprosthetic heart valves.

Heart, 2019;105(18):1432-1436. doi:10.1136/heartjnl-2019-314767.

7. Moridani M., Fu L., Selby R., et al. Frequency of CYP2C9 polymorphisms affecting warfarin metabolism in a large anticoagulant clinic cohort. *Clin Biochem*. 2006;39(6):606-612

8. Yin T., Miyata T. Warfarin dose and the pharmacogenomics of CYP2C9 and VKORC1 — Rationale and perspectives. *Thromb Res*. 2006;102(4):1345-1349.

9. Sirotkina O.V., Ulitina A.S., Taraskina A.E. i dr. Allelic variants of CYP2C9*2 and CYP2C9*3 of the cytochrome CYP2C9 gene in the population of St. Petersburg and their clinical significance in anticoagulant therapy with warfarin. *Russian Journal of Cardiology*. 2004;(6):24-31. (In Russ.).

10. Results of the All-Russian Population Census 2020. Volume 5. URL: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Tom5_tab1_VPN-2020.xlsx. (Accessed October 28, 2024). (In Russ.).

11. Sychev D. A. The use of warfarin: the first meta-analysis of domestic prospective studies]. *Therapeutic archive*. 2014;4:64-71. (In Russ.).

12. Georgieva K. S., Pavlova S. I., Bogdanova S. M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic features of the response to warfarin therapy on the example of the development of excessive hypocoagulation in a patient of the Chuvash population with a prosthetic heart valve. *Acta Medica Eurasica*. 2022;4:97-102. (In Russ.).

13. Tsarukyan A. A. The importance of genetic factors for indirect anticoagulant therapy in ethnic groups of Stavropol. *Scientific notes of Oryol State University*. 2013;6(56):279-283. (In Russ.).

14. Sychev D. A., Shuev G. N., Torbenkov E. S., Adriyanova M. A. Personalized medicine: the view of a clinical pharmacologist. *Consilium Medicum*. 2017;19(1):61-68. (In Russ.).

15. Andrade C. Bioequivalence of generic drugs. *J Clin Psychiatry* 2015;76(9):1130-1132. doi:10.4088/JCP.15f10300.

16. Caldeira D., David C., Costa J. et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2018;4(2):111-118. doi:10.1093/ehjcvp/pvx028.

17. Rieder M., Reiner A., Gage B. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med*. 2005;352(22):2285-2293. doi: 10.1056/NEJMoa044503

18. Li J., Ma G., Zhu S. Correlation between single nucleotide polymorphisms in CYP4F2 and warfarin dosing in Chinese valve replacement patients. *J Cardiothorac Surg*. 2012;7:97.

19. You J. H., Chan F. W., Wong R. S., Cheng G. The potential clinical and economic outcomes of

pharmacogenetics-oriented management of warfarin therapy - a decision analysis. *Thromb Haemost.* 2004;92(3):590-597.

20. Gage V. F. Pharmacogenetics-Based Coumarin Therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2006;37(5):467-473.

21. Skirdenko Yu. P., Nikolaev N. A. New approaches to the individualized choice of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Rational pharmacotherapy in cardiology.* 2018;14(1):58-64. (In Russ.).

22. Camm A. ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management

of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) *Europace.* 2010;12(10):1360-1420. doi:10.1093/eurheartj/ehq278.

23. Gage B. F. Effect of Genotype-Guided Warfarin Dosing on Clinical Events and Anticoagulation Control Among Patients Undergoing Hip or Knee Arthroplasty: The GIFT Randomized Clinical Trial. *GAMA.* 2017;318(12):1115-1124.

24. Kropacheva E. S. Rapid rates of warfarin saturation are a predictor of the development of excessive hypocoagulation. Modernization of the warfarin dose selection algorithm. *Atherothrombosis.* 2015;1:74-86. (In Russ.).

БЕЗОПАСНОСТЬ ДАБИГАТРАНА ПО ДАННЫМ СПОНТАННЫХ СООБЩЕНИЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2017-2022 ГГ.

Глаголев С. В., Матвеев А. В., Абдуллаев Ш. П., Сычев Д. А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва, Россия

Для корреспонденции: Матвеев Александр Васильевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б. Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, e-mail: matveevAV@rmapo.ru

For correspondence: Alexander V. Matveev, PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Acad. B. E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, e-mail: matveevAV@rmapo.ru

Information about authors:

Glagolev S. V., <https://orcid.org/0009-0008-9053-6779>

Matveev A. V., <https://orcid.org/0000-0002-6636-3950>

Abdullaev S. P., <https://orcid.org/0000-0003-0640-5976>

Sychev D. A., <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

РЕЗЮМЕ

Пероральные антикоагулянты (ПОАК) в целом и дабигатран в частности являются широко востребованным классом лекарственных средств, что обусловлено их доказанной эффективностью при использовании по утвержденным показаниям, доказанной в клинических исследованиях безопасностью и удобством применения. Потребление ПОАК растет во всем мире. Однако данные реальной практики по безопасности ПОАК ограничены. Целью исследования являлось изучение закономерностей развития нежелательных реакций и нежелательных явлений (НР/НЯ) дабигатрана и репортирования о них в регуляторный орган на основании анализа извещений о развитии НР/НЯ, полученных Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения в период 2017-2022 гг. Материал и методы. Проанализировали данные о НР/НЯ, полученные методом спонтанных сообщений и внесенные в базу данных Росздравнадзора. После обработки извещений на предмет выявления дубликатов и повышения качества сообщений для финального анализа было отобрано 336 извещений, сообщающих о 307 клинических случаях развития 534 НР/НЯ. Результаты. За проанализированный период для дабигатрана отмечается рост потребления и статистически значимый тренд в снижении репортирования. Отмеченные колебания соответствующих временных рядов носят случайный характер. Пандемия COVID-19 оказала статистически значимое негативное влияние на интенсивность репортирования о НР/НЯ дабигатрана. Наиболее часто НР/НЯ развивались у женщин, а средний возраст пациентов составил 71 год. Наиболее распространенным показанием к применению дабигатрана являлись фибрилляция предсердий. Медицинские ошибки обнаружены как минимум в 17 извещениях. Также в 17 записях отмечалось применение не по одобренным показаниям. Большинство случаев НР (264), согласно оценке источника, относились к серьезным, однако, с учетом дополнительной информации, погибло 32 пациента. Основными клиническими проявлениями НР/НЯ дабигатрана выступили кровотечения различной локализации и тяжести и тромбоземболии. Также нами были обнаружены случаи развития аллергических реакций, лекарственных поражений печени и почек, которые описаны в литературе в виде единичных клинических случаев или серии случаев. Заключение. Государственные базы данных по безопасности являются ценным источником данных реальной практики и позволяют уточнить полученную в клинических исследованиях информацию. Дабигатран остается востребованным лекарственным препаратом, однако интенсивность репортирования о НР/НЯ для него снижается, причиной чего может являться пандемия COVID-19. В структуре НР/НЯ дабигатрана преобладают предвиденные серьезные и тяжелые проявления, однако, выявленные случаи поражения печени и почек требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: дабигатран, нежелательные реакции, потребление лекарственных средств, фармаконадзор

SAFETY OF DABIGATRAN ACCORDING TO SPONTANEOUS REPORTS IN THE RUSSIAN FEDERATION IN 2017-2022

Glagolev S. V., Matveev A. V., Abdullaev S. P., Sychev D. A.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

SUMMARY

Direct oral anticoagulants (DOACs) in general and dabigatran in particular are a widely demanded class of medicines due to their proven efficacy when used for approved indications, safety proven in clinical trials and convenience of use for patients. The use of DOACs is increasing worldwide. However, real-world data on the safety of DOACs are limited. The aim of the study was to investigate the patterns of adverse reactions and events (ADR/AE) of dabigatran and of safety reporting to the regulatory authority. Study was based on the analysis of reports on ADR/AE received

by the Federal Service for Healthcare Supervision in the period 2017-2022. Material and methods. We analyzed the safety data obtained by spontaneous reporting method and recorded into the Roszdravnadzor (AIS) database. After processing the reports to identify duplicates and improve the quality of reports, 336 notifications reporting 307 clinical cases of 534 ADR/AE were selected for final analysis. Results For dabigatran, there was an increase in consumption and a statistically significant trend in decreasing reporting over the period analyzed. The observed fluctuations in the time series were random in nature. Nevertheless, the COVID-19 pandemic had a statistically significant negative impact on the intensity of dabigatran ADR/AE reporting. We found that ADR/AE developed most frequently in women, and the mean age of patients was 71 years. The most common indication for dabigatran use was atrial fibrillation. Medical errors were found in at least 17 notifications. Also, off label use was found in 17 records. The majority of ADR/AE cases (264) were assessed by the primary source as serious. 32 patients according to reports died. The main clinical manifestations of dabigatran ADR/AE were bleeding of different localization and severity, and thromboembolism. We also found cases of allergic reactions, drug-induced liver and kidney injury, which are described in the literature as single clinical cases or case series. Conclusion. Public safety databases are a valuable source of real-world practice data which allow the refinement of information obtained in clinical trials. Dabigatran remains a sought-after drug, but the intensity of safety reporting for it is decreasing, which may be due to the COVID-19 pandemic. The ADR/AE pattern of dabigatran is dominated by foreseen serious and severe manifestations; however, the identified cases of liver and kidney damage require further investigation.

Key words: dabigatran, adverse reactions, drug consumption, pharmacovigilance

Пероральные антикоагулянты (ПОАК), которые представлены в РФ дабигатраном, ривароксабаном, апиксабаном и эдоксабаном, являются востребованным классом лекарственных препаратов (ЛП). Это обусловлено как относительной комфортностью их применения (прием *per os*, отсутствие потребности в лабораторном мониторинге международного нормализованного отношения, одно- или двухкратный прием в течение дня и т.д.), так и доказанной в клинических исследованиях самого высокого качества эффективностью при применении по одобренным показаниям: неклапанная фибрилляция предсердий, тромбоз глубоких вен и тромбоемболия легочной артерии, профилактика тромбоза при эндопротезировании в травматологии и ортопедии [1]. ПОАК были включены во Временные рекомендации по диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции Минздрава России [2].

До широкого внедрения в клиническую практику ПОАК, прием антикоагулянтов, таких как варфарин и аценокумарол, по данным некоторых исследований, занимал первые места по частоте обращения пациентов за неотложной помощью из-за развития нежелательных реакций (НР) и повторных госпитализаций по той же причине. Антикоагулянты также входили в число ведущих причин возникновения НР у уже госпитализированных пациентов [3; 4].

Внедрение ПОАК в рутинную клиническую практику сопровождалось стремительным ростом их назначения врачами: в США с 2011 по 2014 гг. назначение дабигатрана выросло с 1,3% до 7,6%. В 2017-2018 гг. доля назначений всех ПОАК составила 56,5% (более половины) в Великобритании и 31% (каждое третье) в США от числа всех назначенных пероральных антикоагулянтов. Данная динамика назначения подтверждена и в других странах мира [5-10].

Динамика потребления ПОАК в РФ за последние годы также демонстрирует стойкую тенденцию к постоянному росту, стимулированную в т.ч. и пандемией COVID-19. В отличие от ингибиторов фактора-X (ривароксабана и апиксабана), для ингибиторов тромбина, к которым относится дабигатран, характерна более стабильная динамика потребления [11-13].

Учитывая, что дабигатран являлся первым ПОАК, зарегистрированным в мире и РФ (2009 год), его эффективность и безопасность, фармакогенетические особенности хорошо изучены в клинических исследованиях, например RE-LY [14], но в то же время данные реальной российской практики о его безопасности ограничены, нами было запланировано провести такое исследование.

Целью исследования было проанализировать закономерности развития НР дабигатрана и репортирования о них в регуляторный орган на основании анализа извещений о развитии нежелательных реакций и нежелательных явлений (НР/НЯ), полученных Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения в период 2017-2022 гг.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В качестве источника данных о НР/НЯ дабигатрана использовали Автоматизированную информационную систему (АИС) «Фармаконадзор» Росздравнадзора. Данные спонтанных (нестимулированных) сообщений за период с 1 января 2017 года по 1 сентября 2019 года получали из первой версии системы, функционирующую с 2010 года, а вторую версию использовали для получения информации о случаях, отправленных в Росздравнадзор с 1 января 2019 года по 31 декабря 2022 года. Поиск извещений проводили по международному непатентованному и торговому

наименованиям. Отдельно маркировали сообщения, полученные из литературы. На основании доступных деперсонализированных данных о пациенте (пол, возраст, описание НР/НЯ, даты событий) проводили поиск дубликатов. Повторные сообщения и дубликаты, содержащие дополнительную информацию о проявлениях реакций, их клинических исходах, серьезности объединяли, но в случае наличия новых данных о серьезности или клинических проявлениях их учитывали дополнительно.

По каждому включенному в финальный анализ случаю были проанализированы следующие данные: демографические (пол, возраст пациента), показания к применению дабигатрана, клинические проявления в терминах текущей версии словаря MedDRA, серьезность (согласно критериям Правил надлежащей практики) и тяжесть каждого проявления (по классификатору Национального института рака США STCAE 5).

Для хранения данных использовали программное обеспечение Microsoft Excel 2021, а для статистической обработки данных - программное обеспечение PaST в версии 4.14 (г. Осло, Норвегия). 95% доверительные интервалы (95% ДИ) для пропорций рассчитывали по методу Клоппера-Пирсона (биномиальное распределение) или Фитцпатрику-Скотту (полиномиальное распределение).

Данное исследование проводилось на основании деперсонализированных записей государственного реестра, доступ к которому осуществлялся на основании заключенного соглашения между исследовательской организацией и уполномоченным органом, и не требовал разрешения независимого этического комитета.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего за период с 2017 г. по 2022 г. включительно, в АИС было внесено 338 записей, в которых в качестве подозреваемого лекарственного средства вступил дабигатрана этексилат. Одно сообщение было исключено, так как не содержало описание нежелательного явления или НР и таким образом не являлось валидным. Два сообщения были получены из-за рубежа, а 336 сообщали о развитии НР у российских пациентов. 19 сообщений были получены из литературы - опубликованных результатов исследований или описания отдельных случаев. 30 извещений представляли собой повторные сообщения с дополнительной информацией. Дубликатов уже внесенных сообщений не обнаружено. Финальному анализу подлежало, таким образом, 336 извещений. С учетом последующих сообщений за изученный период времени было отрепортировано 307 случаев развития осложнений у пациентов, принимающих дабигатран. При наличии нескольких показаний к применению дабигатрана в соответствующей части анализа они учитывались отдельно.

В отобранных для анализа извещениях содержались сведения о 576 клинических проявлениях НР, из которых 40 являлись повторами ранее поданных сведений о НР, 2 исключены (указаны показания к применению), 15 уточнены и 56 добавлены, исходя из нарративного описания случая в извещении. Всего подлежало анализу 534 проявления. Таким образом, на каждое извещение по случаю приходилось в среднем по два НЯ/НР.

Динамика поступления извещений (с учетом данных с дополнительной информацией по случаям) в сравнении с данными потребления дабигатрана в стационаре представлены на рисунке 1.

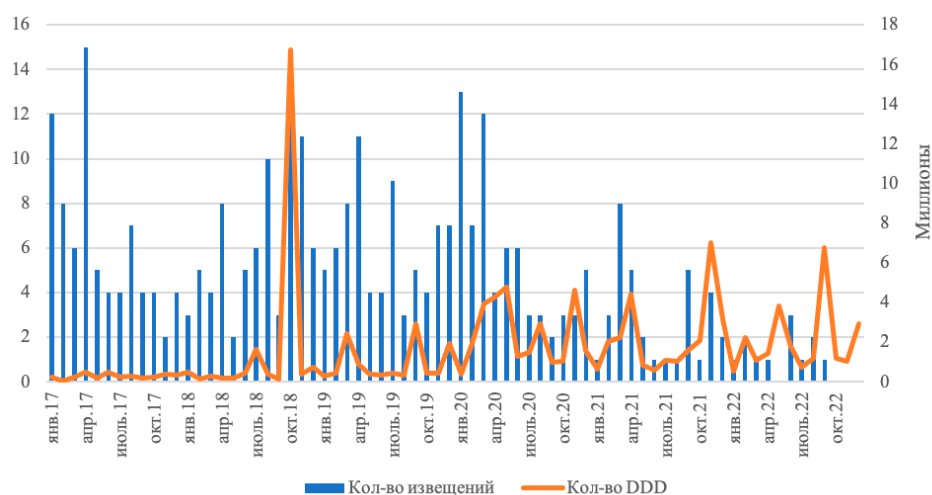


Рис. 1. Динамика поступления сообщений о развитии НР в АИС Росздравнадзора в 2017-2022 гг. (синие столбцы) и потребление дабигатрана в миллионах DDD (оранжевая кривая по дополнительной оси).
Fig.1. Dynamics of ADR/AE reported to regulatory safety database in 2017-2022 (blue bars) and dabigatran consumption in millions of DDD (orange curve on the supplementary axis).

В представленном на рисунке 1 графике отмечается уменьшающийся тренд в репортировании о НР/НЯ (p теста Манна-Кендалла $<0,001$), при этом стационарность данного временного ряда была подтверждена расширенным тестом Дики-Фуллера ($-7,48$ с учетом тренда, $p < 0,001$) и графиками автокорреляционной и частичной автокорреляционной функций (ACF и PACF). Если проанализировать кривые потребления дабигатрана в стационарах РФ за тот же период времени, выраженные в DDD, то напротив отмечается восходящий тренд (p теста Манна-Кендалла $<0,001$), но сам характер динамического ряда также отличается стационарностью ($-8,63$; $p < 0,001$). Нам не удалось обнаружить каких-либо статистически значимых корреляций между обоими рядами, а проведенный тест причинности по Грейнджеру выявил лишь кратковременную связь (для второго лага, что соответствует одному месяцу) между потреблением и количеством НР ($p = 0,022$). Таким образом, несмотря на незначительный рост потребления дабигатрана в стране, можно заключить, что активность репортирования о НР для этого ЛП за анализируемый период снижается, а рост потребления если и оказывает влияние на сообщаемость, то весьма кратковременную.

Примечательно, что пандемия COVID-19 негативно повлияла на частоту репортирования о НР дабигатрана. Если за период с 2017 по 2019 год частота репортирования (λ Пуассона) составляло 6,19 (95% ДИ: 5,41; 7,06), то с января 2020 по декабрь 2022 года $\lambda = 3,14$ (95% ДИ: 2,59; 3,77). Данное снижение было статистически значимым ($p < 0,001$). Медиана потребления за те же периоды, напротив, значимо ($p < 0,001$) выросла с 386,51 тысяч DDD/месяц (218,72; 483,15) до 1576,2 тысяч DDD/месяц (1050,6; 3041,78).

Основным источником информации о случаях развития НР/НЯ дабигатрана выступили фармацевтические компании – держатели регистрационных удостоверений (189 сообщений или 61,56% (95% ДИ: 55,97%; 67,16%), работники системы здравоохранения (106 или 34,53% (95% ДИ: 28,93%; 40,12%) и уполномоченных органов (12 или 4,23% (95% ДИ: 0%; 9,5%).

На втором этапе нашей работы мы проанализировали отдельные характеристики случаев развития НЯ/НР дабигатрана. Большинство случаев развития НР (176 записей, 57,32% (95% ДИ: 51,74%; 62,92%) зарегистрировались у женщин. Случаев развития НР у беременных не было. О развитии НР у мужчин сообщали 119 извещений (38,76%, 95% ДИ: 33,17%; 44,36%). В 12 (3,9%, 95% ДИ: 0%; 9,5%) записях пол пациента указан не был.

Хорошо известно, что возраст является одним из факторов риска развития НР (15). Средний возраст пациента с НР/НЯ дабигатрана составил 71 год (61; 79). В 19 (6,19%, 95% ДИ: 3,77%; 9,5%) случаях возраст пациента с НР/НЯ при передаче сообщения источником был не указан. Следует отметить, что один случай развития НР был зарегистрирован у ребенка 3 лет (критерий Граббса $G = 4,334$; $p = 0,003$) и был обусловлен случайным воздействием ЛП. Наибольшее количество сообщений репортировало о пациентах в возрасте от 59 до 87 лет, а максимум (14 сообщений) пришелся на 66 лет. Гистограмма распределения пациентов по возрасту по категориям в соответствии с правилом Стерджиса приведена на рисунке 2.

Основным показанием к применению дабигатрана по информации первичных источников являлась фибрилляция предсердий – 185, что составило 60,46% (95% ДИ: 58,46%; 70,02%) случаев.

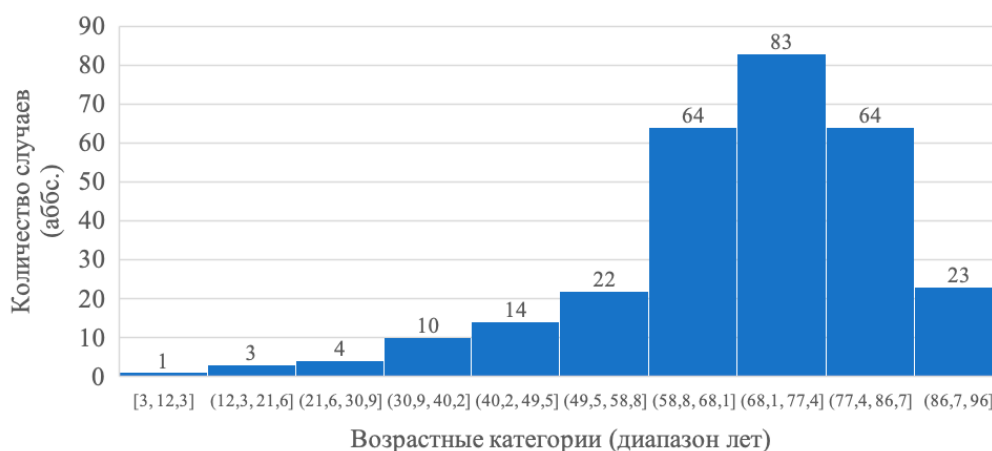


Рис. 2. Возраст пациентов, сообщенный в уполномоченный орган в сообщении о развитии НР/НЯ дабигатрана ($n = 288$).

Fig. 2. Age of patients in a ADR/AE report of dabigatran reported to the regulatory body ($n = 288$).

Развившийся тромбоз и тромбоэмболия имели место в 33 (10,75%, 95% ДИ: 5,68%; 17,2%) случаях развития НР: в 21 – тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижней конечности, в 9 – тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), 3 случая – сочетание ТЭЛА и ТГВ. Профилактика тромбоэмболических осложнений при неуточненном основном заболевании указана в показаниях к применению дабигатрана в 21 (6,84%, 95% ДИ: 1,52%; 13,07%) сообщении. Антифосфолипидный синдром как показание был указан в 7 (2,28%; 95% ДИ: 0%; 8,21%) извещениях. Как антикоагулянт для без указания основной патологии дабигатран назначался в 4 (1,3%; 95% ДИ: 0%; 7,16%) случаях. Эндопротезирование сустава имело место в 5 (1,63%; 95% ДИ: 0%; 7,51%) случаях. Неуточненное источником нарушение ритма послужило показанием к назначению у 4 пациентов (1,3%; 95% ДИ: 0%; 7,16%). Один из пациентов (0,3%; 95% ДИ: 0%; 6,12%) использовал препарат с целью суицида. В 28 случаях (9,12%; 95% ДИ: 3,95%; 15,5%) показание к применению указано источником не было. В 14 случаях (4,56%; 95% ДИ: 2,52%; 7,53%) показание к применению было добавлено или скорректировано, исходя из нарративного описания случая.

На следующем этапе нами было проанализировано соответствие показаний к применению ЛП дабигатрана в инструкции по медицинскому применению и полученной из АИС «Фармаконадзор» информации. С учетом отсутствующей информации, как минимум, в 17 (5,54%, 95% ДИ: 3,26%; 8,72%) случаях (антифосфолипидный синдром, артроскопия, кардиомиопатия, перелом конечности, фибрилляция желудочков, хроническая сердечная недостаточность, стенокардия и болезнь Виллебранда) имело место неправильное применение или ошибка применения дабигатрана, а эти случаи, соответственно, могут быть расценены как определенно предотвратимые по

Hallas [16]. В 235 сообщениях (76,55%, 95% ДИ: 71,4%; 81,17%) показание к применению было указано в соответствии с инструкцией по медицинскому применению, а в 55-ти (17,92%, 95% ДИ: 13,79%; 22,67%) неизвестно. Онкологический анамнез наблюдался у 8 пациентов (2,61%; 95% ДИ: 1,13%; 5,07%).

В соответствии с указанными источниками критериями серьезности только в 43 случаях реакция была расценена как несерьезная (14%; 95% ДИ: 10,33%; 18,4%). Распределение извещений по отдельным критериям серьезности с учетом того, что в одном сообщении могут быть указаны несколько критериев для разных НЯ/НР, представлено на рисунке 3. Обращает на себя внимание, что для сообщений о НЯ/НР дабигатрана характерно доминирование критериев «госпитализация или продление госпитализации», «клинически значимое событие» и «угроза жизни». Количество летальных случаев, согласно указанным критериям серьезности, – 28 (9,13%, 95% ДИ: 6,15%; 12,92%). Случаев, требующих переоценки критерия серьезности, не обнаружено.

При анализе исходов сообщенных событий, с учетом информации из повторных сообщений и того факта, что в записи могло быть указано более одного исхода, обнаружено, что 32 пациента (10,42%, 95% ДИ: 4,64%; 15,68%) погибли, улучшение состояния наблюдалось в 63 (20,52%, 95% ДИ: 14,48%; 25,52%) сообщениях, выздоровели с последствиями 12 (3,91%, 95% ДИ: 0%; 9,33%) пациентов, исход «без последствий» отмечен источником у 83 (27,04%, 95% ДИ: 20,83%; 31,87%) человек, у 63 пациентов (20,52%, 95% ДИ: 14,48%; 25,52%) состояние осталось без изменений, исход указан как «неизвестный» в 55 записях (17,92%, 95% ДИ: 11,94%; 22,98%), «неприменимо» у 4-х (1,3%, 95% ДИ: 0%; 6,79%). В трех первичных сообщениях (0,98%, 95% ДИ: 0%; 6,47%) исход указан не был.

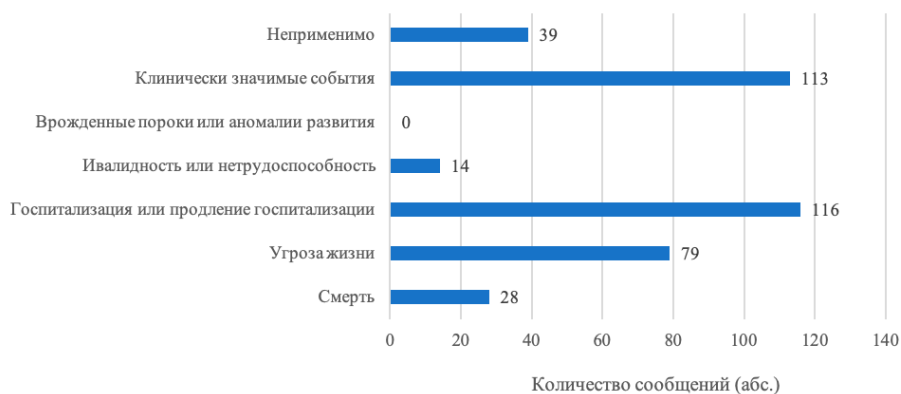


Рис. 3. Критерии серьезности НР дабигатрана согласно сообщениям, полученным в 2017-2022 гг. Примечание: в одном сообщении могли быть указаны несколько критериев серьезности.

Fig. 3. Seriousness criteria for dabigatran ADR/AE as reported in 2017-2022. Comment: multiple seriousness criteria may have been reported in a single report.

На следующем этапе нами были проанализированы клинические проявления зарегистрированных НР. Большинство извещений (анализировали первичные и повторные) – 191 – содержали информацию об одном проявлении (56,85%, 95% ДИ: 51,5%; 62,19%), 88 форм (26,19%, 95% ДИ: 20,84%; 31,54%) - о двух, три проявления указано в 32 картах-извещениях (9,52%, 95% ДИ: 4,18%; 14,87%), четыре – в 15-ти (4,46%, 95% ДИ: 0%; 9,81%), пять - в восьми (2,38%, 95% ДИ: 0%; 7,73%) и два извещения (0,6%, 95% ДИ: 0%; 5,94%) содержали в себе указание на семь проявлений НЯ/НР.

Наиболее частым отдельным клиническим проявлением события являлись: кровотечение желудочно-кишечное (30 из 534 или 5,62% (95% ДИ: 3,82%; 7,92%), т.е. каждая 20-я НР), ишемический инсульт (23 или 4,31% (95% ДИ: 2,75%; 6,39%), носовые кровотечения (18 или 3,37% (95% ДИ: 2%; 5,28%), инсульт неуточненный (15 или 2,81% (95% ДИ: 1,58%; 4,6%), гематурия (14 или 2,62% (95% ДИ: 1,44%; 4,36%), анемия (13 или 2,43% (95% ДИ: 1,3%; 4,13%) и кровотечение неуточненное (12 или 2,25% (95% ДИ: 1,17%; 3,89%). Вообще, к различным проявлениям кровотечений можно было отнести 226 проявлений (42,32%, 95% ДИ: 38,08%; 46,56%), а тромбозов – 66 проявлений (12,36%, 95% ДИ: 8,12%; 16,6%), различным симптомам со стороны нервной системы – 46 (8,61%, 95% ДИ: 4,37%; 12,86%), ЖКТ – 44 (8,24%, 95% ДИ: 4%; 12,48%), аллергическим проявлениям – 33 (6,18%, 95% ДИ: 1,93%; 10,42%), признакам лекарственного поражения почек – 19 (3,56%, 95% ДИ: 0%; 7,8%), сердечно-сосудистой системы – 11 (2,06%, 95% ДИ: 0%; 6,3%), поражениям печени – 10 (1,87%, 95% ДИ: 0%; 6,11%). 79 (14,79%, 95% ДИ: 10,55%; 19,03%) проявлений относились к другим системно-органным классам словаря MedDRA.

Большинство зарегистрированных НР/НЯ оказались тяжелыми. Для 23 (4,31%) отмеченных терминов оценка тяжести была неприменима (95% ДИ: 2,75%; 6,39%), так как они касались особенностей назначения дабигатрана (взаимодействие, медицинские ошибки и т.д.). Из оставшихся для 71 НЯ/НР (13,89% (95% ДИ: 9,56%; 18,23%)) установлена легкая степень тяжести, для 115 (22,5% (95% ДИ: 18,17%; 26,84%)) – средняя, а для 168 (32,88% (95% ДИ: 28,54%; 37,21%)) – тяжелая, клинически значимая. Четвертая степень тяжести (жизнеугрожающая) отмечена для 101 НЯ/НР (19,77% (95% ДИ: 15,43%; 24,1%)), а летальная (5-я степень по STCAE) – для 56 (10,96% (95% ДИ: 6,62%; 15,29%)) проявлений. Таким образом тяжелыми (3-я степень и более) НЯ/НР являлось 325 проявлений (63,6% (95%

ДИ: 59,26%; 67,78%)) осложнений фармакотерапии дабигатраном.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом в проведенном нами исследовании данных АИС Росздравнадзора о НР/НЯ дабигатрана нами было установлено, что для этого ПОАК характерна стабильная динамика потребления с устойчивым тенденцией к росту, что подтверждает мировые данные для ПОАК [7; 9; 10]. Частота репортирования о НР/НЯ дабигатран при этом снижается, чему способствовала в том числе и пандемия COVID-19. Снижение интенсивности сообщаемости в условиях объявленной самоизоляции и переключении большинства медицинских организаций на работу с пациентами, смещение репортирования в сторону ЛП, используемых для лечения этой инфекции и ее симптомов, увеличение количества медицинских ошибок и случаев неправильного применения [17; 18], является возможной причиной снижения количества сообщений о НР/НЯ дабигатрана, отмеченного нами при анализе. При анализе случаев развития осложнений фармакотерапии дабигатрана отмечалось преобладание частоты развития НР/НЯ у женщин, что совпадает с наблюдениями других авторов в отношении других групп ЛП [19; 20], в том числе в российской популяции [21; 22]. Известно, что возраст старше 65 лет ассоциируется с большим риском развития тяжелых нежелательных реакций, и в данном исследовании это также было подтверждено как применительно к возрастной группе риска, так и в отношении преобладания тяжелых (3-я степень тяжести по STCAE 5 и более) [15; 23]. Высокие степени тяжести ассоциируются с негативными исходами и госпитализацией, следовательно приводит к преобладанию серьезных НР дабигатрана над несерьезными. Также следует учитывать требования репортирования в Российской Федерации, определенные Приказом Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) от 15 февраля 2017 г. №1071, который в пунктах 35-36 требует от медицинских организаций репортирования, прежде всего, о серьезных НР/НЯ [24]. Следует отметить, что обнаруженная нами частота назначения дабигатрана по показаниям и off label согласуется с данными иностранных авторов, а основными клиническими проявлениями НР/НЯ в реальной практике, как и в клинических исследованиях, выступили кровотечения и тромбоземболии [25; 26], а также сопутствующие им симптомы со стороны нервной и пищеварительной системы. Выявленные нами случаи лекарственных поражений почек и печени были описаны ранее в виде отдельных клинических случаев [27-29] и требуют дальней-

шего уточнения в отношении предрасполагающих факторов и частоты возникновения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наша работа на примере изучения безопасности дабигатрана продемонстрировала актуальность использования данных реальной практики для достижения целей системы фармаконадзора. Анализ реестров или баз данных НР/НЯ, особенно в сочетании с анализом данных потребления лекарственных средств, является ценным источником информации по безопасности, позволяющим выявить или уточнить изменения динамики репортирования под влиянием различных факторов, например, пандемии COVID-19, дополнить данные клинических исследований новыми сведениями о специфических паттернах и закономерностях развития осложнений фармакотерапии, сформировать гипотезы о взаимосвязи подозреваемого ЛП и ранее неизвестного или мало описанного риска (в нашем случае – дабигатрана и поражения печени и почек), которые затем могут быть изучены в отдельных (прицельных) наблюдательных исследованиях безопасности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>. (Дата обращения: 23 ноября 2024).
2. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). 8-е изд. Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v8.pdf. (Дата обращения: 23 ноября 2024).
3. Piazza G., Nguyen T. N., Cios D., Labreche M., Hohlfelder B., Fanikos J., et al. Anticoagulation-associated adverse drug events. *Am J Med.* 2011 Dec;124(12):1136-42. doi:10.1016/j.amjmed.2011.06.009.
4. Shehab N., Lovegrove M. C., Geller A. I., Rose K. O., Weidle N. J., Budnitz D. S. US Emergency Department Visits for Outpatient Adverse Drug Events, 2013-2014. *JAMA.* 2016;316(20):2115-25. doi:10.1001/jama.2016.16201.
5. Alfirevic A., Downing J., Daras K., Comerford T., Pirmohamed M., Barr B. Has the introduction of direct oral anticoagulants (DOACs) in England increased emergency admissions for bleeding conditions? A longitudinal ecological study.

BMJ Open [Интернет]. 2020 Mar;10(5):e033357. doi:10.1136/bmjopen-2019-033357.

6. Elewa H., Alhaddad A., Al-Rawi S., Nounou A., Mahmoud H., Singh R. Trends in oral anticoagulant use in Qatar: a 5-year experience. *J Thromb Thrombolysis.* 2017 Apr;43(3):411-6. doi:10.1007/s11239-017-1474-4.

7. Iyer G. S., Tesfaye H., Khan N. F., Zakoul H., Bykov K. Trends in the Use of Oral Anticoagulants for Adults with Venous Thromboembolism in the US, 2010-2020. *JAMA Netw Open.* 2023 Mar;6(3):e234059. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.4059.

8. Loo S. Y., Dell'Aniello S., Huiart L., Renoux C. Trends in the prescription of novel oral anticoagulants in UK primary care. *Brit J Clinical Pharma.* 2017 Sep;83(9):2096-106. doi:10.1111/bcp.13299.

9. Navar A. M., Kolkailah A. A., Overton R., Shah N. P., Rousseau J. F., Flaker G. C., et al. Trends in Oral Anticoagulant Use Among 436 864 Patients with Atrial Fibrillation in Community Practice, 2011 to 2020. *JAMA.* 2022 Nov;11(22):e026723. doi:10.1161/JAMA.122.026723.

10. Ziakas P. D., Mylonakis E. Web search popularity, publicity, and utilization of direct oral anticoagulants in the United States, 2008-2018: A STROBE-compliant study. *Medicine (Baltimore).* 2020 May;99(19):e20005. doi:10.1097/MD.00000000000020005.

11. Шаталова О. В., Смусева О. Н., Маслаков А. С. Мониторинг безопасности антитромботической терапии методом спонтанных сообщений. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2013;2:123-6.

12. Матвеев А. В., Глаголев С. В., Сычев Д. А. Фарматека. 2023;12:98-106. doi: 10.18565/pharmateca.

13. Матвеев А. В., Глаголев С. В., Корянова К. Н., Сычев Д. А. Потребление пероральных антикоагулянтов в стационарах регионов Российской Федерации в 2017–2022 гг. *Фармация и фармакология.* 2024;11(6):461-70. doi:10.19163/2307-9266-2023-11-6-461-470.

14. Connolly S. J., Ezekowitz M. D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A., et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-51. doi:10.1056/NEJMoa0905561.

15. Yadesa T. M., Kitutu F. E., Deyno S., Ogwang P. E., Tamukong R., Alele P. E. Prevalence, characteristics and predicting risk factors of adverse drug reactions among hospitalized older adults: A systematic review and meta-analysis. *SAGE Open Medicine.* 2021 Jan;9:20503121211039099. doi:10.1177/20503121211039099.

16. Hallas J., Harvald B., Gram L. F., Grodum E., Brøsen K., Haghfelt T., et al. Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention. *J Intern Med.* 1990 Aug;228(2):83-90. doi:10.1111/j.1365-2796.1990.tb00199.x.
17. Montes-Grajales D., Garcia-Serna R., Mestres J. Impact of the COVID-19 pandemic on the spontaneous reporting and signal detection of adverse drug events. *Sci Rep.* 2023 Nov;13(1):18817. doi:10.1038/s41598-023-46275-w.
18. Gras M., Gras-Champel V., Moragny J., Delaunay P., Laugier D., Masmoudi K., и др. Impact of the COVID-19 outbreak on the reporting of adverse drug reactions associated with self-medication. *Ann Pharm Fr.* 2021 Sep;79(5):522-9. doi:10.1016/j.pharma.2021.02.003.
19. Yu Y., Chen J., Li D., Wang L., Wang W., Liu H. Systematic Analysis of Adverse Event Reports for Sex Differences in Adverse Drug Events. *Sci Rep.* 2016 Apr;6(1):24955. doi:10.1038/srep24955.
20. Calderón-Larrañaga A., Poblador-Plou B., González-Rubio F., Gimeno-Feliu L. A., Abad-Díez J. M., Prados-Torres A. Multimorbidity, polypharmacy, referrals, and adverse drug events: are we doing things well? *Br J Gen Pract.* 2012 Dec;62(605):e821-826. doi: 10.3399/bjgp12X659295.
21. Кузнецова Е. В., Журавлева М. В., Михайлов И. А., Хабриев Р. У. Анализ факторов риска лекарственной безопасности в медицинских организациях города Москвы в 2020–2022 годах. *Remedium.* 2024 Jan;28(1):4-9. doi:10.32687/1561-5936-2024-28-1-4-9.
22. Матвеев А. В., Крашенинников А. Е., Егорова Е. А., Коняева Е. И., Матвеева Н. В. Гендерные особенности развития нежелательных реакций лекарственных препаратов: опыт анализа региональной базы данных. *Farm farmakol (Pâtigorsk).* 2022 May;10(2):174-86. doi:10.19163/2307-9266-2022-10-2-174-186.
23. Insani W. N., Whittlesea C., Alwafi H., Man K. K. C., Chapman S., Wei L. Prevalence of adverse drug reactions in the primary care setting: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2021 May;16(5):e0252161. doi:10.1371/journal.pone.0252161.
24. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения. Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора». URL: <https://roszdravnadzor.gov.ru/documents/39003> (Дата обращения: 23 ноября 2024).
25. Brokmeier H., Kido K. Off-label Use for Direct Oral Anticoagulants: Valvular Atrial Fibrillation, Heart Failure, Left Ventricular Thrombus, Superficial Vein Thrombosis, Pulmonary Hypertension - a Systematic Review. *Ann Pharmacother.* 2021 Aug;55(8):995-1009. doi:10.1177/1060028020970618.
26. Zhou Y., Yao Z., Zhu L., Tang Y., Chen J., Wu J. Safety of Dabigatran as an Anticoagulant: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2021 Feb;12:626063. doi: 10.3389/fphar.2021.626063.
27. Li X., Cheung C. Y. Dabigatran causing severe acute kidney injury in a patient with liver cirrhosis. *CEN Case Rep.* 2019 Jan;8(2):125-7. doi:10.1007/s13730-019-00378-4.
28. Novak J. E., Alamiri K., Yee J. Dabigatran Reversal in a Patient with End-Stage Liver Disease and Acute Kidney Injury. *Am J Kidney Dis.* 2018 Jan;71(1):137-41. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.03.025.
29. Calabrese A. M., Calsolaro V., Franchi R., Rogani S., Guarino D., Okoye C, et al. Dabigatran-induced acute liver injury in older patients: case report and literature review. *JGG.* 2021 Jun;69(3):221-5. doi: 10.36150/2499-6564-N345.

REFERENCES

1. State Register on Medicinal Products URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>. (Accessed: Nov 23, 2024) (In Russ.).
2. Temporary methodological recommendations. Prevention, diagnosis, and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). 8th ed. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v8.pdf. (Accessed: Nov 23, 2024) (In Russ.).
3. Piazza G., Nguyen T. N., Cios D., Labreche M., Hohlfelder B., Fanikos J., et al. Anticoagulation-associated adverse drug events. *Am J Med.* 2011 Dec;124(12):1136-42. doi:10.1016/j.amjmed.2011.06.009.
4. Shehab N., Lovegrove M. C., Geller A. I., Rose K. O., Weidle N. J., Budnitz D. S. US Emergency Department Visits for Outpatient Adverse Drug Events, 2013-2014. *JAMA.* 2016;316(20):2115-25. doi:10.1001/jama.2016.16201.
5. Alfirevic A., Downing J., Daras K., Comerford T., Pirmohamed M., Barr B. Has the introduction of direct oral anticoagulants (DOACs) in England increased emergency admissions for bleeding conditions? A longitudinal ecological study. *BMJ Open [Интернет].* 2020 Mar;10(5):e033357. doi:10.1136/bmjopen-2019-033357.
6. Elewa H., Alhaddad A., Al-Rawi S., Nounou A., Mahmoud H., Singh R. Trends in oral anticoagulant use in Qatar: a 5-year experience. *J Thromb Thrombolysis.* 2017 Apr;43(3):411-6. doi:10.1007/s11239-017-1474-4.
7. Iyer G. S., Tesfaye H., Khan N. F., Zakoul H., Bykov K. Trends in the Use of

- Oral Anticoagulants for Adults with Venous Thromboembolism in the US, 2010-2020. *JAMA Netw Open*. 2023 Mar;6(3):e234059. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.4059.
8. Loo S. Y., Dell'Aniello S., Huiart L., Renoux C. Trends in the prescription of novel oral anticoagulants in UK primary care. *Brit J Clinical Pharma*. 2017 Sep;83(9):2096–106. doi:10.1111/bcp.13299.
9. Navar A. M., Kolkailah A. A., Overton R., Shah N. P., Rousseau J. F., Flaker G. C., et al. Trends in Oral Anticoagulant Use Among 436 864 Patients with Atrial Fibrillation in Community Practice, 2011 to 2020. *JAHA*. 2022 Nov;11(22):e026723. doi:10.1161/JAHA.122.026723.
10. Ziakas P. D., Mylonakis E. Web search popularity, publicity, and utilization of direct oral anticoagulants in the United States, 2008-2018: A STROBE-compliant study. *Medicine (Baltimore)*. 2020 May;99(19):e20005. doi:10.1097/MD.00000000000020005.
11. Shatalova O. V., Smuseva O. N., Maslakov A. S. Antithrombotic therapy safety monitoring based on spontaneous reports. *Ration Pharmacother Cardiol*. 2013;2:123-6.
12. Matveev A. V., Glagolev S. V., Sychev D. A. Consumption of oral anticoagulants in hospitals of the Russian Federation: analysis of the dynamics of procurement data. *Pharmateca*. 2023 Dec;12:98-106. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2023.12.98-106.
13. Matveev A. V., Glagolev S. V., Koryanova K. N., Sychev D. A. Hospital consumption of direct oral anticoagulants in regions of the Russian Federation in 2017–2022. *Farm farmakol (Pâtigorsk)*. 2024 Jan;11(6):461-70. (In Russ.). doi:10.19163/2307-9266-2023-11-6-461-470.
14. Connolly S. J., Ezekowitz M. D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A., et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep;361(12):1139-51. doi:10.1056/NEJMoa0905561.
15. Yadesa T. M., Kitutu F. E., Deyno S., Ogwang P. E., Tamukong R., Alele P. E. Prevalence, characteristics and predicting risk factors of adverse drug reactions among hospitalized older adults: A systematic review and meta-analysis. *SAGE Open Medicine*. 2021 Jan;9:20503121211039099. doi:10.1177/20503121211039099
16. Hallas J., Harvald B., Gram L. F., Grodum E., Brøsen K., Haghfelt T., et al. Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention. *J Intern Med*. 1990 Aug;228(2):83-90. doi:10.1111/j.1365-2796.1990.tb00199.x.
17. Montes-Grajales D., Garcia-Serna R., Mestres J. Impact of the COVID-19 pandemic on the spontaneous reporting and signal detection of adverse drug events. *Sci Rep*. 2023 Nov;13(1):18817. doi:10.1038/s41598-023-46275-w.
18. Gras M., Gras-Champel V., Moragny J., Delaunay P., Laugier D., Masmoudi K., и др. Impact of the COVID-19 outbreak on the reporting of adverse drug reactions associated with self-medication. *Ann Pharm Fr*. 2021 Sep;79(5):522-9. doi:10.1016/j.pharma.2021.02.003.
19. Yu Y., Chen J., Li D., Wang L., Wang W., Liu H. Systematic Analysis of Adverse Event Reports for Sex Differences in Adverse Drug Events. *Sci Rep*. 2016 Apr;6(1):24955. doi:10.1038/srep24955.
20. Calderón-Larrañaga A., Poblador-Plou B., González-Rubio F., Gimeno-Feliu L. A., Abad-Díez J. M., Prados-Torres A. Multimorbidity, polypharmacy, referrals, and adverse drug events: are we doing things well? *Br J Gen Pract*. 2012 Dec;62(605):e821-826. doi: 10.3399/bjgp12X659295.
21. Kuznetsova E. V., Zhuravleva M. V., Mikhailov I. A., Khabriev R. U. Analysis of drug safety risk factors in medical organizations of Moscow in 2020-2022. *Remedium*. 2024 Jan;28(1):4-9. (In Russ.). doi: 10.32687/1561-5936-2024-28-1-4-9.
22. Matveev A. V., Krashennnikov A. E., Egorova E. A., Konyaeva E. I., Matveeva N. V. Gender characteristics of adverse drug reactions development: experience of regional database analysis. *Farm farmakol (Pâtigorsk)*. 2022;10(2):174-186. (In Russ.). doi: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-174-186.
23. Insani W. N., Whittlesea C., Alwafi H., Man K. K. C., Chapman S., Wei L. Prevalence of adverse drug reactions in the primary care setting: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2021 May;16(5):e0252161. doi:10.1371/journal.pone.0252161
24. Federal Service for Surveillance in Healthcare. Order of Roszdravnadzor dated 15 Feb 2017 No. 1071 «On approval of the Procedure for implementing pharmacovigilance» URL: <https://roszdravnadzor.gov.ru/documents/39003>. (Accessed: Nov 23, 2024). (In Russ.).
25. Brokmeier H., Kido K. Off-label Use for Direct Oral Anticoagulants: Valvular Atrial Fibrillation, Heart Failure, Left Ventricular Thrombus, Superficial Vein Thrombosis, Pulmonary Hypertension - a Systematic Review. *Ann Pharmacother*. 2021 Aug;55(8):995-1009. doi:10.1177/1060028020970618.
26. Zhou Y., Yao Z., Zhu L., Tang Y., Chen J., Wu J. Safety of Dabigatran as an Anticoagulant: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2021 Feb;12:626063. doi:10.3389/fphar.2021.626063.
27. Li X., Cheung C. Y. Dabigatran causing severe acute kidney injury in a patient with liver

cirrhosis. CEN Case Rep. 2019 Jan;8(2):125-7. doi:10.1007/s13730-019-00378-4.

28. Novak J. E., Alamiri K., Yee J. Dabigatran Reversal in a Patient with End-Stage Liver Disease and Acute Kidney Injury. Am J Kidney Dis. 2018 Jan;71(1):137-41. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.03.025.

29. Calabrese A. M., Calsolaro V., Franchi R., Rogani S., Guarino D., Okoye C, et al. Dabigatran-induced acute liver injury in older patients: case report and literature review. JGG. 2021 Jun;69(3):221-5. doi: 10.36150/2499-6564-N345.

ЖИРОВОЙ КОМПОНЕНТ ТЕЛА У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ РАЗЛИЧНЫХ СОМАТОТИПОВ В СРАВНЕНИИ С ГРУППОЙ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

Жариков Ю. О.¹, Гаджихмедова А. Н.¹, Васкин А. Ю.¹, Жарикова Т. С.¹, Боронихина Т. В.²,
Олсуфьева А. В.², Масленников Р. В.¹

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 125009, ул. Моховая, 11, стр. 10, Москва, Россия

²Московский финансово-промышленный университет «Синергия», 129090, ул. Мещанская, 9/14, Москва, Россия

Для корреспонденции: Жариков Юрий Олегович, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры анатомии и гистологии человека Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России, e-mail: dr_zharikov@mail.ru

For correspondence: Yury O. Zharikov, PhD, Associate Professor, Department of Human Anatomy and Histology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), e-mail: dr_zharikov@mail.ru

Information about authors:

Zharikov Yu. O., <https://orcid.org/0000-0001-9636-3807>

Gadziakhmedova A. N., <https://orcid.org/0000-0003-2557-5647>

Vaskin A. Yu., <https://orcid.org/0009-0005-8759-9283>

Zharikova T. S., <https://orcid.org/0000-0001-6842-1520>

Boronikhina T. V., <https://orcid.org/0000-0001-9532-7898>

Olsufieva A. V., <https://orcid.org/0000-0003-2115-3287>

Maslennikov R. V., <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

РЕЗЮМЕ

У значительного числа пациентов с циррозом печени наблюдается одновременное снижение массы скелетной мускулатуры и увеличение количества жировой ткани, что приводит к саркопеническому ожирению. Кроме того, существуют теоретические и клинические данные о соматотипологических особенностях течения болезней пищеварительной системы, в т.ч. цирроза печени. Цель: оценить взаимосвязь соматотипа и характера изменений жирового компонента тела у пациентов с циррозом печени различной степени тяжести в сравнении со здоровыми добровольцами. Материал и методы. В исследование было включено 150 пациентов (92 мужчины и 58 женщин) с диагнозом ЦП, проходивших лечение в отделении гепатологии Сеченовского университета. Пациенты были отобраны по строгим критериям включения и исключения. В группе сравнения участвовали 78 здоровых добровольцев. Антропометрические данные и состав тела оценивались с использованием биоимпедансного анализа (БИА). Соматотипы определялись по схеме Хит-Картера. Для анализа взаимосвязей использовался метод дисперсионного анализа ANOVA с представлением данных в виде медиан и межквартильных диапазонов. Результаты. У пациентов с циррозом печени наблюдались повышенные значения ИМТ и жировой массы по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев ($p < 0.01$). Статистически значимые различия по жировой массе и соматотипам были выявлены между различными классами ЦП. Пациенты с более тяжёлым течением заболевания (классы В и С) чаще имели выраженный эндоморфный соматотип и повышенную жировую массу тела, что коррелировало с увеличением баллов по шкале тяжести Чайлд-Пью ($p < 0.001$). Обсуждение. Результаты показали значительную корреляцию между соматотипом и жировым компонентом тела. Пациенты с эндоморфным соматотипом имели более высокие показатели жировой массы и более высокий балл тяжести ЦП, согласно классификации Чайлда – Пью. Увеличение жировой массы напрямую коррелировало с ухудшением состояния здоровья. Исследование подчеркивает важность антропометрических показателей для понимания тяжести цирроза и предлагает необходимость комплексного подхода в лечении пациентов, учитывающего индивидуальные особенности. Заключение. Полученные антропометрические данные могут служить основой для дальнейших исследований, направленных на улучшение качества медицинской помощи и прогнозирования течения ЦП.

Ключевые слова: соматотип, схема Хит-Картера, цирроз печени, биоимпедансный анализ, жировой компонент тела

FAT COMPONENT OF BODY IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS OF DIFFERENT SOMATOTYPES IN COMPARISON WITH HEALTHY PEOPLE

Zharikov Yu. O.¹, Gadziakhmedova A. N.¹, Vaskin A. Yu.¹, Zharikova T. S.¹, Boronikhina T. V.²,
Olsufieva A. V.², Maslennikov R. V.¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

²Moscow University for Industry and Finance «Synergy», Moscow, Russia

SUMMARY

A significant number of patients with liver cirrhosis experience a simultaneous decrease in skeletal muscle mass and an increase in adipose tissue, leading to sarcopenic obesity. In addition, there are theoretical and clinical data on the somatotypological features of the course of diseases of the digestive system, including liver cirrhosis. Goal: to study the relationship between somatotype and body fat component in patients with liver cirrhosis (LC) and assess their impact on the severity of the disease. Material and Methods. The study included 150 patients (92 men and 58 women) diagnosed with LC, treated in the Sechenov University. Patients were selected based on strict inclusion and exclusion criteria. A comparison group consisted of 78 healthy volunteers. Anthropometric data and body composition were evaluated using bioimpedance analysis (BIA). Somatotypes were determined using the Heath-Carter scheme. The analysis of relationships was conducted using ANOVA, with data presented as medians and interquartile ranges. Results. Patients with liver cirrhosis showed increased BMI and body fat compared to the control group of healthy volunteers ($p < 0.01$). Statistically significant differences in body fat and somatotypes were identified between Child-Pugh classes. Patients with more severe disease progression (Classes B and C) were more likely to have an endomorphic somatotype and increased body fat, correlating with higher Child-Pugh scores ($p < 0.001$). Discussion. The results demonstrated a significant correlation between somatotype and body fat component. Patients with an endomorphic somatotype had higher body fat levels and were more often classified into more severe Child-Pugh classes. Increased body fat directly correlated with worsening health. The study highlights the importance of anthropometric indicators in understanding the severity of cirrhosis and suggests the need for a comprehensive approach to treatment, considering individual characteristics. Conclusions. These findings may serve as a foundation for further research aimed at improving medical care and prognosis by liver cirrhosis.

Key words: somatotype, Heath-Carter scheme, liver cirrhosis, bioimpedance analysis, body fat component

Цирроз печени (ЦП) представляет собой хронический диффузный процесс, характеризующийся замещением нормальной ткани печени фиброзной тканью, что приводит к нарушению ее структуры и функции. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, ЦП занимает одно из ведущих мест среди причин летальности, а его распространенность продолжает увеличиваться, что делает эту проблему особенно актуальной [1]. За последние десятилетия отмечается тенденция к росту заболеваемости и смертности от цирроза печени.

Учитывая многообразие причин, возникает необходимость в более глубоком понимании факторов, влияющих на течение и тяжесть заболевания.

Ранняя диагностика ЦП представляет значительную сложность, что часто приводит к развитию серьезных осложнений, включая изменения в компонентном составе тела. С прогрессированием заболевания развивается саркопеническое ожирение, характеризующееся одновременным снижением мышечной массы (саркопения) и увеличением жировой массы (ожирение) и обусловленное сочетанием дефицита питательных веществ, метаболических и гормональных изменений [2; 3]. Эти параметры могут служить дополнительным диагностическим критерием для оценки тяжести патологического процесса. Антропометрические показатели, такие как индекс массы тела (ИМТ) и жировая масса тела (ЖМТ), окружность талии, бедер, рук, отражают состояние обмена веществ и риск развития осложнений [4].

Оценка компонентного состава тела пациента, страдающего циррозом печени, позволяет

выявить важные закономерности, которые могут стать основой для разработки персонализированных подходов к лечению и реабилитации пациентов, подчеркивая необходимость междисциплинарного подхода в лечении цирроза печени [5]. В настоящее время проведены исследования, которые выявили влияние соматотипа на течение ряда заболеваний пищеварительной системы [6].

Таким образом, изучение соматотипологических особенностей течения цирроза печени имеет не только ключевое значение для понимания патофизиологии заболевания, но и подчеркивает необходимость интеграции многоуровневого подхода к лечению, который учитывает индивидуальные характеристики каждого пациента. Это может привести к улучшению результатов лечения и повышению качества жизни больных.

Цель исследования: оценить влияние соматотипа на характер изменений жирового компонента тела у пациентов с циррозом печени различной степени тяжести в сравнении со здоровыми добровольцами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 150 пациентов (92 мужчины и 58 женщин) с диагнозом ЦП, проходивших лечение в отделении гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Сеченовского университета. Исследование выполнено в соответствии с этическими принципами проведения медицинских исследований с участием человека после получения информированного согласия пациентов и одобрено комитетом по биоэтике Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Протокол ЛЭК № 04-21 от 18.02.2020

г.). Критерии включения для основной группы пациентов: диагноз ЦП, подтвержденный гистологическим исследованием или клиническими, биохимическими и ультразвуковыми данными, а также возраст от 18 до 70 лет (I и II периоды зрелого возраста). Критерии включения для контрольной группы: 78 обследованных здоровых добровольцев (37 мужчин и 41 женщина). Средний возраст основной группы пациентов составил 43,5 (39–51) года среди мужчин и 58,5 (51–65) года среди женщин. Средний возраст здоровых добровольцев контрольной группы составил 29,7 (24–47) лет среди мужчин и 35,3 (26,5–55,5) лет среди женщин. Пациенты были обследованы и проходили лечение согласно утвержденному стандартному протоколу. Антропометрия проводилась по методологическим требованиям с оценкой компонентного состава тела пациентов с использованием прибора для биоимпедансного анализа (БИА) ABC-01 «Медасс» (НТЦ Медасс, Россия) [7]. Метод основан на измерении электрической проводимости различных тканей тела. Соматотипы определялись по схеме Хит-Картера как векторы, содержащие три компонента: баллы эндоморфии (ENDO), мезоморфии (MESO) и эктоморфии (ECTO), вычисляемые по формулам, заложенным в программном обеспечении анализатора на основании измеренных значений антропометрических данных. В случаях асимметричного распределения переменных данные представлены в виде медиан и межквартильных диапазонов. Для выявления статистически зна-

чимых различий между группами и оценивания связи между переменными был применен метод дисперсионного анализа ANOVA. P-value <0,05 считали статистически значимым. Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica 10 (StatSoft. Inc., Tulsa, OK, USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всем пациентам с подтвержденным диагнозом цирроза печени (n=150) проводилась оценка тяжести заболевания с помощью шкалы Чайлда-Пью (таблица 1). Проведено распределение участников исследования по возрастным группам: I период зрелого возраста (22-35 лет для мужчин, 21-35 лет для женщин) - 89 пациентов. II период зрелого возраста (36-60 лет для мужчин, 36-55 лет для женщин) - 61 пациент. По степени тяжести согласно шкале Чайлда-Пью к классу А относились 39 мужчин и 19 женщин, к классу В - 40 мужчин и 21 женщины, к классу С - 17 мужчин и 14 женщин. Большая часть выборки относилась к первому периоду зрелого возраста (89/150 пациентов). Также отмечается преобладание мужчин (75%) среди больных ЦП. В обеих возрастных группах преобладали пациенты с ЦП класса А и В (до 8 баллов по шкале Чайлд-Пью), что указывает на преимущественное представление компенсированных стадий заболевания в исследовании. Мужчины с ЦП легкого течения преобладают в обоих возрастных периодах (p-value = 0,019). Распределение пациентов согласно этиологии ЦП представлено на рисунке 1.

Таблица 1. Распределение пациентов с циррозом печени по шкале Чайлд-Пью.
Table 1. Distribution of patients with liver cirrhosis according to the Child-Pugh.

Возрастные периоды	Класс А (муж.)	Класс А (жен.)	Класс В (муж.)	Класс В (жен.)	Класс С (муж.)	Класс С (жен.)	Всего
I период зрелого возраста (22-35 лет)	19	13	21	15	10	11	89
II период зрелого возраста (36-60 лет)	20	6	19	6	7	3	61
Итого	39	19	40	21	17	14	150



Рис. 1. Этиология цирроза печени.
Fig. 1. Etiology of liver cirrhosis.

В ходе исследования проводилась оценка антропометрических показателей, которые приведены в таблице 2.

Статистический анализ показал, что пациенты с ЦП имели значительно более высокий ИМТ 27,5 (25,7–30,8) кг/м² по сравнению со здоровыми добровольцами 24,5 (22,6–26,4) кг/м². Различия в ИМТ были статистически значимы (F: 8.67 (p <0.01). Это может свидетельствовать о нарушении обмена веществ и увеличении массы тела у пациентов с ЦП, связанном с функцией печени и возрастными изменениями основного обмена (рисунки 2).

**Таблица 2. Антропометрические показатели пациентов и здоровых добровольцев.
Table 2. Anthropometric parameters of patients and healthy people.**

Показатели	Здоровая группа (n=78)		Группа с циррозом печени (n=150)	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
Рост (см)	176 (173-179)	164 (160-167)	172 (169-175)	160 (156-163)
Масса тела (кг)	80 (75-85)	65 (60-70)	76 (70-92)	70 (65-75)
ИМТ (кг/м ²)	24,9 (24-26,4)	24,1 (22-25,7)	26,6* (25-29)	27,2** (25-30)
Окружность талии (см)	88 (84-92)	74 (70-78)	94** (90-98)	80 (76-84)
Окружность бедер (см)	95 (92-99)	89 (85-93)	100 (96-104)	93 (86-94)
Соотношение талии к росту	0.51 (0.48-0.52)	0.45 (0.43-0.47)	0.55* (0.53-0.57)	0.51** (0.49-0.53)

Примечание: * P-value <0,05; ** P-value <0,01 при сравнении аналогичных показателей пациентов с ЦП и здоровых добровольцев.

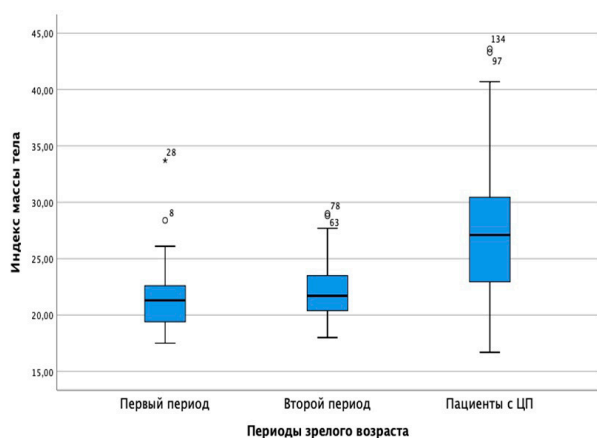


Рис. 2. Показатель ИМТ пациентов и здоровых добровольцев (I и II второго периода зрелого возраста).

Fig. 2. BMI index of patients and healthy volunteers (I and II periods of adulthood).

При сравнении показателя жировой массы тела (ЖМТ) в двух группах было установлено, что среднее значение ЖМТ у пациентов с ЦП составило 30% (15,3%–50,1%), что значительно отличалось от среднего значения ЖМТ у здоровых добровольцев 25% (10% – 35,1%) (F-критерий: 12,88 (p <0.001) (рисунок 3). Увеличенное значение жировой массы тела у пациентов с ЦП может быть связано с накоплением жира на фоне мета-

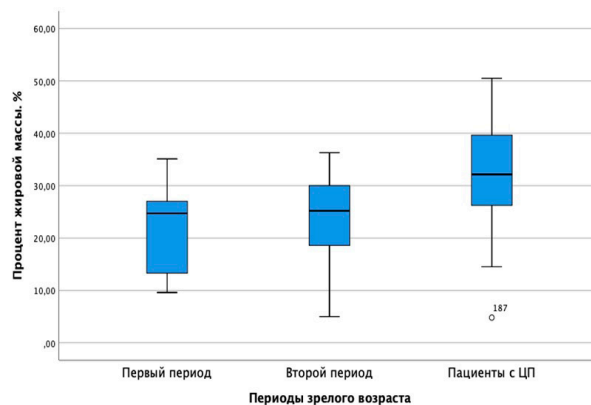


Рис. 3. Показатель процентного содержания жировой массы в компонентном составе тела у пациентов и здоровых добровольцев (I и II второго периода зрелого возраста).

Fig. 3. An indicator of the percentage of fat mass in the body composition of patients and healthy adults (I and II groups of the second period of adulthood).

болических нарушений, характерных для этого заболевания.

Данные соматотипирования по Хит-Картеру, включенное в программное обеспечение анализатора биоимпедансных процессов, здоровых добровольцев и пациентов с ЦП отражены в таблице 3.

**Таблица 3. Распределение соматотипов среди здоровых добровольцев и пациентов с ЦП.
Table 3. Distribution of somatotypes among healthy volunteers and patients with liver cirrhosis.**

Соматотип	Здоровая группа (n=78)	Группа с ЦП (n=150)	p-value
Эктоморфный	12 (15,4%)	5 (3,3%)	0,015
Эндоморфный	8 (10,3%)	12 (8,0%)	0,540
Мезоморфный	20 (25,6%)	30 (20,0%)	0,290
Эндомезоморфный	18 (23,1%)	40 (26,7%)	0,340
Мезоэндоморфный	20 (25,6%)	63 (42,0%)	0,012

Наиболее часто среди обследованных пациентов с ЦП определялись мезоэндоморфный и эндомезоморфный типы телосложения, в группе здоровых добровольцев мезоморфный и мезоэндоморфный варианты телосложения. Данные соматотипирования пациентов с ЦП по Хит-Картеру в зависимости от тяжести течения болезни отражены на рисунке 4.

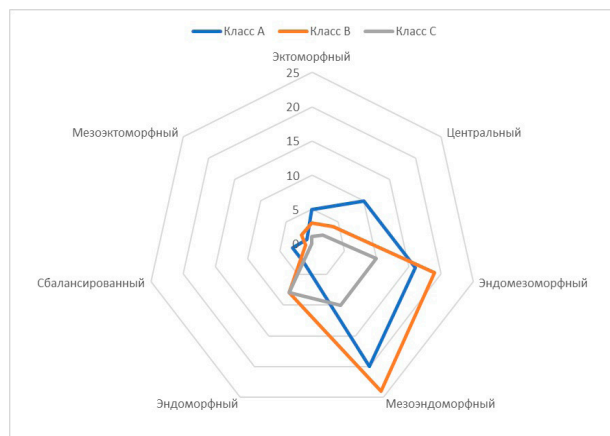


Рис. 4. Распределение соматотипов в зависимости от тяжести цирроза печени.

Fig. 4. Distribution of somatotypes depending on the severity of liver cirrhosis.

Пациенты с более тяжёлым течением заболевания чаще имели больший балл эндоморфии и повышенное процентное содержание жирового компонента состава тела, что коррелировало с увеличением баллов по шкале тяжести Чайлд-Пью ($p < 0.001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего исследования демонстрируют значительную корреляцию между баллами эндоморфии, лежащими в основе соматотипирования при биоимпедансном анализе компонентного состава тела, и жировым компонентом тела у пациентов с циррозом печени. У пациентов с эндоморфным соматотипом наблюдались более высокие значения жировой массы, что подтверждает данные, представленные в исследованиях других авторов, которые подчеркивают связь между развитием жировой ткани (эндоморфной компонентой соматотипа) и метаболическими нарушениями [8]. Эти данные свидетельствуют о возможности влияния эндоморфного соматотипа на метаболические нарушения, характерные для цирроза печени.

Результаты анализа ANOVA показали, что тяжесть ЦП, определяемая по шкале Чайлда – Пью, значительно отличалась в зависимости от соматотипа обследуемых. У пациентов с более высокой степенью тяжести ЦП чаще наблюдался

выраженный эндоморфный соматотип, что соответствует выводам работы Tsochatzis E. A. [9], в которой подчеркивается связь между ожирением и прогрессированием хронических заболеваний печени. Эти результаты также коррелируют с полученными нами данными о жировом компоненте тела. Таким образом, наши данные подчеркивают необходимость комплексного подхода к оценке состояния пациентов с ЦП, включающего оценку не только тяжести заболевания, но и соматотипа и жировой массы.

Полученные данные о жировом компоненте тела также подтверждают тесную связь между увеличением жировой массы связано с ухудшением состояния здоровья у пациентов с ЦП. Результаты исследования показали, что увеличение жировой массы тела прямо коррелирует с повышением баллов по шкале Чайлда – Пью. Эти результаты сообразны другим исследованиям [2; 3; 10], в которых приводятся данные, что жировая масса служит важным прогностическим показателем при оценке состояния пациентов с хроническими заболеваниями печени.

Полученные нами результаты согласуются с выводами других исследований, подчеркивающих важность антропометрических показателей при оценке состояния пациентов с заболеваниями печени [4; 6; 11]. Например, в рекомендациях по клинической практике ведения пациентов с циррозом печени 2020 года, отмечено, что индекс массы тела и жировой компонент являются важными индикаторами прогрессирования цирроза печени [12]. Однако наше исследование выделяется своим акцентом на соматотипирование пациентов с циррозом печени и связи тяжести течения с показателем жировой массы тела, что открывает новые перспективы для дальнейшего изучения этой взаимосвязи.

Настоящее исследование подчеркивает важность оценки соматотипа и жирового компонента тела как значимых факторов, ассоциированных с тяжестью цирроза печени. Полученные данные могут быть полезны для разработки новых подходов к диагностике и лечению пациентов с ЦП, учитывающих индивидуальные особенности каждого пациента.

В дальнейшем необходимо проводить более детализированные исследования, направленные на изучение влияния различных соматотипов и параметров компонентного состава тела на прогрессирование цирроза печени. Это может включать использование новых метаболических маркеров и оценку влияния коррекций в диете и физической активности на состояние здоровья пациентов [4; 13; 14]. Углубленное понимание этих взаимосвязей позволит улучшить качество

медицинской помощи и прогноз для пациентов с циррозом печени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование подчеркивает необходимость использования комплексного подхода к оценке состояния пациентов, учитывающего не только клинические параметры, но и антропометрические данные. Соматотипологические параметры обследуемого могут помочь в более точной диагностике и прогнозировании течения заболеваний, а также в разработке индивидуализированных стратегий лечения цирроза печени.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Liver cirrhosis, age-standardized death rates (15+), per 100,000 population. 2019. URL: <https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/gho/liver-cirrhosis-age-standardized-death-rates-%2815-%29-per-100-000-population>. (Accessed 26.10.2024).
2. Maslennikov R., Ivashkin V., Alieva A., Poluektova E., Kudryavtseva A., Krasnov G., Zharkova M., Zhariikov Y. Gut dysbiosis and body composition in cirrhosis. *World Journal of Hepatology*. 2022;14(6):1210-1225. doi:10.4254/wjh.v14.i6.1210.
3. Nishikawa H., Kim S.K., Asai A. Body Composition in Chronic Liver Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(2):964. doi:10.3390/ijms25020964.
4. Hsieh H. C., Chang W. P., Huang P. J., Wang C. H., Lin Y. H. Effectiveness of Exercise Interventions on Body Composition, Exercise Capacity, Fatigue, and Quality of Life in Patients with Liver Cirrhosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Digestive Diseases and Sciences*. 2024;69(7):2655-66. doi:10.1007/s10620-024-08447-0.
5. Жариков Ю. О., Масленников Р. В., Жарикова Т. С., Гаджихамедова А. Н., Алиева А. М., Нерестюк Я. И., Николенко В. Н. Взаимосвязь фазового угла и индекса скелетной мускулатуры у пациентов с циррозом печени различной этиологии. *Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова*. 2023;30(2):47-54. doi:10.24884/1607-4181-2023-30-2-47-54.
6. Жариков Ю. О., Верховская К. Д., Масленников Р. В., Гаджихамедова А. Н., Жарикова Т. С., Николенко В. Н. Роль соматотипа в развитии и течении хронических заболеваний органов ге-

патобилиарной области. *Астраханский медицинский журнал*. 2024;19(3):6-15. doi:10.17021/1992-6499-2024-3-6-14.

7. Николаев Д. В., Смирнов А. В., Бобринская И. Г., Руднев С. Г. Биоимпедансный анализ состава тела человека. М.: Наука; 2009.

8. Subramanian V., Johnston R. D., Kaye P., Aithal G. P. Regional anthropometric measures associated with the severity of liver injury in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2013;37(4):455-63. doi:10.1111/apt.12198.

9. Tsochatzis E. A., Bosch J., Burroughs A. K. New therapeutic paradigm for patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2012;56(5):1983-1992. doi:10.1002/hep.25915.

10. Biswas S., Vaishnav M., Farooqui N., Aggarwal A., Pathak P., Yadav R., Das P., Elhence A., Goel A., Mishra A. K., Shalimar. Impact of body mass index on disease progression and outcomes in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Postgraduate Medical Journal*. 2023;99(1176):1094-1103. doi:10.1093/postmj/qgad035.

11. Shida T., Oshida N., Suzuki H., Okada K., Watahiki T., Oh S., Kim T., Isobe T., Okamoto Y., Ariizumi S. I., Yamamoto M., Shoda J. Clinical and anthropometric characteristics of non-obese non-alcoholic fatty liver disease subjects in Japan. *Hepatology Research*. 2020;50(9):1032-1046. doi:10.1111/hepr.13543.

12. Yoshiji H., Nagoshi S., Akahane T., Asaoka Y., Ueno Y., Ogawa K., Kawaguchi T., Kurosaki M., Sakaida I., Shimizu M., Taniai M., Terai S., Nishikawa H., Hiasa Y., Hidaka H., Miwa H., Chayama K., Enomoto N., Shimosegawa T., Takehara T., Koike K. Evidence-based clinical practice guidelines for Liver Cirrhosis 2020. *Journal of Gastroenterology*. 2021;56(7):593-619. doi:10.1007/s00535-021-01788-x.

13. Zhang Y. R., Wang H., Zhou N., Zhang Y.D., Lin Y., Wu L.Y., Wei S. F., Ma Y. Y., Wang C. X. A Multidisciplinary Team Approach to the Treatment of Liver Cirrhosis. *Journal of Inflammation Research*. 2021;14:5443-5450. doi:10.2147/JIR.S328334.

14. Johnston H. E., Takefala T. G., Kelly J. T., Keating S. E., Coombes J. S., Macdonald G. A., Hickman I. J., Mayr H. L. The Effect of Diet and Exercise Interventions on Body Composition in Liver Cirrhosis: A Systematic Review. *Nutrients*. 2022;14(16):3365. doi:10.3390/nu14163365.

REFERENCES

1. World Health Organization. Liver cirrhosis, age-standardized death rates (15+), per 100,000 population. 2019. URL: <https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/gho/liver-cirrhosis-age-standardized-death-rates-%2815-%29-per-100-000-population>.

- cirrhosis-age-standardized-death-rates-%2815-%29-per-100-000-population. (Accessed 26.10.2024).
2. Maslennikov R., Ivashkin V., Alieva A., Poluektova E., Kudryavtseva A., Krasnov G., Zharkova M., Zharikov Y. Gut dysbiosis and body composition in cirrhosis. *World Journal of Hepatology*. 2022;14(6):1210-1225. doi:10.4254/wjh.v14.i6.1210.
 3. Nishikawa H., Kim S. K., Asai A. Body Composition in Chronic Liver Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(2):964. doi:10.3390/ijms25020964.
 4. Hsieh H. C., Chang W. P., Huang P. J., Wang C. H., Lin Y. H. Effectiveness of Exercise Interventions on Body Composition, Exercise Capacity, Fatigue, and Quality of Life in Patients with Liver Cirrhosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Digestive Diseases and Sciences*. 2024;69(7):2655-66. doi:10.1007/s10620-024-08447-0.
 5. Zharikov Yu. O., Maslennikov R. V., Zharikova T. S., Gadziakhmedova A. N., Aliyeva A. M., Nerestyuk Ya. I., Nikolenko V. N. Relationship of phase angle and skeletal muscle index in patients with liver cirrhosis of different etiologies. *The Scientific Notes of the Pavlov University*. 2023;30(2):47-54. (In Russ.). doi:10.24884/1607-4181-2023-30-2-47-54.
 6. Zharikov Yu. O., Verkhovskaya K. D., Maslennikov R. V., Gadziakhmedova A. N., Zharikova T. S., Nikolenko V. N. The role of the somatotype in the development and course of chronic diseases of the organs of the hepatobiliary area. *Astrakhan medical journal*. 2024;19(3):6-14. (In Russ.). doi:10.17021/1992-6499-2024-3-6-14.
 7. Nikolaev D. V., Smirnov A. V., Bobrinskaya I. G., Rudnev S. G. Bioimpedance analysis of human body composition. Moscow: Nauka; 2009 (In Russ.).
 8. Subramanian V., Johnston R. D., Kaye P., Aithal G. P. Regional anthropometric measures associated with the severity of liver injury in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2013;37(4):455-63. doi:10.1111/apt.12198.
 9. Tsochatzis E. A., Bosch J., Burroughs A. K. New therapeutic paradigm for patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2012;56(5):1983-1992. doi:10.1002/hep.25915.
 10. Biswas S., Vaishnav M., Farooqui N., Aggarwal A., Pathak P., Yadav R., Das P., Elhence A., Goel A., Mishra A. K., Shalimar. Impact of body mass index on disease progression and outcomes in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Postgraduate Medical Journal*. 2023;99(1176):1094-1103. doi:10.1093/postmj/qgad035.
 11. Shida T., Oshida N., Suzuki H., Okada K., Watahiki T., Oh S., Kim T., Isobe T., Okamoto Y., Ariizumi S.I., Yamamoto M., Shoda J. Clinical and anthropometric characteristics of non-obese non-alcoholic fatty liver disease subjects in Japan. *Hepatology Research*. 2020;50(9):1032-1046. doi:10.1111/hepr.13543.
 12. Yoshiji H., Nagoshi S., Akahane T., Asaoka Y., Ueno Y., Ogawa K., Kawaguchi T., Kurosaki M., Sakaida I., Shimizu M., Taniai M., Terai S., Nishikawa H., Hiasa Y., Hidaka H., Miwa H., Chayama K., Enomoto N., Shimosegawa T., Takehara T., Koike K. Evidence-based clinical practice guidelines for Liver Cirrhosis 2020. *Journal of Gastroenterology*. 2021;56(7):593-619. doi:10.1007/s00535-021-01788-x.
 13. Zhang Y. R., Wang H., Zhou N., Zhang Y. D., Lin Y., Wu L. Y., Wei S. F., Ma Y. Y., Wang C. X. A Multidisciplinary Team Approach to the Treatment of Liver Cirrhosis. *Journal of Inflammation Research*. 2021;14:5443-5450. doi:10.2147/JIR.S328334.
 14. Johnston H. E., Takefala T. G., Kelly J. T., Keating S. E., Coombes J. S., Macdonald G. A., Hickman I. J., Mayr H. L. The Effect of Diet and Exercise Interventions on Body Composition in Liver Cirrhosis: A Systematic Review. *Nutrients*. 2022;14(16):3365. doi:10.3390/nu14163365.

ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ СИСТЕМНОГО ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ МИГРЕНЬЮ В МЕЖИКТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Кармирян А. А., Бобрик Ю. В., Бобрик Д. Ю.

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: Бобрик Юрий Валериевич профессор кафедры медицинской реабилитации, спортивной медицины и адаптивной физической культуры, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: yura.bobrik@mail.ru

For correspondence: Bobrik Yuriy Valerievich Professor of the Department of Medical Rehabilitation, Sports Medicine and Adaptive Physical Culture, 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: yura.bobrik@mail.ru

Information about authors:

Karmiryran A. A., <https://orcid.org/0009-0004-3796-2841>.

Bobrik Yu. V., <https://orcid.org/0000-0002-9057-1530>.

Bobrik D. Yu., <https://orcid.org/0009-0006-8046-2580>.

РЕЗЮМЕ

Хроническая мигрень остается одной из наиболее глобальных медико-социальных и экономических проблем во всем мире. Материалы и методы. Проведено проспективное одномоментное сравнительное исследование, в котором методом сплошной выборки были последовательно включены 103 амбулаторных пациента с верифицированным диагнозом: хроническая мигрень (ХМ) с аурой и без ауры – основная группа (ОГ); продолжительность заболевания не менее 1 года. и 97 здоровых добровольцев – контрольная группа (КГ). У всех пациентов с ХМ и обследованных КГ выполнена оценка в плазме крови уровня MDA (малоновый диальдегид), TAC (общая антиоксидантная способность), TOS (тотальный окислительный статус), OSI (индекс окислительного стресса), GPx (глутатионпероксидаза) и активность SOD (супероксиддисмутазы). Результаты. При анализе межиктальных показателей оксидантного стресса в плазме крови у пациентов с ХМ было установлено статистически значимое повышение уровня MDA, TOS, OSI выше аналогичных значений в КГ. В свою очередь плазменный уровень TAC, GPx и SOD у пациентов с ХМ, напротив, оказался значимо ниже по сравнению с аналогичным значением в КГ. Выводы. При ХМ имеет место активация межиктального оксидантного стресса, что подтверждалось статистически значимым повышением плазменных показателей MDA, TOS и OSI, сопровождающаяся дефицитом активности факторов антиоксидантной системы, а именно TAC и SOD при статистически значимой корреляции этих параметров с клиническими особенностями хронической мигрени, а именно частотой ГБ и ее интенсивностью.

Ключевые слова: мигрень, оксидантный стресс, головная боль, частота, интенсивность.

DYNAMICS OF PARAMETERS OF SYSTEMIC OXIDANT-ANTIOXIDANT STATUS IN PATIENTS WITH CHRONIC MIGRAINE IN THE INTERICTAL PERIOD

Karmiryran A. A., Bobrik Yu. V., Bobrik D. Yu.

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

SUMMARY

Chronic migraine remains one of the most global medical, social and economic problems throughout the world. According to experts, this disease affects 1–2% of the adult population of industrialized countries. The purpose of the study was to assess changes in some indicators of the systemic oxidant-antioxidant status in patients with chronic migraine in the interictal period. Materials and methods. A prospective, cross-sectional comparative study was conducted, in which 103 outpatients with a verified diagnosis were sequentially included using a continuous sampling method: chronic migraine (CM) with and without aura - main group (MG); the duration of the disease is at least 1 year. and 97 healthy volunteers – control group (CG). In all patients with CM and examined CG, the blood plasma levels of parameters of systemic oxidant-antioxidant status: MDA (malondialdehyde), TAC (total antioxidant capacity), TOS (total oxidative status), OSI (oxidative stress index), GPx (glutathione peroxidase) and SOD (superoxide dismutase) activity were assessed. Results. When analyzing interictal indicators of oxidative stress in the blood plasma of patients with CM, a statistically significant increase in the level of MDA, TOS, and OSI was found above similar values in the CG. In turn, the plasma levels of TAC, GPx and SOD in patients with CM, on the contrary, turned out to be significantly lower compared to the same value in the control group. Conclusion. In CM, there is activation of interictal oxidative stress, which was confirmed by a statistically significant increase in plasma parameters of MDA, TOS and OSI, accompanied by a deficiency in the activity of antioxidant system factors, namely TAC and SOD, with a statistically significant correlation of these parameters with the clinical features of chronic migraine, namely the frequency of headaches and its intensity.

Key words: migraine, oxidant-antioxidant status, headache, frequency, intensity.

На сегодняшний день хроническая мигрень (ХМ) остается одной из наиболее глобальных медико-социальных и экономических проблем во всем мире. По оценкам экспертов этим заболеванием страдает 1–2% взрослого населения индустриальных стран. Несомненно, что хроническая мигрень является широко распространенным заболеванием в нашей стране, представляя принципиальную проблему для отечественного здравоохранения. Важный аспект последствий хронической мигрени – значительное нарушение трудоспособности, психоэмоционального состояния и качества жизни пациентов. Более того, хроническая мигрень служит предиктором риска развития когнитивных нарушений, острых сосудистых катастроф, судорожных состояний, а также дегенеративных изменений белого вещества головного мозга. Вместе с тем, несмотря на расширение терапевтических возможностей стандартного профилактического лечения пациентов с хронической мигренью, в реальной клинической практике его эффективность остается на уровне 36–57,5%. Этот факт обуславливает актуальность поиска новых безопасных, доступных и эффективных способов потенцирования стандартного профилактического лечения хронической мигрени, основанных на знании патофизиологических механизмов развития заболевания [1-3].

В настоящее время достигнут значительный прогресс в понимании патофизиологии ХМ, в том числе на молекулярном уровне. Научные данные последних лет убедительно доказывают, что с молекулярной точки зрения критическая роль в этом процессе принадлежит системному оксидантному стрессу (ОАС) и цитокиновому дисбалансу, что можно объяснить их фундаментальную ролью в формировании центральной сенситизации– ключевого патофизиологического механизма развития, поддержания и прогрессирования ХМ [4-11].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное одномоментное сравнительное исследование, в которое методом сплошной выборки были последовательно включены 103 амбулаторных пациента с верифицированным согласно критериям МКГБ-3 диагнозом: хроническая мигрень (ХМ) с аурой и без ауры; продолжительность заболевания не менее 1 года (женщины – 88 (85,4%), мужчины – 15 (14,6%), средний возраст – 39,6 (37,4; 42,3) лет) (основная группа, ОГ) и 97 здоровых добровольцев (женщины – 81 (83,5%), мужчины – 16 (16,5%), средний возраст – 40,6 (37,8; 42,9) лет, которые составили контрольную группу (КГ). Группы были сбалансированы по полу, возрасту, индексу массы тела и статусу курения.

У всех пациентов с ХМ и обследованных КГ выполнена комплексная оценка системного ОАС. С этой целью определяли в плазме крови уровень MDA, TAC, TOS, OSI, GPx и активность SOD. Вышеуказанные показатели изучались однократно у пациентов с ХМ на первом этапе исследования и лиц КГ. Количественную оценку в плазме крови уровней MDA, GPx и SOD проводили методом иммуноферментного анализа на анализаторе Multiscam (ThermoFisher Scientific, Финляндия) с помощью тест-систем ELISA (Immundiagnostik, Bender Medsystems, Biomedica). Уровни в плазме крови TAC и TOS определяли колориметрическим методом с использованием наборов реагентов «ImAnJx Kit» и «PerOx Kit» («Immundiagnostik», Германия). Для оценки уровня оксидантно-антиоксидантного дисбаланса рассчитывали показатель OSI по следующей формуле:

$$OSI = TOS \text{ (мкмоль/л)} / TAC \text{ (мкмоль/л)} \times 100,$$

где TOS – тотальный окислительный статус, TAC – общая антиоксидантная способность.

Содержание в плазме крови MDA, TAC и TOS измерялось в нмоль/мл, OSI – в процентах (%), активность GPx и SOD – в ЕД/мл.

В рамках проведения сравнительного анализа межквитальных изменений параметров системного ОАС в зависимости от количества дней с ГБ в месяц пациенты с ХМ были условно разделены на 2 подгруппы: 33 (32,0%) пациента с количеством дней с ГБ в месяц - 20 (в среднем 17,2 (15,9; 19,6) дней) составили подгруппу ОГ_а и 70 (68,0%) пациентов с количеством дней с ГБ в месяц > 20 (в среднем 24,6 (22,7; 26,9) дней) составили подгруппу ОГ_б. Для анализа межквитальных изменений параметров системного ОАС в зависимости от интенсивности ГБ (оценка по ВАШ) пациенты с ХМ были условно разделены на 2 подгруппы: 35 (34,0%) пациентов с умеренной интенсивностью ГБ (7,1(6,7; 7,3) баллов по ВАШ) составили подгруппу ОГ_в и 68 (66,0%) пациентов с выраженной интенсивностью ГБ (8,1(7,6; 9,3) баллов по ВАШ) составили подгруппу ОГ_г.

Описание количественных показателей представлено в виде среднего значения и стандартного отклонения ($m \pm SD$) при нормальном распределении и в виде медианы и интерквартильного размаха – Me (25-й%; 75-й%) при непараметрическом распределении. Описание качественных показателей представлено в виде абсолютных и относительных (в %) величин. Значимость различий между сравниваемыми группами по качественным показателям оценивалась с использованием критерия χ^2 (хи-квадрат) и двустороннего точного критерия Фишера, а по количественным признакам – на основании U-критерия Манна-Уитни при непараметрическом распределении

и с помощью критерия Стьюдента при нормальном распределении. Для сравнения динамики показателей внутри каждой из групп использовали критерий Уилкоксона при непараметрическом распределении и критерий Стьюдента для зависимых выборок при нормальном распределении. Для оценки возможных корреляций между изучаемыми параметрами использовали корреляционный анализ Пирсона (r).

Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали значение $<0,05$. Проведение статистической обработки и анализа результатов, подготовка графиков выполнены с использованием программы STATISTICA 8.0 (StatSoft. Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе межиктальных параметров ОАС в плазме крови было установлено статистически значимое повышение уровня MDA у пациентов с ХМ до $3,2 \pm 2,3$ нмоль/мл, при уровне

$2,1 \pm 0,6$ нмоль/мл в КГ ($p=0,005$) (рис.1). Показатели TOS и OSI у пациентов с ХМ также оказались статистически значимо выше по сравнению с аналогичными значениями КГ, в среднем в 1,5 и 3,0 раза ($224,4 \pm 38,5$ нмоль/мл против $149,9 \pm 22,7$ нмоль/мл, $p=0,012$ и $0,9 \pm 0,2\%$ против $0,3 \pm 0,1\%$, $p=0,001$ соответственно (рис.1). В то время как плазменный показатель TAC у пациентов с ХМ составил $310,9 \pm 12,8$ нмоль/мл и был в 1,3 раза ниже аналогичного значения в КГ ($405,9 \pm 21,6$ нмоль/мл, $p=0,002$) (рис.2). У пациентов с ХМ оказался статистически значимо сниженным и показатель активности SOD, который был ниже по сравнению с аналогичным значением КГ в 2,1 раза ($11,1 \pm 1,2$ ЕД/мл против $23,7 \pm 3,2$ ЕД/мл, $p=0,001$) (рис.2). Показатель активности GPx у пациентов с ХМ снизился до $46,2 \pm 3,4$ ЕД/мл, при уровне $52,2 \pm 4,7$ ЕД/мл в КГ ($p=0,005$) (рис.3.1a), однако не достигал уровня статистически значимой разницы ($p=0,633$) (рис.2).

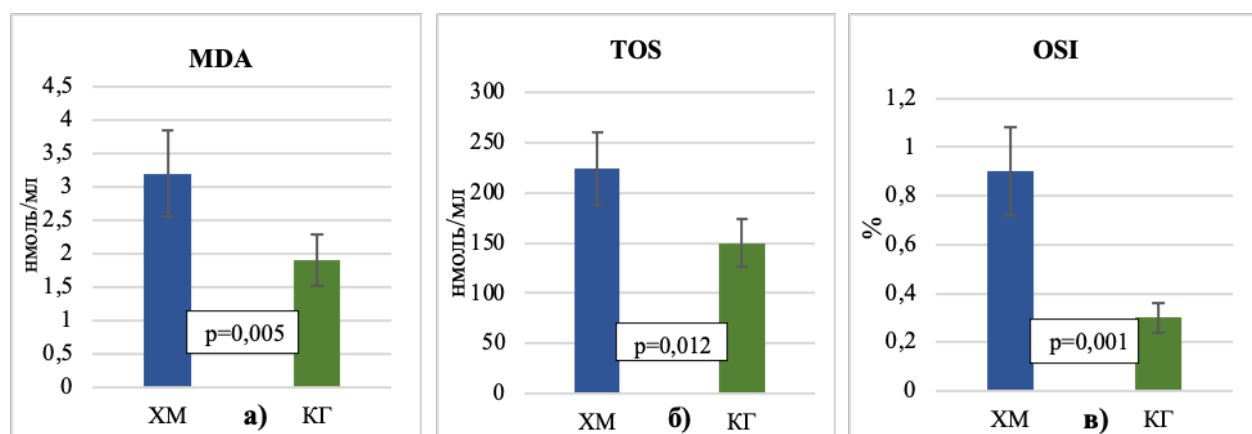


Рис.1. Статистически значимые межиктальные изменения в плазме крови уровня малонового диальдегида (а), тотального окислительного статуса (б) и индекса окислительного стресса (в) у пациентов с хронической мигренью.

Fig.1. Statistically significant interictal changes in plasma levels of malondialdehyde (a), total oxidative status (b) and oxidative stress index (v) in patients with chronic migraine.

Примечание: ХМ – хроническая мигрень, КГ – контрольная группа, MDA – малоновый диальдегид, TOS – тотальный окислительный статус, OSI – индекс окислительного стресса

Note: CM – chronic migraine, CG – control group, MDA – malondialdehyde, TOS – total oxidative status, OSI – oxidative stress index

Достаточно важным представлялось изучение межиктальных изменений параметров системного ОАС и оценка их взаимосвязи с такими клиническими характеристиками ХМ, как количество дней с ГБ в месяц, интенсивностью ГБ, частота и длительность приступов мигрени, тяжестью мигрени. В рамках проведения сравнительного анализа межиктальных изменений параметров системного ОАС в зависимости от количества дней с ГБ в месяц пациенты с ХМ

были условно разделены на 2 подгруппы: 33 (32,0%) пациента с количеством дней с ГБ в месяц - 20 (в среднем $17,2$ ($15,9:19,6$) дней) составили подгруппу ОГа и 70 (68,0%) пациентов с количеством дней с ГБ в месяц > 20 (в среднем $24,6$ ($22,7:26,9$) дней) составили подгруппу ОГб. Характеристика межиктальных параметров ОАС в плазме крови у пациентов с ХМ в зависимости от количества дней с ГБ в месяц представлена в таблице 1.

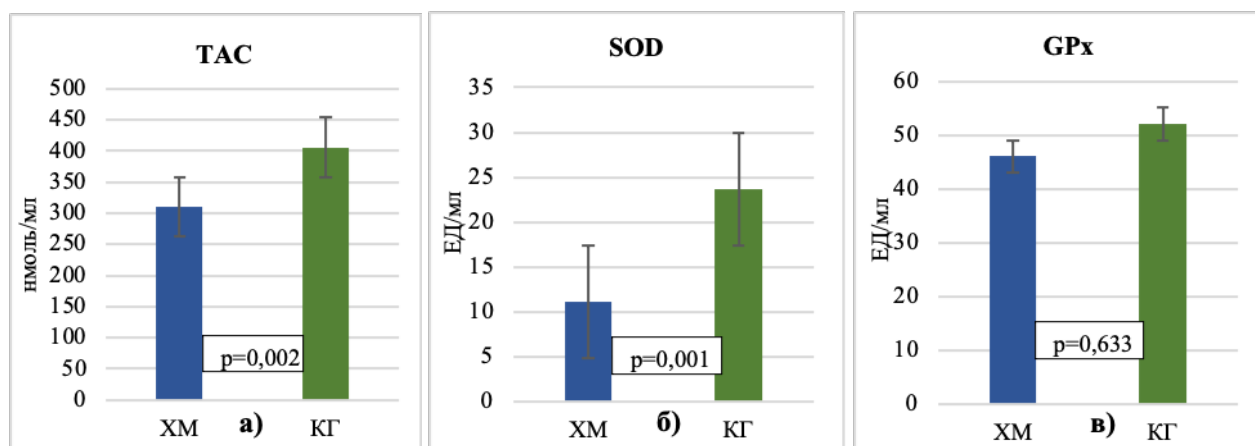


Рис.2. Межиктальные изменения в плазме крови показателя общей антиоксидантной способности (а), активности супероксиддисмутазы (б) и глутатионпероксидазы (в) у пациентов с хронической мигренью.

Fig.2. Interictal changes in blood plasma in the indicator of total antioxidant capacity (a), superoxide dismutase activity (b) and glutathione peroxidase (c) in patients with chronic migraine.

Примечание: XM – хроническая мигрень, КГ – контрольная группа, ТАС – общая антиоксидантная способность, SOD – супероксиддисмутаза, GPx – глутатионпероксидаза.

Note: CM – chronic migraine, CG – control group, TAC – total antioxidant capacity, SOD – superoxide dismutase, GPx – glutathione peroxidase.

Таблица 1. Характеристика межиктальных параметров оксидантно-антиоксидантного статуса в плазме крови у пациентов с хронической мигренью в зависимости от количества дней с головной болью в месяц ($m \pm CD$).

Table 1. Characteristics of interictal parameters of oxidant-antioxidant status in blood plasma in patients with chronic migraine depending on the number of days with headache per month ($m \pm CD$).

Показатель	КГ n=97	Подгруппы пациентов с XM		p между ОГa/ ОГб
		ОГа n=33	ОГб n=70	
MDA, нмоль/мл	1,9±0,6	3,0±1,2*	4,1±2,3**	0,004
TOS, нмоль/мл	149,9±22,7	222,2±36,1**	226,4±31,2**	0,639
OSI, %	0,3±0,1	0,8±0,2*	1,3±0,3**	0,044
ТАС, нмоль/мл	405,9±21,6	361,1±19,8*	318,4±11,5**	0,012
SOD, ЕД/мл	23,7±3,2	14,2±2,0*	8,3±0,6**	< 0,001
GPx, ЕД/мл	52,2±4,7	49,1 ±3,2	47,6±3,0	0,773

Примечание: КГ – контрольная группа, XM – хроническая мигрень, ОГa – пациенты основной группы с количеством дней с головной болью в месяц < 20, ОГб – пациенты основной группы с количеством дней с головной болью в месяц > 20, * – статистическая значимость различий ($p < 0,05$) между показателями подгрупп пациентов с хронической мигренью и контрольной группой, ** – $p < 0,01$.

Как видно из таблицы 1, у пациентов с XM по сравнению с КГ, независимо от количества дней с ГБ в месяц, значения в плазме крови MDA, TOS, OSI были статистически значимо выше, а ТАС и SOD статистически значимо ниже. При этом выявлена лишь тенденция к снижению в плазме крови показателя GPx у пациентов в подгруппах ОГa и ОГб. В то же время установлено,

что у пациентов с XM подгруппы ОГб по сравнению с подгруппой ОГa плазменные показатели MDA и OSI были статистически значимо выше (4,1±2,3 нмоль/мл против 3,0±1,2 нмоль/мл, $p = 0,004$ и 1,3±0,3% против 0,8±0,2%, $p = 0,044$ соответственно). Их значения превышали аналогичные показатели подгруппы ОГa в 1,4 и в 2,3 раза соответственно. Показатели в плазме крови

Таблица 2. Характеристика межиктальных параметров оксидантно-антиоксидантного статуса в плазме крови у пациентов с хронической мигренью в зависимости от интенсивности головной боли (оценка по ВАШ) (m ± CD).

Table 2. Characteristics of interictal parameters of oxidant-antioxidant status in blood plasma in patients with chronic migraine depending on the intensity of headache (VAS assessment) (m ± CD).

Показатель	КГ n=97	Подгруппы пациентов с ХМ		p между ОГв/ОГг
		ОГа n=35	ОГб n=68	
MDA, нмоль/мл	1,9±0,6	2,6±1,2*	3,8±1,7**	0,002
TOS, нмоль/мл	149,9±22,7	222,2±36,1**	226,4±31,2**	0,639
OSI, %	0,3±0,1	0,8±0,2*	1,0±0,2**	0,711
TAC, нмоль/мл	405,9±21,6	341,3±20,1*	308,4±12,6**	0,001
SOD, ЕД/мл	23,7±3,2	15,1±2,2*	7,2±0,7***	< 0,001
GPx, ЕД/мл	52,2±4,7	48,2 ±3,9	46,7±4,1	0,771

Примечание: КГ – контрольная группа, ХМ – хроническая мигрень, ОГв – пациенты основной группы с умеренной интенсивностью головной боли, ОГг – пациенты основной группы с выраженной интенсивностью головной боли, * – статистическая значимость различий (p<0,05) между показателями подгрупп пациентов с хронической мигренью и контрольной группой, ** – p<0,01, *** – p<0,001

TAC и SOD у пациентов с ХМ подгруппы ОГб составили 318,4±11,5 нмоль/мл и 8,3±0,6 ЕД/мл соответственно и по сравнению с подгруппой ОГа, напротив, оказались статистически значимо ниже – в 1,1 (p=0,012) и 1,7 раза (p<0,001). По плазменным показателям TOS и GPx подгруппы не имели статистически значимых различий. Отмечена статистически значимая корреляционная зависимость между количеством дней ГБ в месяц и показателями в крови MDA (r=0,74; p=0,001) TAC (r=-0,71; p<0,001) и SOD (r=-0,82; p<0,001).

Для анализа межиктальных изменений параметров системного ОАС в зависимости от интенсивности ГБ, оценка по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), пациенты с ХМ были условно разделены на 2 подгруппы: 35 (34,0%) пациентов с умеренной интенсивностью ГБ (7,1(6,7;7,3) баллов по ВАШ) составили подгруппу ОГв и 68 (66,0%) пациентов с выраженной интенсивностью ГБ (8,1(7,6;9,3) баллов по ВАШ) составили подгруппу ОГг. Характеристика межиктальных параметров ОАС в плазме крови у пациентов с ХМ в зависимости от интенсивности ГБ на основании оценки ВАШ представлена в таблице 2.

Из данных таблицы 2 видно, что у пациентов с ХМ по сравнению с КГ, независимо от интенсивности ГБ, значения таких биомаркеров ОАС в плазме крови, как MDA, TOS и OSI были статистически значимо выше, а TAC и SOD статистически значимо ниже. Плазменный уровень GPx в подгруппах ОГв и ОГг также был ниже аналогичного показателя в КГ, однако не достигал уровня статистической значимости. При этом у пациентов с ХМ подгруппы ОГг плазменный

показатель MDA составил 3,8±1,7 нмоль/мл и был статистически значимо выше – в 1,5 раза по сравнению с аналогичным значением в подгруппе ОГв (p=0,002). В свою очередь плазменные показатели TAC и SOD у пациентов с ХМ подгруппы ОГг были статистически значимо ниже, в среднем в 1,2 (p=0,001) и в 2,1 раза (p<0,001) соответственно по сравнению с аналогичными значениями подгруппы ОГв. По плазменным показателям TOS, OSI и GPx подгруппы не имели статистически значимых различий. Из параметров ОАС только SOD имела сильную статистически значимую обратную взаимосвязь с интенсивностью ГБ (r= -0,75p=0,002).

Представленные выше данные позволяют сделать вывод о том, что оксидантный гомеостаз может служить потенциальной терапевтической мишенью при ХМ. Считаем, этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

Проведенное исследование подтвердило, что системный межиктальный ОАС у пациенток с ХМ значительно отличается от такового у здоровых лиц. При анализе в плазме крови биомаркеров оксидантного стресса мы зарегистрировали статистически значимый более высокий уровень MDA у пациентов с ХМ, значение которого превышало аналогичный показатель у здоровых лиц в 1,5 раза. Необходимо подчеркнуть, что в других исследованиях зафиксирован аналогичный результат. В частности, в исследовании Talaie A. et al. показано, что повышенный межиктальный уровень MDA в крови ассоциируется с риском развития ХМ (ОШ 15,4 при 95% ДИ 1,1–22,1; p=0,044). Имеется теоретическое обоснование

повышения уровня MDA при ХМ. Известно, что у пациентов с ХМ в межиктальном периоде наблюдается высокая базальная активность пути L-аргинин/NO, следствием которой является рост уровней метаболитов оксида азота (NO) в крови. Эти метаболиты реагируют с супероксидом с последующим образованием пероксинитрита, который инициирует перекисное окисление липидов (ПОЛ) и, таким образом, приводит к повышению в крови уровня MDA. Появляется все больше доказательств в пользу того, что MDA является не просто конечным продуктом ПОЛ, но и неблагоприятным фактором, способствующим прогрессированию ХМ. Так, повышение уровня MDA может приводить к формированию очаговых изменений белого вещества, выраженность которых является одним из важных факторов повышения частоты приступов мигрени, интенсивности сопровождающих симптомов, неблагоприятного прогноза (формирование когнитивных нарушений, ишемических инсультов), развития фармакорезистентности к профилактическому лечению. В пользу наличия межиктального оксидантного стресса у пациентов с ХМ свидетельствовали и уровни TOS и OSI в крови. В нашем исследовании показатели в плазме крови TOS и OSI у пациентов с ХМ статистически значимо превышали аналогичные значения здоровых лиц – в среднем в 1,5 и 3 раза соответственно. Полученные нами результаты соответствуют данным исследования Alp et al. [5; 6; 9; 10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При ХМ имеет место активация межиктального оксидантного стресса, что подтверждалось статистически значимым повышением плазменных показателей MDA, TOS и OSI, сопровождающаяся дефицитом активности факторов антиоксидантной системы, а именно TAC и SOD при статистически значимой корреляции этих параметров с клиническими особенностями хронической мигрени, а именно частотой ГБ и ее интенсивностью.

Представленные выше данные позволяют сделать вывод о том, что оксидантный гомеостаз может служить потенциальной терапевтической мишенью при ХМ. Считаем, этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Burch R. C., Buse D. C., Lipton R. B. Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. *Neurol Clin.* 2019 Nov;37(4):631-649. doi: 10.1016/j.ncl.2019.06.001.

2. Кобзева Н. Р., Лебедева Е. Р., Олесен Е. Распространенность мигрени и головных болей напряжения в мире (обзор литературы). *Уральский медицинский журнал.* 2016;4:69-75.

3. Марьенко И. П., Лихачев С. А., Чернуха Т. Н., Костюк С. А., Борисенко А.В., Можейко М.П., Глеб О.В. Дифференцированный подход к лечению пациентов с хронической мигренью и хронической головной болью напряжения. *Российский журнал боли.* 2021;19(4):18-24.

4. Togha M., Razeghi Jahromi S., Ghorbani Z., Ghaemi A., Rafiee P. An investigation of oxidant/antioxidant balance in patients with migraine: a case-control study. *BMC Neurol.* 2019;19(1):323. doi:10.1186/s12883-019-1555-4.

5. Talaie A, Jafary H, Faraji F, Malekirad AA. The Serum Oxidative Stress Biomarkers and Selenium Levels in a Group of Migraine Patients Compared with Healthy Controls: a Case-Control Study. *Biol Trace Elem Res.* 2022;200(10):4250-55. doi:10.1007/s12011-021-03024-2.

6. Ciancarelli I., Morone G., Tozzi Ciancarelli M. G., Paolucci S., Tonin P., Cerasa A., Iosa M. Identification of Determinants of Biofeedback Treatment's Efficacy in Treating Migraine and Oxidative Stress by ARIANNA (Artificial Intelligent Assistant for Neural Network Analysis). *Healthcare.* 2022; 10(5):941. doi:10.3390/healthcare10050941.

7. Musubire A. K., Cheema S Ray J. C., Hutton E. J., Matharu M. Cytokines in primary headache disorders: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain.* 2023 Apr 4;24(1):36. doi:10.1186/s10194-023-01572-7.

8. Geng C., Yang Z., Xu P., Zhang H. Aberrations in peripheral inflammatory cytokine levels in migraine: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Neurosci.* 2022;98:213-218.

9. Wang Z. Q., Porreca F., Cuzzocrea S., Galen K., Lightfoot R., Masini E., Muscoli C., Mollace V., Ndengele M., Ischiropoulos H., et al. A newly identified role for superoxide in inflammatory pain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2004;309:869-878.

10. Kim H. Y., Chung J. M., Chung K. Increased production of mitochondrial superoxide in the spinal cord induces pain behaviors in mice: The effect of mitochondrial electron transport complex inhibitors. *Neurosci. Lett.* 2008;447:87-91.

11. Ji R. R., Nackley A., Huh Y., Terrando N., Maixner W. Neuroinflammation and Central Sensitization in Chronic and Widespread Pain. *Anesthesiology.* 2018 Aug;129(2):343-366.

REFERENCES

1. Burch R. C., Buse D. C., Lipton R. B. Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. *Neurol Clin.* 2019 Nov;37(4):631-649. doi: 10.1016/j.ncl.2019.06.001.

2. Kobzeva N. R., Lebedeva E. R., Olesen E. Prevalence of migraine and tension-type headaches in the world (literature review). *Ural Medical Journal*. 2016;4:69-75. (In Russ.)
3. Maryenko I. P., Likhachev S. A., Chernukha T. N., Kostyuk S. A., Borisenko A. V., Mozheiko M. P., Gleb O. V. Differentiated approach to the treatment of patients with chronic migraine and chronic tension headache. *Russian Journal of Pain*. 2021;19(4):18–24. (In Russ.)
4. Togha M., Razeghi Jahromi S., Ghorbani Z., Ghaemi A., Rafiee P. An investigation of oxidant/antioxidant balance in patients with migraine: a case-control study. *BMC Neurol*. 2019;19(1):323. doi:10.1186/s12883-019-1555-4.
5. Talaie A, Jafary H, Faraji F, Malekirad AA. The Serum Oxidative Stress Biomarkers and Selenium Levels in a Group of Migraine Patients Compared with Healthy Controls: a Case-Control Study. *Biol Trace Elem Res*. 2022;200(10):4250-55. doi:10.1007/s12011-021-03024-2.
6. Ciancarelli I., Morone G., Tozzi Ciancarelli M. G., Paolucci S., Tonin P., Cerasa A., Iosa M. Identification of Determinants of Biofeedback Treatment's Efficacy in Treating Migraine and Oxidative Stress by ARIANNA (Artificial Intelligent Assistant for Neural Network Analysis). *Healthcare*. 2022; 10(5):941. doi:10.3390/healthcare10050941.
7. Musubire A. K., Cheema S Ray J. C., Hutton E. J., Matharu M. Cytokines in primary headache disorders: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain*. 2023 Apr 4;24(1):36. doi:10.1186/s10194-023-01572-7.
8. Geng C., Yang Z., Xu P., Zhang H. Aberrations in peripheral inflammatory cytokine levels in migraine: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Neurosci*. 2022;98:213-218.
9. Wang Z. Q., Porreca F., Cuzzocrea S., Galen K., Lightfoot R., Masini E., Muscoli C., Mollace V., Ndengele M., Ischiropoulos H., et al. A newly identified role for superoxide in inflammatory pain. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2004;309:869-878.
10. Kim H. Y., Chung J. M., Chung K. Increased production of mitochondrial superoxide in the spinal cord induces pain behaviors in mice: The effect of mitochondrial electron transport complex inhibitors. *Neurosci. Lett*. 2008;447:87-91.
11. Ji R. R., Nackley A., Huh Y., Terrando N., Maixner W. Neuroinflammation and Central Sensitization in Chronic and Widespread Pain. *Anesthesiology*. 2018 Aug;129(2):343-366.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОСТАЗА С РАЗВИТИЕМ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ, НАСТУПИВШЕЙ В РЕЗУЛЬТАТЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Соколова Н. В., Занин С. А.

ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, 350063, ул. Седина, 4, Краснодар, Россия

Для корреспонденции: Соколова Надежда Владимировна, ассистент кафедры Терапия2 ФГБОУ ВО Кубанского государственного медицинского университета Минздрава России, e-mail: gematolog23@yandex.ru

For correspondence: Nadezhda V. Sokolova, Assistant of the Department of Therapy 2, Kuban State Medical University, e-mail: gematolog23@yandex.ru

Information about authors:

Sokolova N. V., <https://orcid.org/0009-0003-8191-8779>

Zanin S. A., <https://orcid.org/0000-0002-5667-0623>

РЕЗЮМЕ

Цель данного исследования – установить корреляцию между показателями системы гемостаза у беременных, зачавших с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), и риском развития осложнений гестационного периода. Материал и методы. В анализ вошли данные 84 женщин репродуктивного возраста (18-35 лет), распределенных по четырём группам (n=21 в каждой): 1 – с физиологической беременностью, наступившей естественным путем; 2 – зачавших с помощью экстракорпорального оплодотворения в цикле стимуляции овуляции (ЭКО); 3 – зачавших методом ЭКО с использованием криоконсервированных эмбрионов (ЭКО КРИО); и 4 – зачавших с применением интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в яйцеклетку (ЭКО ИКСИ). Определение показателей гемостаза (коагулограммы – фибриноген, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПТВ), протромбиновый индекс (ПТИ)); и фибринолиза (Д-димер, плазминоген, антиплазмин, ингибитор активатора плазминогена (PAI1), урокиназный активатор плазминогена (uPA), тканевой активатор плазминогена (tPA), ингибитор фибринолиза, активируемый тромбином (TAFI)) проводилось в плазме крови на 6–7, 16–18 и 35–36 неделях гестации. Результаты. Результаты показали значимые отличия в фибринолитической активности у женщин, забеременевших с помощью ЭКО и ЭКО-ИКСИ, по сравнению с группами с естественным зачатием. Технология ЭКО ИКСИ КРИО по показателям системы гемостаза является наиболее приближенной к показателям гемостаза при физиологической беременности. Заключение. Применение технологии ЭКО сопровождается повышенным риском развития осложнений беременности на ранних сроках по сравнению с технологиями ЭКО ИКСИ и ЭКО ИКСИ КРИО. При наличии геморрагических осложнений на ранних сроках беременности при ЭКО определены повышенные уровни Д-димера, плазминогена и антиплазмина.

Ключевые слова: гемостаз, система фибринолиза, экстракорпоральное оплодотворение, субхориальная гематома, беременность.

RELATIONSHIP OF HEMOSTASIS INDICATORS WITH DEVELOPMENT COMPLICATIONS OF PREGNANCY, THAT OCCURRED IN AS A RESULT OF THE USE OF AUXILIARY REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES.

Sokolova N. V., Zanin S. A.

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

SUMMARY

The aim of the work was to establish a correlation between the indicators of the hemostasis system in pregnant women who conceived using assisted reproductive technologies (ART) and the risk of complications of the gestational period. Material and methods. The analysis included data from 84 women of reproductive age (18-35 years old), divided into four groups (n 21 in each): 1 – with a physiological pregnancy that occurred naturally; 2 – those who conceived using in vitro fertilization in the ovulation stimulation cycle (IVF); 3 – those who conceived using IVF with using cryopreserved embryos (IVF CRYO); and 4 – conceived using intracytoplasmic sperm injection into an egg (IVF ICSI). Determination of hemostasis parameters (coagulograms – fibrinogen, activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PTT), prothrombin index (PTI)); and fibrinolysis (D-dimer, plasminogen, antiplasmin, plasminogen activator inhibitor (PAI1), urokinase plasminogen activator (uPA), tissue plasminogen activator (tPA), fibrinolysis inhibitor activated by thrombin (TAFI)) was performed in blood plasma at 6-7, 16-18 and 35-36 weeks of gestation. Results. The results showed significant differences in fibrinolytic activity of women who became pregnant using IVF and IVF-ICSI compared to the groups with natural conception. IVF ICSI CRYO technology is the closest in terms of hemostasis system indicators to hemostasis indicators in physiological pregnancy. Conclusions. The use of IVF technology is accompanied by an increased risk of early pregnancy complications compared to IVF ICSI and IVF ICSI CRYO technologies. Elevated levels of D-dimer, plasminogen and antiplasmin were determined in the presence of hemorrhagic complications in early pregnancy during IVF.

Key words: hemostasis, fibrinolysis system, in vitro fertilization, subchorionic hematoma, pregnancy.

В современной медицине наблюдается улучшение терапевтические подходов лечения бесплодия, вызванного различными этиологическими факторами, в частности, благодаря использованию методов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбрионов [1]. Однако даже после учёта нескольких сопутствующих факторов риск неблагоприятных исходов в перинатальный период, включая выкидыш, преждевременные роды, низкий вес при рождении, задержку внутриутробного развития и гестационную гипертензию, в группах ЭКО выше, чем в группах с нормальной беременностью [2]. В последние годы было обнаружено, что ранние стадии эмбрионального развития очень чувствительны к микроокружению и оказывают долгосрочное влияние на здоровье плода, новорождённого и взрослого человека [3].

Субхориальная гематома является наиболее распространенной ультразвуковой аномалией у беременных женщин с симптомами угрозы выкидыша и наиболее распространённая причина кровотечений в первом триместре [4]. Женщины с субхориальной гематомой подвержены риску осложнений, включая преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, прерывание беременности на ранних и поздних сроках [5]. При этом субхориальная гематома является малоизученной областью влияния изменений различных компонентов системы гемостаза на риск развития субхориальной гематомы при использовании различных методик вспомогательных репродуктивных технологий.

Система свёртывания крови — это эволюционно система, которая играет важную роль в гемостазе [6]. Белки свёртывания крови циркулируют в крови в виде неактивных предшественников, но активируются при контакте со структурами-мишенями. В результате протеолитического каскада образуется множество продуктов расщепления белков, которые запускают многочисленные процессы, приводящие к гемостазу [6]. Однако нарушение регуляции этого каскада или наличие ингибиторов в одной или обеих системах может привести к акушерским осложнениям с критическими тромботическими состояниями или кровотечениями [7].

Цель: изучение взаимосвязи показателей системы гемостаза при беременности, наступившей в результате применения различных вспомогательных репродуктивных технологий, с развитием осложнений беременности, что может быть полезным для повышения безопасности различных протоколов ЭКО.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе Краевого перинатального центра г. Краснодара обследовано 84 беременных женщин в возрасте от 18 до 35 лет. Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и надлежащей клинической практики (GCP). Протокол был утвержден локальным этическим комитетом Кубанского государственного медицинского университета (протокол №81 от 11.10.2019). Все участники предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании перед его началом. Критерии включения в исследование: женщины в возрасте от 18 до 35 лет. Критерии исключения: наличие ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов, туберкулеза, онкологических заболеваний, анамнеза тромбоэмболических осложнений, аутоиммунных заболеваний, геморрагических диатезов, многоплодной беременности, а также прием антикоагулянтов.

Определение показателей гемостаза (коагулограммы — фибриноген, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПТВ), протромбиновый индекс (ПТИ)); и фибринолиза (D-димер, плазминоген, антиплазмин, ингибитор активатора плазминогена (РАИ1), урокиназный активатор плазминогена (uPA), тканевой активатор плазминогена (tPA), ингибитор фибринолиза, активируемый тромбином (ТАФИ)) проводилось в плазме крови на 6–7, 16–18 и 35–36 неделях гестации. В анализ вошли данные 84 женщин репродуктивного возраста (18–35 лет), распределенных по четырем группам (n=21 в каждой): 1) с физиологической беременностью, наступившей естественным путем; 2) зачавших с помощью экстракорпорального оплодотворения в цикле стимуляции овуляции (ЭКО); 3) зачавших методом ЭКО с использованием криоконсервированных эмбрионов (ЭКО КРИО); и 4) зачавших с применением интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в яйцеклетку (ЭКО ИКСИ). Обследование женщин проводилось в рамках трёх визитов по поводу наступившей беременности. На первом визите на сроке 6–8 недель беременности выяснялся акушерско-гинекологический анамнез, фиксировались возможные осложнения беременности, проводилось исследование коагулограммы, системы фибринолиза, общего анализа крови (ОАК). На втором визите на сроке 16–18 недель беременности и на третьем визите на сроке 34–36 недель беременности фиксировались возможные осложнения беременности, проводилось исследование коагулограммы, системы фибринолиза, ОАК. После родов регистрировался способ родоразрешения (через естественные родовые пути или путем ке-

сарева сечения) и состояние новорожденного по шкале Апгар.

Статистическая обработка данных, полученных в ходе исследования, осуществлялась с помощью программного пакета STATISTICA 13.0 и Microsoft Excel 2016. Для количественных показателей рассчитывались медиана (Me), 25-й и 75-й процентиля (25Q и 75Q). Анализ качественных данных проводился методом подсчета частот, результаты представлены в абсолютных (n) и относительных (%) значениях. Для сравнения

независимых групп применялся непараметрический критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми считались различия при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Демографическая характеристика обследованных женщин, особенности течения беременности и родов приведены в таблице 1. По возрасту женщин и сроку родоразрешения исследованные группы были сопоставимы.

Таблица 1. Характеристика обследованных женщин.
Table 1. Characteristics of the examined women.

Показатель	Нормальная беременность (n=21)	ЭКО (n=21)	ЭКО ИКСИ (n=21)	ЭКО ИКСИ КРИО (n=21)
Возраст, лет, Me (Q25;Q75)	28 (23; 32)	29 (24; 34)	30 (25; 33)	29 (25; 34)
Осложнения на 5-8 неделях беременности, n (%)				
• кровотечения без РХГ	0	3 (14,3)	0	2 (9,5)
• РХГ без кровотечения	0	3 (14,3)	4 (19,1)	4 (19,1)
• РХГ с кровотечением	0	4 (19,1)	0	0
Особенности родов, n (%)				
• через ЕРП	17 (80,9)	10 (47, 6)*	11 (52,4)*	12 (57,1)
• кесарево сечение	4 (19,1)	11 (52,4)*	10 (47, 6)*	9 (42,9)
Роды, неделя беременности, Me (Q25; Q75)	40 (39; 41)	39 (38; 40)	39 (38; 40)	39 (38; 40)
Вес ребенка, грамм, Me (Q25; Q75)	3600 (3450; 3820)	3220 (2740, 3690)*#	3300 (3100; 3590)*	3600 (3490; 3780)
Шкала Апгар, n (%)				
• 7-8 баллов	0	5 (23,8)	1 (4,8)	0
• 8-8 баллов	0	5 (23,8)	3 (14,3)	2 (9,5)
• 8-9 баллов	21 (100)	11 (52,4)*#	17 (80,9)	19 (90,5)

Примечание. ЕРП – естественные родовые пути, РХГ - ретрохориальная гематома. * $p < 0,05$ по сравнению с нормальной беременностью, # $p < 0,05$ по сравнению с ЭКО ИКСИ КРИО.

Note. NBC – natural birth canal, SCH – subchorionic hematoma. * $p < 0.05$ compared to normal pregnancy, # $p < 0.05$ compared to IVF ICSI CRYO.

В группе женщин, забеременевших с помощью ЭКО, на 6–8 неделях гестации осложнения (кровотечения и/или ретрохориальные гематомы — РХГ) были выявлены у 10 (47,6%) пациенток: изолированные кровотечения — 3 (14,3%), изолированные РХГ — 3 (14,3%), сочетание РХГ и кровотечений — 4 (19,1%). В группе ЭКО-ИКСИ на этом же сроке у 4 (19,1%) женщин диагностированы РХГ без кровотечений, а в группе ЭКО-ИКСИ с криопереносом — также 4 (19,1%) случая РХГ без кровотечений и 2 (9,5%) случая кровотечений без РХГ. В контрольной первой группе осложнений не наблюдалось. На 16–18 и 35–36 неделях гестации осложнения в обеих группах отсутствовали. В группах ЭКО и ЭКО-ИКСИ частота кесаревых сечений была статисти-

чески значимо выше ($p < 0,05$), чем в группе женщин с естественной беременностью. Масса тела новорожденных во второй группе была достоверно ниже ($p < 0,05$) по сравнению с группами естественной беременности и ЭКО-ИКСИ с криопереносом. Кроме того, в группе ЭКО значительно реже ($p < 0,05$) отмечались показатели 8–9 баллов по шкале Апгар у новорожденных по сравнению с группами естественной беременности и ЭКО-ИКСИ с криопереносом.

Учитывая, что осложнения беременности зарегистрированы только на сроках 6-8 недель в группах ЭКО, ЭКО ИКСИ и ЭКО ИКСИ КРИО, анализ показателей гемостаза проведен только в данных группах. У женщин, забеременевших с помощью ЭКО и ЭКО-ИКСИ, на сроке 6–8 не-

дель гестации, были обнаружены значительно повышенные уровни D-димера ($p < 0,001$), PAI-1 ($p < 0,001$), плазминогена ($p < 0,001$), антиплазмина ($p = 0,007$ в группе ЭКО, $p = 0,014$ в группе ЭКО-ИКСИ), uPA ($p = 0,038$ в группе ЭКО, $p = 0,034$ в группе ЭКО-ИКСИ) и tPA ($p = 0,031$ в группе ЭКО, $p = 0,026$ в группе ЭКО-ИКСИ) (таблица 2). Уровень TAFI в группе ЭКО был достоверно выше

($p < 0,05$) по сравнению с группами естественной беременности, ЭКО-ИКСИ и ЭКО-ИКСИ с криоконсервацией (таблица 2). В группе ЭКО-ИКСИ с криоконсервацией концентрации D-димера и PAI-1 были выше, чем при естественной беременности, но существенно ниже ($p < 0,001$), чем в группах ЭКО и ЭКО-ИКСИ. Аналогичная тенденция наблюдалась для антиплазмина и uPA.

Таблица 2. Показатели гемостаза в исследованных группах на 6-8 неделях беременности, Me (Q25; Q75).

Table 2. Hemostasis indicators in the studied groups at 6-8 weeks of pregnancy, Me (Q25; Q75).

Показатель	Нормальная беременность (n=21)	ЭКО (n=21)	ЭКО ИКСИ (n=21)	ЭКО ИКСИ КРИО (n=21)	P
АЧТВ, сек	31,9 (29,5; 33,3)	28,5 (28; 30,9)	29,9 (28,9; 32,9)	30,3 (29,8; 32,8)	$P > 0,05$
ПТВ, сек	11,7 (11,4; 12,4)	11,5 (11,1; 11,7)	11,9 (11,3; 12,3)	11,5 (11,3; 12,6)	$P > 0,05$
ПТИ, %	102 (96; 104)	103 (102; 107)	100 (97; 105)	103 (94; 105)	$P > 0,05$
Фибриноген, г/л	4,0 (3,6; 4,4)	4,2 (3,8; 4,7)	4,4 (3,9; 4,8)	3,9 (3,6; 4,5)	$P > 0,05$
Д-димер, нг/мл	248 (135; 295)	1900 (1700; 2650)	1950 (1800; 2390)	920 (786; 983)	$P_{1-2} < 0,001$ $P_{1-3} < 0,001$ $P_{1-4} < 0,001$ $P_{2-4} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,001$
РАИ, нг/мл	6,7 (5,6; 8,7)	42,5 (38,8; 48,5)	40 (37,5; 45,5)	11,9 (8,9; 15,7)	$P_{1-2} < 0,001$ $P_{1-3} < 0,001$ $P_{1-4} = 0,018$ $P_{2-4} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,001$
Плазминоген, %	111 (102; 156)	157 (145; 176)	185 (150; 205)	169 (149; 176)	$P_{1-2} < 0,001$ $P_{1-3} < 0,001$ $P_{1-4} < 0,001$ $P_{2-3} = 0,028$
Антиплазмин, %	108 (101; 120)	137 (112; 170)	130 (105; 145)	114 (101; 132)	$P_{1-2} = 0,007$ $P_{1-3} = 0,014$ $P_{2-4} = 0,007$ $P_{3-4} = 0,015$
uPA, нг/мл	1,8 (1,53; 1,98)	2,54 (2,32; 3,02)	2,76 (2,43; 2,81)	1,56 (1,0; 2,45)	$P_{1-2} = 0,038$ $P_{1-3} = 0,034$ $P_{2-4} = 0,028$ $P_{3-4} = 0,022$
tPA, нг/мл	7,13 (6,1; 8,98)	10,3 (8,9; 14,5)	11,5 (9,8; 15,6)	9,65 (5,45; 11,1)	$P_{1-2} = 0,031$ $P_{1-3} = 0,026$ $P_{1-4} = 0,037$
TAFI, %	117 (98; 134,5)	148,2 (138,9; 160,4)	128,7 (115,5; 143)	117,8 (101; 136,8)	$P_{1-2} = 0,004$ $P_{2-3} = 0,035$ $P_{2-4} = 0,005$

Примечание. ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение, АЧТВ – активированное частичное тромбопластинное время, ПТВ – протромбиновое время, ПТИ – протромбиновый индекс, РАИ – ингибитор активатора плазминогена, uPA – урокиназный активатор плазминогена, tPA – тканевой активатор плазминогена, TAFI – ингибитор фибринолиза, активируемого тромбином.

Note: IVF – in vitro fertilization, APTT – activated partial thromboplastin time, PTT – prothrombin time, PTI – prothrombin index, PAI – plasminogen activator inhibitor, uPA – urokinase plasminogen activator, tPA – tissue plasminogen activator, TAFI – thrombin-activated fibrinolysis inhibitor.

В таблицах 3-5 приведены значения показателей системы гемостаза в зависимости от наличия или отсутствия осложнений. В группе ЭКО существенно повышенный уровень Д-димера ($p=0,03$) и повышенные показатели плазминогена

($p=0,026$) и антиплазмина ($p=0,017$) у женщин с зарегистрированными осложнениями на 6-8 неделях беременности по сравнению с женщинами, у которых осложнений не зарегистрировано (табл. 3).

Таблица 3. Показатели гемостаза в группе ЭКО на 6-7 неделях беременности зависимости о наличия или отсутствия осложнений, Me (Q25; Q75).

Table 3. Hemostasis indicators in the IVF group at 6-7 weeks of pregnancy depending on the presence or absence of complications, Me (Q25; Q75).

Показатель	Есть осложнения (n=10)	Нет осложнений (n=11)	p
АЧТВ, сек	30,6 (28,7; 30,9)	28,1 (27,2; 28,6)	$p>0,05$
ПТВ, сек	11,3 (11,0; 11,5)	11,6 (11,1; 11,8)	$p>0,05$
ПТИ, %	105 (103; 107,5)	102 (99,5; 105)	$p>0,05$
Фибриноген, г/л	4,4 (4,2; 4,7)	3,9 (3,7; 4,5)	$p>0,05$
Д-димер, нг/мл	2315 (1890; 3063)	1890 (1685; 2015)	$p=0,03$
РАИ, нг/мл	42,5 (39,8; 50,8)	42,5 (38,6; 47,1)	$p>0,05$
Плазминоген, %	177,5 (154; 247,5)	145 (133; 167,5)	$p=0,026$
Антиплазмин, %	174 (129,5; 198,5)	120 (104,5; 138,5)	$p=0,017$
uPA, нг/мл	2,7 (2,4; 3,1)	2,5 (2,2; 2,9)	$p>0,05$
tPA, нг/мл	11,3 (10,0; 18,0)	9,6 (6,3; 12,8)	$p>0,05$
ТАФИ, %	146,6 (139,5; 155,6)	148,9 (137,2; 167,1)	$p>0,05$

Примечание. ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение, АЧТВ – активированное частичное тромбопластинное время, ПТВ - протромбиновое время, ПТИ – протромбиновый индекс, РАИ - ингибитор активатора плазминогена, uPA - урокиназный активатор плазминогена, tPA - тканевой активатор плазминогена, ТАФИ - ингибитор фибринолиза, активируемого тромбином.

Note: IVF – in vitro fertilization, АРТТ – activated partial thromboplastin time, РТТ – prothrombin time, РТИ – prothrombin index, РАИ – plasminogen activator inhibitor, uPA – urokinase plasminogen activator, tPA – tissue plasminogen activator, ТАФИ – thrombin-activated fibrinolysis inhibitor.

В группе ЭКО ИКСИ уровень антиплазмина был снижен ($p=0,042$) при наличии осложнений на 6-8 неделях гестации по сравнению с отсутствием таковых (табл. 4). По другим показателям системы гемостаза в группе ЭКО ИКСИ не выявлено существенных различий в зависимости от развития осложнений беременности.

В группе ЭКО ИКСИ КРИО не установлено значительных различий между показателями гемостаза при осложненной беременности на 6-8 неделях гестации по сравнению беременностями, протекающими без осложнений (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Система свёртывания крови является компонентом гомеостатического процесса и играет важную роль в тромбообразовании. Кроме того, для дифференцировки цитотрофобластов и их слияния с синцитиотрофобластами, которые необходимы для процесса имплантации и формирования полностью функциональной плаценты, требуется запуск апоптоза и обнажение отрица-

тельно заряженных фосфолипидов на их мембране [8]. Необходимость быстрого подавления кровотечений в межворсинчатом пространстве плаценты во время беременности объясняет прокоагулянтную природу цитотрофобластов [9]. Помимо своей прямой роли в предотвращении контакта с материнским кровообращением, систему свертывания крови можно рассматривать как посредника, который преобразует механическую информацию от места имплантации эмбриона в биохимические сигналы, которые запускают клеточные реакции, приводящие к сосудистым биологическим и воспалительным реакциям, а также агрегации тромбоцитов [10].

В настоящем исследовании анализ показателей гемостаза показал, что показатели плазменного звена гемостаза значимо не различались у женщин с нормальной беременностью и у пациенток с беременностью, наступившей в результате использования различных методов вспомогательных репродуктивных технологий. Показатели же фибринолитической системы существенно

Таблица 4. Показатели гемостаза в группе ЭКО ИКСИ на 6-7 неделях беременности зависимости о наличия или отсутствия осложнений, Ме (Q25;Q75).

Table 4. Hemostasis indicators in the IVF ICSI group at 6-7 weeks of pregnancy depending on the presence or absence of complications, Me (Q25;Q75).

Показатель	Есть осложнения (n=4)	Нет осложнений (n=17)	p
АЧТВ, сек	30,3 (29,5; 30,7)	29,7 (28,9; 24,3)	p>0,05
ПТВ, сек	12,0 (11,3; 12,8)	11,9 (11,3; 12,3)	p>0,05
ПТИ, %	99,5 (93; 105)	100 (97; 105)	p>0,05
Фибриноген, г/л	4,3 (3,6; 4,9)	4,4 (4,1; 4,7)	p>0,05
Д-димер, нг/мл	1915 (1893; 1935)	2100 (1780; 2400)	p>0,05
РАИ1, нг/мл	39,3 (38,2; 40,5)	41,0 (37,4; 46,5)	p>0,05
Плазминоген, %	182,5 (179; 191)	190 (134; 205)	p>0,05
Антиплазмин, %	109 (105; 113)	138 (105;149)	p=0,042
uPA, нг/мл	2,4 (2,3; 2,5)	2,8 (2,6; 2,9)	p>0,05
tPA, нг/мл	10,7 (9,9; 11,8)	11,6 (8,8; 18,4)	p>0,05
ТАФИ, %	113,5 (111,5; 117,5)	130,2 (120,5; 145,0)	p>0,05

Примечание. ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение, АЧТВ – активированное частичное тромбoplastиновое время, ПТВ - протромбиновое время, ПТИ – протромбиновый индекс, РАИ1 - ингибитор активатора плазминогена, uPA - урокиназный активатор плазминогена, tPA - тканевой активатор плазминогена, ТАФИ - ингибитор фибринолиза, активируемого тромбином.

Note: IVF – in vitro fertilization, АРТТ – activated partial thromboplastin time, РТТ – prothrombin time, РТИ – prothrombin index, РАИ1 – plasminogen activator inhibitor, uPA – urokinase plasminogen activator, tPA – tissue plasminogen activator, ТАФИ – thrombin-activated fibrinolysis inhibitor.

Таблица 5. Показатели гемостаза в группе ЭКО ИКСИ КРИО на 6-7 неделях беременности зависимости о наличия или отсутствия осложнений, Ме (Q25;Q75).

Table 5. Hemostasis indicators in the IVF ICSI CRYO group at 6-7 weeks of pregnancy depending on the presence or absence of complications, Me (Q25;Q75).

Показатель	Есть осложнения (n=6)	Нет осложнений (n=15)	p
АЧТВ, сек	30,5 (29,0; 33,8)	30,2 (29,4; 32,7)	p>0,05
ПТВ, сек	11,7 (11,2; 11,9)	11,5 (11,3; 12,7)	p>0,05
ПТИ, %	102 (100; 106)	103 (94; 105)	p>0,05
Фибриноген, г/л	3,7 (3,3; 4,1)	4,0 (3,7; 4,6)	p>0,05
Д-димер, нг/мл	285 (204; 341)	250 (159; 308)	p>0,05
РАИ1, нг/мл	12,6 (9,2; 15,4)	11,9 (9,2; 15,5)	p>0,05
Плазминоген, %	164 (152; 179)	171 (147; 176)	p>0,05
Антиплазмин, %	106 (87; 126)	114 (101; 135)	p>0,05
uPA, нг/мл	1,2 (0,9; 3,0)	1,6 (1,2; 2,4)	p>0,05
tPA, нг/мл	7,7 (6,9; 9,6)	9,9 (6,4; 11,4)	p>0,05
ТАФИ, %	111,6 (98,1; 131,4)	117,8 (105,0; 139,4)	p>0,05

Примечание. ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение, АЧТВ – активированное частичное тромбoplastиновое время, ПТВ - протромбиновое время, ПТИ – протромбиновый индекс, РАИ1 - ингибитор активатора плазминогена, uPA - урокиназный активатор плазминогена, tPA - тканевой активатор плазминогена, ТАФИ - ингибитор фибринолиза, активируемого тромбином.

Note: IVF – in vitro fertilization, АРТТ – activated partial thromboplastin time, РТТ – prothrombin time, РТИ – prothrombin index, РАИ1 – plasminogen activator inhibitor, uPA – urokinase plasminogen activator, tPA – tissue plasminogen activator, ТАФИ – thrombin-activated fibrinolysis inhibitor.

различались в зависимости от способа наступления беременности.

Насколько нам известно, это исследование впервые демонстрирует различия в показателях фибринолитической системы между женщинами с естественной беременностью и беременностью, наступившей после ЭКО, ЭКО ИКСИ или ЭКО ИКСИ с криопереносом. На 6–8 неделях беременности в группах ЭКО и ЭКО ИКСИ наблюдались статистически значимые отличия от контрольной группы по уровням D-димера, PAI-1, плазминогена, антиплазмина, uPA и tPA. В группе ЭКО ИКСИ с криопереносом значимые различия с контрольной группой были выявлены только по уровням D-димера, PAI-1 и плазминогена. Но при этом при ЭКО ИКСИ КРИО D-димер и PAI1 были существенно ниже по сравнению с беременностью, наступившей в результате использования технологий ЭКО и ЭКО ИКСИ. Следовательно, технология ЭКО ИКСИ КРИО по показателям системы гемостаза является наиболее приближенной к показателям гемостаза при физиологической беременности. Применение же технологий ЭКО и ЭКО ИКСИ может нарушить баланс в системе гемостаза и выйти за пределы компенсаторного диапазона коагуляционного каскада, что может привести к снижению поступления питательных веществ к эмбриону и увеличению числа осложнений беременности.

В нашем исследовании наибольшее количество осложнений на 6-8 неделях гестации зарегистрировано в группе ЭКО - у 47,6%, включающие РХГ без кровотечения и РХГ с кровотечением. Среди лабораторных маркеров обнаружены значимо повышенные уровни D-димера, плазминогена и антиплазмина у женщин с осложнениями на фоне гестации. Присутствие D-димера в кровотоке является физиологической нормой, представляющей собой непрерывный баланс между коагуляцией и фибринолизом. Пороговые значения D-димера, которые раньше считались фиксированными и универсальными, теперь считаются переменными и зависящими от многих факторов, например, после обширных и длительных оперативных вмешательств уровень D-димера повышается, достигая пика примерно через неделю, а затем ежедневно снижается на 5-10%; он обнаруживается в течение как минимум одного месяца [11].

Наши данные показывают, что развитие осложнений беременности при использовании технологии ЭКО сопровождается изменениями показателей фибринолиза, что указывает на повышенную активность данной системы, повышающую риск формирования РХГ и развития кровотечений. В нашем исследовании получены статистически значимые различия в показателях

гемостаза при нормальной беременности и беременности, наступившей при использовании технологий ЭКО, ЭКО ИКСИ и ЭКО ИКСИ КРИО, а также при развитии осложнений на ранних сроках беременности. Эти данные позволят в дальнейшем направить работу на повышение безопасности различных протоколов вспомогательных репродуктивных технологий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение технологий ЭКО и ЭКО ИКСИ сопровождается значимыми изменениями в показателях фибринолитической системы по сравнению с нормальной беременностью. Технология ЭКО ИКСИ КРИО по показателям системы гемостаза является наиболее приближенной к показателям гемостаза при физиологической беременности. Применение технологии ЭКО сопровождается повышенным риском развития осложнений беременности на ранних сроках по сравнению с технологиями ЭКО ИКСИ и ЭКО ИКСИ КРИО. При наличии геморрагических осложнений на ранних сроках беременности при ЭКО определены повышенные уровни D-димера, плазминогена и антиплазмина.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Shingshetty L, Cameron N. J., McLernon D. J., Bhattacharya S. Predictors of success after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2024;121(5):742-751. doi: 10.1016/j.fertnstert.2024.03.003.
2. Игитова М. Б., Казанина А. Б., Черкасова Т. М., Яворская С. Д., Дмитриенко К. В., Долгова Н. С. Беременность после экстракорпорального оплодотворения: акушерские и перинатальные риски. *Акушерство и гинекология*. 2024;7:58-64. doi:10.18565/aig.2024.94.
3. Zhao J., Yan Y., Huang X., Li Y. Do the children born after assisted reproductive technology have an increased risk of birth defects? A systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(2):322-333. doi: 10.1080/14767058.2018.1488168.
4. Hashem A., Sarsam S. D. The Impact of Incidental Ultrasound Finding of Subchorionic and Retroplacental Hematoma in Early Pregnancy. *J Obstet Gynaecol India*. 2019;69(1):43-49. doi:10.1007/s13224-017-1072-6.
5. Tuuli M. G., Norman S. M., Odibo A. O., Macones G. A., Cahill A. G. Perinatal outcomes in women with subchorionic hematoma: a systematic review and meta-analysis. *Obstet*

Gynecol. 2011;117(5):1205-1212. doi: 10.1097/AOG.0b013e31821568de.

6. Счастливец И. В., Лобастов К. В., Цаплин С. Н., Мкртычев Д. С. Современный взгляд на систему гемостаза: клеточная теория. Медицинский совет. 2019;(16):72-77. doi:10.21518/2079-701X-2019-16-72-77.

7. Баринов С. В., Долгих В. Т., Медяникова И. В. Гемокоагуляционные нарушения у беременных с гестозом. Журнал акушерства и женских болезней. 2013;62(6):5-11. doi:10.17816/JOWD6265-11.

8. Jiang X., Jones S., Andrew B.Y., Ganti A., Malysheva O. V., Giallourou N., Brannon P. M., Roberson M. S., Caudill M. A. Choline inadequacy impairs trophoblast function and vascularization in cultured human placental trophoblasts. J Cell Physiol. 2014;229(8):1016-27. doi:10.1002/jcp.24526.

9. Markmeyer P., Lochmann F., Singh K. K., Gupta A., Younis R., Shahzad K., Biemann R., Huebner H., Ruebner M., Isermann B., Kohli S. Procoagulant Extracellular Vesicles Alter Trophoblast Differentiation in Mice by a Thrombo-Inflammatory Mechanism. Int J Mol Sci. 2021;22(18):9873. doi:10.3390/ijms22189873.

10. Cimmino G., Cirillo P. Tissue factor: newer concepts in thrombosis and its role beyond thrombosis and hemostasis. Cardiovasc Diagn Ther. 2018;8(5):581-593. doi: 10.21037/cdt.2018.10.14.

11. Wauthier L., Favresse J., Hardy M., Douxfils J., Le Gal G., Roy P. M., van Es N, Ay C., Ten Cate H., Lecompte T., Lippi G., Mullier F. D-dimer testing: A narrative review. Adv Clin Chem. 2023;114:151-223. doi:10.1016/bs.acc.2023.02.006.

REFERENCE

1. Shingshetty L, Cameron N. J., McLernon D. J., Bhattacharya S. Predictors of success after in vitro fertilization. Fertil Steril. 2024;121(5):742-751. doi: 10.1016/j.fertnstert.2024.03.003.

2. Igitova M. B., Kazanina A. B., Cherkasova T. M., Yavorskaya S. D., Dmitrienko K. V., Dolgova N. S. Pregnancy after in vitro fertilization: obstetric and perinatal risks. Obstetrics and Gynecology. 2024;7:58-64. doi:10.18565/aig.2024.94.

3. Zhao J., Yan Y., Huang X., Li Y. Do the children born after assisted reproductive

technology have an increased risk of birth defects? A systematic review and meta-analysis. J Matern Fetal Neonatal Med. 2020;33(2):322-333. doi: 10.1080/14767058.2018.1488168.

4. Hashem A., Sarsam S. D. The Impact of Incidental Ultrasound Finding of Subchorionic and Retroplacental Hematoma in Early Pregnancy. J Obstet Gynaecol India. 2019;69(1):43-49. doi:10.1007/s13224-017-1072-6.

5. Tuuli M. G., Norman S. M., Odibo A. O., Macones G. A., Cahill A. G. Perinatal outcomes in women with subchorionic hematoma: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol. 2011;117(5):1205-1212. doi: 10.1097/AOG.0b013e31821568de.

6. Schastlivtsev I. V., Lobastov K. V., TSaplin S. N., Mkrtychev D. S. Modern view on hemostasis system: cell theory. Medical Council. 2019;(16):72-77. (In Russ.). doi:10.21518/2079-701X-2019-16-72-77.

7. Barinov S. V., Dolgikh V. T., Medyannikova I. V. Hemocoagulation disorders in pregnant women with gestosis. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2013;62(6):5-11. doi:10.17816/JOWD6265-11.

8. Jiang X., Jones S., Andrew B.Y., Ganti A., Malysheva O. V., Giallourou N., Brannon P. M., Roberson M. S., Caudill M. A. Choline inadequacy impairs trophoblast function and vascularization in cultured human placental trophoblasts. J Cell Physiol. 2014;229(8):1016-27. doi:10.1002/jcp.24526.

9. Markmeyer P., Lochmann F., Singh K. K., Gupta A., Younis R., Shahzad K., Biemann R., Huebner H., Ruebner M., Isermann B., Kohli S. Procoagulant Extracellular Vesicles Alter Trophoblast Differentiation in Mice by a Thrombo-Inflammatory Mechanism. Int J Mol Sci. 2021;22(18):9873. doi:10.3390/ijms22189873.

10. Cimmino G., Cirillo P. Tissue factor: newer concepts in thrombosis and its role beyond thrombosis and hemostasis. Cardiovasc Diagn Ther. 2018;8(5):581-593. doi: 10.21037/cdt.2018.10.14.

11. Wauthier L., Favresse J., Hardy M., Douxfils J., Le Gal G., Roy P. M., van Es N, Ay C., Ten Cate H., Lecompte T., Lippi G., Mullier F. D-dimer testing: A narrative review. Adv Clin Chem. 2023;114:151-223. doi:10.1016/bs.acc.2023.02.006.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ФОЛЛИКУЛОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО ИНДУЦИРОВАННОМ ОЖИРЕНИИ

Фомина К. А., Бочарова Т. В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Св. Луки Минздрава России) 291045, кв-л 50-летия обороны Луганска, г. Луганск, Россия

Для корреспонденции: Фомина Ксения Александровна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Св. Луки Минздрава России, e-mail: anatom.kf@mail.ru

For correspondence: Kseniya A. Fomina, MD, Professor, Professor of the Department of Human Anatomy, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Saint Luka Lugansk State Medical University, e-mail: anatom.kf@mail.ru

Information about authors:

Fomina K. A., <https://orcid.org/0000-0001-5086-4104>

Bocharova T. V., <https://orcid.org/0009-0006-3593-4649>

РЕЗЮМЕ

Гормоны как центральных, так и периферических эндокринных желез принимают участие в развитии, прогрессировании ожирения и распределении жировой ткани. Цель: определить структурно-функциональные изменения в фолликулах щитовидной железы при экспериментально индуцированном ожирении. Материал и методы. Материалом для исследования были гистологические срезы, окрашенные гематоксилином и эозином, щитовидной железы половозрелых крыс, находившихся на стандартном рационе вивария и на специальной высокожировой и высокоуглеводной диете. Сроки наблюдения составили 31, 37, 45, 60 и 90 суток. Применены морфологические методы: световой микроскопии, морфометрии функциональной триады «фолликул-коллоид-эпителий». Результаты. В настоящей статье приведены результаты структурно-функциональных изменений щитовидной железы при ожирении в сравнении с контрольными данными. Между составляющими фолликулов нарушается взаимосвязь. Рост фолликулов происходит за счет коллоидного компонента. Максимально выраженные сдвиги отмечаются на 90 сутки наблюдения, то есть при употреблении лярда и фруктозы на протяжении трех месяцев. Площадь фолликула и площадь коллоида превышают контроль на 8,24% и 22,37%, площадь фолликулярного эпителия и фолликулярно-коллоидный индекс снижаются на 13,39% и 29,29%. Между показателями обнаружены сильные корреляционные связи ($r_{xy}=0,97$). Заключение. В щитовидной железе при экспериментально индуцированном ожирении возникают структурные изменения, свидетельствующие о снижении функциональной активности фолликулов.

Ключевые слова: щитовидная железа, морфометрия, фолликул, ожирение, эксперимент

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL ORGANIZATION OF THYROID FOLLICLES IN EXPERIMENTALLY INDUCED OBESITY

Fomina K. A., Bocharova T. V.

Saint Luka Lugansk State Medical University, Lugansk, Russia

SUMMARY

Hormones of both the central and peripheral endocrine glands are involved in the development, progression of obesity and distribution of adipose tissue. Goal: to determine the structural and functional changes in thyroid follicles in experimentally induced obesity. Material and methods. The material for the study was histological sections stained with hematoxylin and eosin of the thyroid gland of mature rats on a standard vivarium diet and on a special high-fat and high-carbohydrate diet. The follow-up periods were 31, 37, 45, 60 and 90 days. Morphological methods were applied: light microscopy, morphometry of the functional triad «follicle-colloid-epithelium». Results. This article presents the results of structural and functional changes of the thyroid gland in obesity in comparison with control data. The relationship between components of follicles is disrupted. Follicle growth occurs due to the colloidal component. The most pronounced shifts are noted on the 90th day of observation, that is, when using lard and fructose for three months. The area of the follicle and the area of the colloid exceed the control by 8.24% and 22.37%, the area of the follicular epithelium and the follicular-colloidal index decrease by 13.39% and 29.29%. Strong correlations were found between the indicators ($r_{xy}=0,97$). Conclusion. In the thyroid gland, with experimentally induced obesity, structural changes occur, indicating a decrease in the functional activity of follicles.

Key words: thyroid gland, morphometry, follicle, obesity, experiment

Ключевым звеном в патогенезе метаболического синдрома является абдоминальное ожирение, установленное в 90% случаев [1; 2]. В основе абдоминального ожирения лежит избыточное потребление животных жиров, содержащих насыщенные жирные кислоты. Если масса потребляемого жира превосходит возможности организма по его окислению, происходит развитие и прогрессирование ожирения [3]. Избыточное потребление насыщенных жирных кислот приводит к структурным изменениям фосфолипидов клеточных мембран и нарушению экспрессии генов, контролирующей проведение сигнала инсулина внутрь клеток, что и определяет инсулинорезистентность [4]. При инсулинорезистентности запускается ряд гормональных изменений по гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси. В гипоталамусе человека как низших, так и высших позвоночных животных, в том числе крыс, присутствует значительное количество инсулина и его рецепторов. В гипоталамусе инсулин активирует катаболические и подавляет анаболические процессы [5]. Гормоны как центральных, так и периферических эндокринных желез принимают участие в развитии, прогрессировании ожирения и распределении жировой ткани. Вовлечение в патогенез ожирения этих гормонов может быть как первичным, так и вторичным [6]. При этом в доступной литературе отсутствуют данные о морфологических преобразованиях щитовидной железы при ожирении, что и обуславливает актуальность настоящего исследования.

Цель исследования – определение структурно-функциональных изменений в фолликулах щитовидной железы при экспериментально индуцированном ожирении.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальное исследование проведено на 60 половозрелых крысах-самцах с исходной массой 220-250 г. Животных разделили на две группы. Первая группа контрольная – К – находилась на стандартном рационе вивария. Вторая группа подопытная – ОЖ – находилась на специальной высокожировой и высокоуглеводной диете на основе лярда и фруктозы. Использование высокожировой и высокоуглеводной диеты (западной диеты или диеты кафетерия) соответствует питанию человека в современном обществе и является максимально адекватной для моделирования метаболического синдрома с целью воспроизведения патогенетических факторов и феноменологии метаболических нарушений при данном состоянии [7]. В таком режиме животные содержались в течение 30 суток. Сформированность модели ожирения определялась по следую-

щим критериям [8]. Через 30 суток 12 животных вывели из эксперимента (31 сутки наблюдения), остальные продолжили находиться в заданных условиях и были выведены из эксперимента на 37, 45, 60 и 90 сутки. Соответственно минимальный срок диеты составил 1 месяц, а максимальный 3 месяца. Все манипуляции над животными проводились согласно «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (Страсбург, 1986) и Правил лабораторной практики и приказу Министерства здравоохранения РФ № 199н от 01.04.2016 «Об утверждении правил лабораторной практики». Исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Свт. Луки Минздрава России (протокол № 8 от 26.09.24).

Объектом исследования была щитовидная железа, которую выделяли вместе с трахеогортанным комплексом, препарировали и подвергали стандартной гистологической проводке. Были применены морфологические методы: световой микроскопии и морфометрии функциональной триады «фолликул-коллоид-эпителий» [9]. На гистологических срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, при помощи программы для морфометрических исследований «Master of Morphology» [10] определяли площади фолликулов, коллоида и фолликулярного эпителия. Вычисляли фолликулярно-коллоидный индекс, как соотношение площади фолликулярного эпителия к площади коллоида. Оценку результатов проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали изменения с погрешностью $p < 0,05$. Взаимосвязь между параметрами оценивали по результатам корреляционного анализа на основании коэффициента корреляции Браве-Пирсона (r_{xy}). Были построены корреляционные матрицы переменных на каждый срок наблюдения. Установленные показатели r_{xy} оценивали по следующей шкале: если коэффициент больше 0,70 – связь между показателями сильная; от 0,30 до 0,70 – связь умеренная, меньше 0,30 – связь слабая.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группах ОЖ площадь фолликулов с течением времени наблюдения увеличивается. Прирост показателя за два месяца составил 8,24% ($p < 0,05$). Площадь коллоида за два месяца увеличивается на 24,66% ($p < 0,05$), площадь фолликулярного эпителия уменьшается на 7,92% ($p < 0,05$). Фолликулярно-коллоидный индекс с 31 по 60 сутки уменьшается на 26,20% ($p < 0,05$). На 31 сутки наблюдения в данной группе животных средняя площадь фолликула составляет $3745,75 \pm 20,73$ $\mu\text{м}^2$, площадь коллоида –

2303,60±21,46 мкм², площадь фолликулярного эпителия – 1442,15±7,56 мкм², фолликулярно-коллоидный индекс – 0,63±0,01. В сравнении с контролем площади фолликула и коллоида ста-

тистически значимо выше на 5,44% (p<0,05) и 7,05% (p<0,05), соответственно, а фолликулярно-коллоидный индекс ниже контроля на 3,82% (p<0,05) (рис. 1).

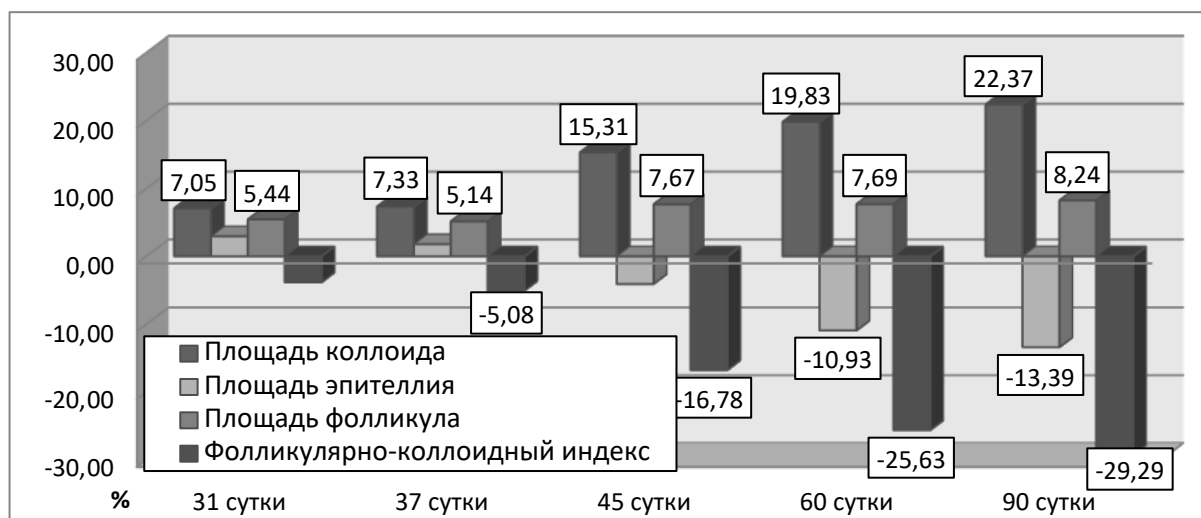


Рис. 1. Изменения площадей коллоида, фолликулярного эпителия, фолликулов и фолликулярно-коллоидного индекса в группах ОЖ в сравнении с контролем и указанием статистически значимых отклонений в процентах.

Fig. 1. Changes in the areas of colloid, follicular epithelium, follicles and follicular-colloid index in the OB groups in comparison with the control and indicating statistically significant deviations in percentage.

Результаты подтверждает корреляционный анализ – между площадью фолликула и площадью коллоида и фолликулярного эпителия присутствуют прямые сильные корреляционные связи, составляющие $r_{xy}=0,94$ и $r_{xy}=0,79$, соответственно (табл. 1). Между фолликулярно-коллоидным индексом и площадью коллоида обнаружена обратная сильная корреляционная связь – $r_{xy}=-0,90$.

На 37 и 45 сутки наблюдений показатели распределены следующим образом: площадь фолликула – 3819,94±44,57 мкм² и 3982,61±48,33 мкм², площадь коллоида – 2356,62±33,93 мкм² и 2585,27±45,42 мкм², площадь фолликулярного эпителия – 1463,31±15,88 мкм² и 1463,31±15,88 мкм², фолликулярно-коллоидный индекс – 0,62±0,01 и 0,54±0,01, соответственно. Аналогично первому сроку наблюдения данные показатели отличаются от контроля – площадь фолликула и площадь коллоида в сторону увеличения (на 5,14% (p<0,05) и 7,33% (p<0,05) на 37 сутки и на 7,67% (p<0,05) и 15,31% (p<0,05) на 45 сутки), а фолликулярно-коллоидный индекс в сторону уменьшения (на 5,08% (p<0,05) на 37 сутки и на 16,78% (p<0,05) на 45 сутки). На 60 сутки наблюдения средняя площадь фолликула в паренхиме щитовидной железы составляет 4073,23±44,39 мкм², площадь коллоида – 2743,69±34,39 мкм², площадь фолликулярного эпителия – 1329,54±17,40 мкм², фолликулярно-коллоидный

индекс – 0,48±0,01. В сравнении с контролем на данном сроке наблюдения установлены статистически значимые отличия по всем показателям – площадь фолликула и площадь коллоида в сторону увеличения (на 7,69% (p<0,05) и 19,83% (p<0,05)), а площадь фолликулярного эпителия и фолликулярно-коллоидный индекс в сторону уменьшения (на 10,93% (p<0,05) и 26,63% (p<0,05)). На 60 сутки наблюдения аналогично контролю между площадью фолликула и его компонентами присутствуют сильные прямые корреляционные связи – с площадью коллоида ($r_{xy}=0,93$) и с площадью фолликулярного эпителия ($r_{xy}=0,71$). Фолликулярно-коллоидный индекс связан с компонентами фолликула при помощи умеренных связей ($r_{xy}=-0,53$ с площадью коллоида и $r_{xy}=0,56$ с площадью фолликулярного эпителия). На 90 сутки наблюдения исследуемые показатели составили 4199,57±73,49 мкм², 2871,64±40,51 мкм², 1327,92±35,74 мкм² и 0,46±0,01, соответственно. В сравнении с контролем на данном сроке наблюдения установлены максимально выраженные статистически значимые отличия по всем показателям – площадь фолликула и площадь коллоида превышают контроль на 8,24% (p<0,05) и 22,37% (p<0,05), а площадь фолликулярного эпителия и фолликулярно-коллоидный индекс снижаются на 13,39% (p<0,05) и 29,29% (p<0,05). На 90 сутки наблюдения уста-

Таблица 1. Корреляционная матрица площади фолликула (S_F), коллоида (S_K), фолликулярного эпителия (S_Ep) и фолликулярно-коллоидного индекса (FKI) в контроле и при экспериментально индуцированном ожирении.

Table 1. Correlation matrix of follicle area (S_F), colloid (S_K), follicular epithelium (S_Ep) and follicular-colloid index (FKI) in control and experimentally induced obesity.

31 сутки наблюдения									
Контроль					Ожирение				
К	S_K	S_Ep	S_F	FKI	ОЖ	S_K	S_Ep	S_F	FKI
S_K	1				S_K	1			
S_Ep	0,26	1			S_Ep	-0,27	1		
S_F	0,80	0,78	1		S_F	0,94	0,79	1	
FKI	-0,40	0,78	0,23	1	FKI	-0,90	0,40	-0,24	1
60 сутки наблюдения									
Контроль					Ожирение				
К	S_K	S_Ep	S_F	FKI	ОЖ	S_K	S_Ep	S_F	FKI
S_K	1				S_K	1			
S_Ep	0,48	1			S_Ep	0,24	1		
S_F	0,81	0,90	1		S_F	0,93	0,71	1	
FKI	0,03	0,89	0,61	1	FKI	-0,53	0,56	0,24	1
90 сутки наблюдения									
Контроль					Ожирение				
К	S_K	S_Ep	S_F	FKI	ОЖ	S_K	S_Ep	S_F	FKI
S_K	1				S_K	1			
S_Ep	-0,43	1			S_Ep	0,86	1		
S_F	0,34	0,70	1		S_F	0,97	0,96	1	
FKI	-0,71	0,94	0,42	1	FKI	-0,55	0,90	0,74	1

новлены максимально выраженные прямые корреляционные связи между всеми исследуемыми показателями. Площадь коллоида взаимосвязана с площадью фолликулярного эпителия на уровне $r_{xy}=0,86$. Очень высокие корреляции обнаружены между площадью фолликула с площадью коллоида ($r_{xy}=0,97$) и с площадью фолликулярного эпителия ($r_{xy}=0,96$). Фолликулярно-коллоидный индекс при помощи сильных связей зависит от площади фолликула ($r_{xy}=0,74$) и площади фолликулярного эпителия ($r_{xy}=0,90$), и при помощи умеренной связи от площади коллоида ($r_{xy}=-0,55$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В группах ОЖ площадь фолликулов с течением времени наблюдения также, как и в группах К, увеличивается, однако в отличие от контроля, где площадь фолликулов возрастает за счет равномерного увеличения его компонентов, при ожирении рост фолликулов происходит за счет усиления прироста площади коллоида, которая за два месяца увеличивается в 2,5 раза интенсивнее, чем в контроле, на фоне снижения прироста площади фолликулярного эпителия. В связи с этим,

видимо, и уменьшается фолликулярно-коллоидный индекс в отличие от такового у интактных животных, у которых он стабилен [9]. Обнаруженная обратная сильная корреляционная связь между фолликулярно-коллоидным индексом и площадью коллоида подтверждает тот факт, что, чем больше фолликулы будут перерастянуты коллоидом, тем ниже будет их функциональная активность [9]. Можно предположить, что при ожирении нарушается взаимосвязь между компонентами в фолликулах, и, чем дольше происходит воздействие неблагоприятного фактора, тем более выраженные изменения возникают в органе [1], что вторично приведет к нарушению эндокринной регуляции гипоталамусом работы периферического звена [5]. Результаты исследования доказывают, что при ожирении развивается нарушение взаимосвязи между центральными и периферическими звеньями эндокринной системы [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в щитовидной железе при экспериментально индуцированном ожирении уста-

новлены структурные изменения, свидетельствующие о снижении функциональной активности фолликулов. Максимально выраженные сдвиги в триаде «фолликул-коллоид-эпителий» отмечаются на 90 сутки наблюдения, то есть при употреблении лярда и фруктозы на протяжении трех месяцев. Полученные данные могут стать морфологическим субстратом в клинических исследованиях по проблеме ожирения организма и развивающегося при нем метаболическом синдроме.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Хакунов Р. Н. Метаболический синдром: актуальные вопросы. Обзор литературы. Новые технологии. 2012;4:318-324.
2. Комиссаренко И. А. Возрастная инволюция и метаболический синдром. Клиническая геронтология. 2017;1-2:40-46.
3. Фомина К. А., Лузин В. И., Кувенева М. Л., Шипилова Н. В., Оселедько Е. В., Бочарова Т. В. Метаболический синдром – проблема XXI века. Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. 2023;4(21):114-121.
4. Урясьев О. М., Горбунова Д. Ю., ЩербакOVA О. Н., Пыко А. А. Метаболический синдром – нерешённая проблема медицины и современного общества. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2017;16(1):160-164.
5. Фомина К. А. Роль гипоталамуса в эндокринной регуляции. Український медичний альманах. 2009;12(4):221-224.
6. Соснова Е. А. Метаболический синдром. Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. 2016;3(4):172-180. doi: 10.18821/2313-8726-2016-3-4-172-180.
7. Бирулина Ю. Г., Иванов В. В., Буйко Е. Е., Быков В. В., Смаглий Л. В., Носарев А. В., Петрова И. В., Гусакова С. В., Попов О. С., Васильев В. Н. Экспериментальная модель метаболического синдрома у крыс на основе высокожировой и высокоуглеводной диеты. Бюллетень сибирской медицины. 2020;19(4):14-20. doi: 10.20538/1682-0363-2020-4-14-20.
8. Макарова М. Н., Макаров В. Г. Диет-индуцированные модели метаболических нарушений. Сообщение 2: экспериментальное ожирение. Лабораторные животные для научных исследований. 2018;2:38-48. doi:10.29296/2618723X-2018-02-05
9. Торба А. В., Фомина К. А., Беров В. И. Методология исследования морфогенеза щитовидной железы в экспериментальной морфоло-

гии. Международная научно-практическая конференция «Доказательность морфологических исследований в медицине». Март, 01, 2024; Уфа: 100-106.

10. Овчаренко В. В., Маврич В. В. Комп'ютерна програма для морфометричних досліджень «Master of Morphology». Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 9604, дата реєстрації 19.03.2004.

REFERENCES

1. Khakunov R. N. Metabolic syndrome: topical issues. Literature review. New technologies. 2012;4:318-324. (In Russ.).
2. Komissarenko I. A. Age-related involution and metabolic syndrome. Clinical gerontology. 2017;1-2:40-46. (In Russ.).
3. Fomina K. A., Luzin V. I., Kuveneva M. L., Shipilova N. V., Oseledko E. V., Bocharova T. V. Metabolic syndrome is a problem of the XXI century. V. G. Koveshnikov morphological Almanac. 2023;4(21):114-121. (In Russ.).
4. Uryazyev O. M., Gorbunova D. Yu., Shcherbakova O. N., Pyko A. A. Metabolic syndrome is an unsolved problem of medicine and modern society. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. 2017;16(1):160-164. (In Russ.).
5. Fomina K. A. The Role of the hypothalamus in endocrine regulation. Ukrainian medical Almanac. 2009;12(4):221-224. (In Russ.).
6. Sosnova E. A. Metabolic syndrome. Archive of Obstetrics and Gynecology named after V.F. Snegirev. 2016;3(4):172-180. (In Russ.). doi: 10.18821/2313-8726-2016-3-4-172-180.
7. Birulina Yu. G., Ivanov V. V., Buiko E. E., Bykov V. V., Smaglyi L. V., Nosarev A. V., Petrova I. V., Gusakova S. V., Popov O. S., Vasiliev V. N. An experimental model of metabolic syndrome in rats based on a high-fat and high-carbohydrate diet. Bulletin of Siberian medicine. 2020;19(4):14-20. (In Russ.). doi: 10.20538/1682-0363-2020-4-14-20.
8. Makarova M. N., Makarov V. G. Diet-induced models of metabolic disorders. Message 2: Experimental obesity. Laboratory animals for scientific research. 2018;2:38-48. (In Russ.). doi:10.29296/2618723X-2018-02-05
9. Torba A. V., Fomina K. A., Berov V. I. Methodology for the study of thyroid morphogenesis in experimental morphology. International Scientific and Practical Conference «Evidence of morphological research in medicine». March, 01, 2024; Ufa:100-106. (In Russ.).
10. Ovcharenko V. V., Mavrigh V. V. Computer program for morphometric research «Master of Morphology». Certificate of copyright registration for a work No. 9604, Registration date 19.03.2004. (In Ukr.).

УДК: 616-001.17:581.135.51(470-924.71)

DOI: 10.29039/2224-6444-2024-14-4-67-73

БАКТЕРИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ СЫВОРОТКИ КРОВИ КРОЛИКОВ С ОСЛОЖНЕННЫМ ОЖОГОМ ПРИ ТЕРАПИИ ГИДРОЛАТАМИ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ КРЫМА

Шевкопляс Л. А.¹, Сатаева Т. П.¹, Постникова О. Н.¹, Кувда Т. А.²

¹Кафедра 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

²ФГБУН «Научно-исследовательский институт сельского хозяйства Крыма», Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Сатаева Татьяна Павловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий 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: Sataieva Tatiana Pavlovna, 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:

Shevkoplyas L. A., <http://orcid.org/0000-0002-7681-6773>

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

Postnikova O. N., <http://orcid.org/0000-0003-2113-4107>

Kuevda T. A., <https://orcid.org/0000-0003-0055-8605>

РЕЗЮМЕ

Ожоговое повреждение кожи представляет значительную проблему в клинической практике из-за высокого риска развития инфекции и длительного процесса заживления. Цель исследования – оценка показателя бактерицидности сыворотки крови (БАСК) и эффективности терапии при лечении инфицированной ожоговой раны кроликов гидролатом эфирного масла *Satureja montana* и композициями гидролатов ряда эфиромасличных растений Крыма. Материал и методы. В исследовании использовали самцов кроликов калифорнийской породы (n=52), разделённых на восемь групп. Животным моделировали ожоговую осложнённую рану III степени с последующей ее обработкой гидролатами. Для выявления статуса и активности иммунной системы при терапии ран гидролатами оценивали показатель бактерицидности сыворотки крови (БАСК) испытуемых животных. Результаты. Наиболее выраженный бактерицидный репаративный и иммуностимулирующий эффект наблюдался при лечении раны композициями гидролатов чабера (*Satureja montana* L.), шалфея (*Salvia sclarea*), кориандра (*Coriandrum sativum* L.) и лаванды (*Lavandula angustifolia*) в равных соотношениях 1:1:1:1. При обработке раны гидролатом *S. montana* также отсутствовала бактериемия, показатель БАСК был на уровне интактных животных. Гидролат *S. montana* также продемонстрировал высокую скорость заживления ожоговых ран, осложнённых инфицированием синегнойной палочкой, что указывает на усиление пролиферативной активности гидролатом чабера. Бактерицидная активность сыворотки крови в отношении псевдомонады при использовании гидролатов эфирных масел в 3 раза превышала БАСК при классической терапии раны левомиколем, что доказывает иммуностимулирующий эффект гидролатов и их важную роль в снижении воспаления. Заключение. Настоящее исследование подтверждает гипотезу о том, что использование композиций гидролатов значительно увеличивает репаративный потенциал, улучшает иммунный ответ при лечении ожогов и способствует ранозаживлению. Эти результаты открывают перспективы для дальнейших исследований и применения комплексных фитотерапевтических средств на основе гидролатов в ожоговой терапии.

Ключевые слова: ожоговая рана, гидролаты эфирных масел, *Satureja montana* L., бактерицидная активность сыворотки крови, кролики.

DETERMINATION OF BACTERICIDAL ACTIVITY RABBIT BLOOD SERUM IN THE TREATMENT OF COMPLICATED BURNS USING GELS BASED ON CRIMEAN HYDROLATES

Shevkoplyas L. A.¹, Sataieva T. P.¹, Postnikova O. N.¹, Kuevda T. A.²

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

²Research Institute of Agriculture of Crimea, Simferopol, Russia

SUMMARY

Burn damage to the skin is a significant problem in clinical practice due to the high risk of infection and the long healing process. The aim of the study was to evaluate the bactericidal index of blood serum (BABS) and the effectiveness of therapy in the treatment of infected rabbit burn wounds with *Satureja montana* essential oil hydrolate and com-

positions of hydrolates of a number of essential oil plants of the Crimea. Material and methods. The study used male rabbits of the California breed (n=52), divided into eight groups. The animals were simulated with a burn complicated wound of the III degree, followed by its treatment with hydrolates. To identify the status and activity of the immune system during wound therapy with hydrolates, the blood serum bactericidal index (BABS) of the tested animals was assessed. Results. The most pronounced bactericidal reparative and immunostimulating effect was observed in the treatment of wounds with compositions of savory hydrolates (*Satureja montana* L.), sage (*Salvia sclarea*), coriander (*Coriandrum sativum* L.) and lavender (*Lavandula angustifolia*) in equal proportions of 1:1:1:1. When treating wounds with *S. montana* hydrolate, bacteremia was also absent, the indicator BASQUE was at the level of intact animals. *S. Hydrolate montana* also demonstrated a high rate of healing of burn wounds complicated by *Pseudomonas aeruginosa* infection, which indicates an increase in proliferative activity with savory hydrolate. The bactericidal activity of blood serum against pseudomonas when using essential oil hydrolates was 3 times higher than BABS in classical levomycol wound therapy, which proves the immunostimulating effect of hydrolates and their important role in reducing inflammation. Conclusion. The present study confirms the hypothesis that the use of hydrolate compositions significantly increases the reparative potential, improves the immune response in the treatment of burns and promotes wound healing. These results open up prospects for further research and the use of complex phytotherapeutic agents based on hydrolates in burn therapy.

Key words: burn wound, hydrolates of essential oils, *Satureja montana* L., bactericidal activity of blood serum, rabbits.

Существенный рост количества больных с дефектами кожного покрова актуализирует поиск, изучение и внедрение в клиническую практику новых эффективных и безопасных ранозаживляющих средств [1]. Множественная устойчивость больничной микрофлоры к антибиотикам, повышенный аллергический фон, пониженная сопротивляемость организма осложняют лечение больных с раневыми повреждениями кожи. Многие длительно применяемые лекарственные средства при этом оказывают побочные эффекты на эпидермис [2; 3]. Одним из вариантов эффективного решения данной проблемы является применение натуральных веществ.

Издавна известны лечебные, антибактериальные, ранозаживляющие, противоожоговые свойства многих растений и эфирных масел, что нашло отражение как в народной медицине, так и в большом количестве научных исследований и публикаций [4-8]. В работах ряда авторов было также показано антимикробное действие гидролатов эфирных масел, полученных из них методом паровой дистилляции, обусловленное в том числе, наличием в гидролатах фенолов; причем, наиболее чувствительными микроорганизмами являлись *V. cereus* и *S. aureus*, а наиболее устойчивыми – *P. aeruginosa* [2]. Гидролаты, в сравнении с эфирными маслами, обладают рядом существенных преимуществ при местном воздействии. Они также являются натуральным продуктом, сохраняющим все полезные свойства растения, что и аналогичное эфирное масло, но при этом максимально безопасны. Благодаря уменьшенной концентрации составляющих компонентов гидролаты обладают более мягким действием (не вызывают ожог и аллергические реакции), что позволяет использовать их в неразведенном виде не только на коже, но и на слизистых. Водная основа обеспечивает быстрое проникновение в слои эпидермиса и максимальное распределение

активных компонентов гидролатов, чем достигается видимый эффект воздействия, при этом временной промежуток не уступает эффекту от воздействия эфирным маслом и в нередких случаях антимикробных препаратов. Гидролаты разных растений также хорошо сочетаются между собой, что позволяет создавать разные композиции, регулируя степень желаемого эффекта.

Особый интерес представляет гидролат чабера горного (*Satureja montana* L.), растущего в Крыму, который обладает сильными антибактериальными и противовоспалительными свойствами [9]. В специальной литературе в настоящее время недостаточно данных о сочетанном применении компонентов ряда растений, несмотря на их потенциальные синергетические эффекты. Использование композиций гидролатов различных растений может оказаться более эффективным, чем применение отдельных гидролатов, что требует дальнейшего изучения.

Скорость заживления ран и риск инфекционных осложнений, приводящих к хронизации процесса, во многом зависят от иммунного статуса, интегральным показателем которого является бактерицидность крови пациента.

Цель данного исследования – оценка показателя бактерицидности сыворотки крови (БАСК) и эффективности терапии при лечении инфицированной ожоговой раны кроликов гидролатом эфирного масла *Satureja montana* и композициями гидролатов ряда эфиромасличных растений Крыма.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В эксперименте использовали животных *in vivo*. Самцы кроликов калифорнийской породы (3,0 кг ± 200 г; 7–8 недель; n=52) были поделены на восемь групп.

Группа 1-(Ca)-контрольная группа животных, не получавших ожог и находящихся в одинако-

вых условиях с экспериментальными животными (n=10).

Группа 2-(Сb)-вторая контрольная группа животных, получавших термический ожог кожи III степени без лечения (n=6).

Группа 3-(Сс)-третья контрольная группа животных с ожогом кожи III степени с последующей обработкой раны борной кислотой и наложением салфетки с бетадином с левомеколом (n=6).

Группа 4-(S)-экспериментальная группа животных с ожогом кожи III степени с последующей обработкой раны и наложением салфетки с гидролатом чабера горного (*Satureja montana* L.) (n=6).

Группа 5-(SA)-экспериментальная группа животных с ожогом кожи III степени с последующей обработкой раны и наложением салфетки с гидролатами чабера горного (*Satureja montana* L.) и алоэ (*Áloë vera*) в соотношении 1:1 (n=6).

Группа 6-(SAM)-экспериментальная группа животных с ожогом кожи III степени с последующей обработкой раны и наложением салфетки с гидролатами чабера горного (*Satureja montana* L.) и алоэ (*Áloë vera*) в соотношении 1:1 и пероральным введением водного мацерата мирта (*Myrtus communis* L.) в разведении 1:100 (2 мл гидролата на 200 мл воды) (n=6).

Группа 7-(Mix)-экспериментальная группа животных с ожогом кожи III степени с последующей обработкой раны и наложением салфетки с композицией гидролатов чабера (*Satureja montana* L.), шалфея (*Salvia sclarea*), кориандра (*Coriandrum sativum* L.) и лаванды (*Lavandula angustifolia*) в равных соотношениях 1:1:1:1 (n=6).

Группа 8-(M)-экспериментальная группа животных с ожогом кожи III степени с последующей обработкой раны и наложением салфетки с гидролатом чабера горного (*Satureja montana* L.) и монарды (*Monárda fistulosa*) в соотношении 1:1, (n=6).

Моделирование термического ожога III степени производили животным под нейролептаналгезией («Золетил® 100», производитель 40 Virbac, в дозе 5 мг/100 г) путём аппликации медной пластины с рукояткой, предварительно нагретой над пламенем спиртовки до красного каления, на предварительной выбритую поверхность кожи спины в течение 40 секунд с контактной площадью 2x3 см и массой 200 г с силой давления на ткани 2 Ньютона. По направлению от межлопаточной области к хвостовой части наносили 5 идентичных ожогов.

В качестве осложнения раны через 5 минут после нанесения ожогов вводили 0,1 мл суточной культуры *P. aeruginosa* плотностью 1,0 ед. мутности по МакФарланд. Для развития синегнойной инфекции использовали клинический изолят *Ps.*

aeruginosa, относящийся к ESCAPE варианту (с резистентностью к 3 и более антибиотикам различных групп). После внесения микроорганизмов раневую поверхность изолировали от внешней среды стерильным пластырем на 2 суток для предотвращения контаминации извне. При обработке раны фиксировали наличие инфекционных осложнений.

Обработку и лечение ожоговой раны у животных всех групп начинали на третьи сутки (период, необходимый для развития инфекции) и проводили 2 раза в день. Продолжительность эксперимента составила 21 сутки.

Для определения генерализованной синегнойной инфекции, а также транзиторной бактериемии, вызванной ожоговым стрессом, у кроликов в асептических условиях брали кровь из сердца (2-3 мл) для бактериологического исследования. Образцы крови помещали в сахарный бульон для подрашивания микроорганизмов в течение 24-48 ч при температуре 37°C. Затем производили посев на плотные питательные среды для культивирования бактерий и грибов, которые могли стать причиной вторичной инфекции (ЖСА-для стафилококков, Эндо для энтеробактерий, Сабуро для грибов, кровяной агар (КА) и МПА-мясо-пептонный агар для синегнойной палочки). Чашки Петри с посевами инкубировали в термостате при температуре 37°C в течение 24-48 ч. Идентификацию микроорганизмов осуществляли общепринятыми методами по морфологическим, культуральным и биохимическим свойствам выросших культур.

Для определения антимикробных свойств крови и оценки общего иммунного статуса испытуемых животных оценивали бактерицидную активность сыворотки крови (БАСК). Данный показатель отображает активность иммунных клеток первой линии защиты организма, а именно нейтрофилов и моноцитов, поглощающих проникшие в кровь бактерии и определяющие активность фагоцитоза. Снижение показателя указывает на незавершенность фагоцитоза и хронизацию процесса. БАСК вычисляли на основе результатов измерений термостатируемого спектрофотометра Multiskan. Тест-культурами служили референтные штаммы *S. aureus* ATCC 25923 и *E. coli* ATCC 25922. Также определяли БАСК в отношении *Ps. aeruginosa*, которую вносили в ожоговую рану. Из суточных агаровых культур бактерий готовили взвесь плотностью 0,5 ед. мутности по стандарту МакФарланд. По 0,02 мл сыворотки испытуемых животных вносили в 0,180 мл мясо-пептонного бульона (МПБ), таким образом, разведение сывороток составляло 1:10. В контрольные образцы с 0,180 мл МПБ помещали по 0,02 мл изотонического раствора хло-

рида натрия. В опытные и контрольные образцы вносили по 0,02 мл взвеси соответствующих референтных культур. Измерения оптической плотности образцов проводили в стерильном 96-луночном пластиковом планшете при длине волны 540 нм через каждый час в течение 24 ч при температуре 37°C. Подсчитывали изменения оптической плотности растущих культур в вариантах с добавлением сыворотки и в контроле через 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч и 10 ч роста, так как данный показатель соответствует скорости роста бактерий за соответствующее время.

БАСК определяли как отношение скорости роста бактерий в опыте к скорости роста тех же культур за то же время в контроле. Результаты выражали в процентах. Подсчитывали средние значения из 8 повторений.

Бактерицидная активность сыворотки крови в каждом варианте опыта рассчитывалась по формуле:

$$БАСК = 100\% - \frac{D_{opt} - D_{к0}}{D_{кt} - D_{к0}} \times 100\%$$

где БАСК является условной единицей, выражается в процентах; $D_{к0}$ – оптическая плотность исследуемого образца перед инкубацией; D_{opt} – оптическая плотность исследуемого образца после t -часовой инкубации; $D_{к0}$ – оптическая плотность контрольного образца перед инкубацией; $D_{кт}$ – оптическая плотность контрольного образца после инкубации.

Опыты на животных осуществляли согласно «Международным рекомендациям по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (ЕЭС, Страсбург, 1985), «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (ЕЭС, Страсбург, 1986) и руководствам по проведению медико-биологических исследований по уходу и использованию лабораторных животных (ILAR, DELS). Исследование одобрено Локальным этическим комитетом (Протокол №3 от 21.10.2023).

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

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты бактериологического исследования образцов крови кроликов с целью выявления

генерализованной синегнойной инфекции, а также транзиторной бактериемии, вызванной ожоговым стрессом, показали следующие результаты.

На средах ЖСА и Сабуро рост стафилококков и грибов отсутствовал во всех группах животных. В группах S, SA, Mix и M, с применением гидролата чабера и композиций гидролатов, рост бактерий отсутствовал на всех питательных средах. У кроликов группы SAM, с местным и пероральным лечением гидролатами, рост небольшого числа колоний наблюдался только на мясо-пептонном агаре. У кроликов группы Сb (с ожогом, без лечения), рост колоний наблюдался на средах МПА, КА и Эндо. При микроскопии выросших колоний были выявлены грамотрицательные палочки, оксидазоотрицательные, на основании чего их отнесли к семейству энтеробактерий. При пересеве из колоний со сред МПА, кровяной агар и Эндо, на дифференциальную среду Олькеницкого, рост бактерий соответствовал культуре *E. coli*. На основании полученных данных можно сделать вывод о наличии в крови контрольных животных группы Сb (с ожогом, без лечения) кишечной палочки, что подтверждает снижение иммунного статуса данной группы кроликов вследствие ожогового стресса. Бактериemia у животных, получавших лечение гидролатами эфирных масел, отсутствовала. Генерализованная синегнойная инфекция отсутствовала во всех вариантах опыта. На рисунке 1 показан рост колоний кишечной палочки при посеве крови животных группы Сb на различные питательные среды.

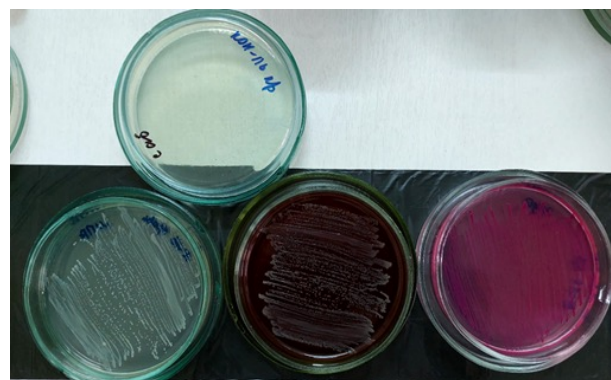


Рис. 1. Бактериологическое исследование образцов крови. Рост колоний на средах МПА, ЖСА, Эндо, Сабуро, кровяном агаре.

Fig. 1. Bacteriological examination of blood samples. The growth is visible of MPA, YSA, Endo, Sabaurond media and blood agar.

Таким образом, при использовании в лечении ран различных композиций гидролатов наблюдалось отсутствие бактериемии, в отличие от контрольной группы Сb.

Бактерицидную активность сыворотки крови (БАСК) определяли на 21 сутки (Таблица 1). У животных группы Mix отмечали высокие значения бактериальной активности сыворотки крови кроликов в отношении референтных культур стафилококка и кишечной палочки. Самый низкий

уровень БАСК наблюдался у животных групп Сб и Сс (ожог без лечения и с традиционным лечением, соответственно). У интактных кроликов Са значение БАСК в отношении *S. aureus*, в среднем, составляло 65%-70%, в отношении *E. coli* 55-60%.

Таблица 1. БАСК кроликов контрольных и экспериментальных групп (средние значения за 2-10ч, %).
Table 1. BASB of rabbits from control and experimental groups (mean values in 2-10 h, %).

Исследуемые группы	БАСК к <i>S. aureus</i>	БАСК к <i>Ps. aeruginosa</i>	БАСК к <i>E. coli</i>
Контрольная группа (Сб)	15,98±3,3*	10,65±2,6**	13,60±3,2****
Контрольная группа (Сс)	69,78±3,42*	20,12±3,4**	29,49±1,9****
Экспериментальная группа (S)	70,74±3,12***	59,99±5**	84,51±1,52****
Экспериментальная группа (SA)	62,17±4,1	54,51±3,8	Не измер.
Экспериментальная группа (SAM)	66,44±3,7	52,06±4,7	Не измер.
Экспериментальная группа (Mix)	76,39±2,29*	26,77±7,1**	50,71±2,2****

Примечание: * – при сравнении значений БАСК к *S. aureus* между группами Сс и S, Сс и Mix, Сб и S, Сб и Mix, получены статистически значимые различия при $p \leq 0,05$; ** – при сравнении значений БАСК к *Ps. aeruginosa* между группами Сс и Mix, Сб и Mix, получены статистически значимые различия при $p \leq 0,05$; *** – при сравнении значений БАСК к *Ps. aeruginosa* между группами Сс и S, различие средних статистически не значимы, $p > 0,05$; **** – при сравнении значений БАСК к *E. coli* между группами Сс и S, Сс и Mix, Сб и S, Сб и Mix, получены статистически значимые различия при $p \leq 0,05$.

Как показало данное исследование, использование для терапии осложненной ожоговой раны кроликов гидролата *S. montana* L. и его различных композиций с другими гидролатами эфиромасличных растений Крыма повышало показатель БАСК до уровня интактных здоровых животных, тогда как бактерицидность сывороток кроликов, получавших традиционное лечение, была в 2-3 раза ниже. Улучшение иммунного статуса при терапии гидролатами подтверждалось отсутствием у опытных животных бактериемии и приводило к ускоренному заживлению ожоговых ран. Наиболее выраженный позитивный эффект был достигнут в группе, получавшей смесь гидролатов (Mix) и гидролат чабера (S), где, помимо высоких значений БАСК, была менее выражена местная воспалительная реакция [10].

Как известно, термический ожог может привести к серьезным осложнениям и требует длительного восстановления поврежденных участков, применения дорогостоящих лекарственных препаратов, а также проведения ряда реабилитационных мероприятий [7].

Частым выбором в ожоговой терапии кожи, в том числе для предотвращения вторичной инфекции, являются антибиотики. Однако, в некоторых случаях они могут вызывать аллергические реакции, замедляющие процесс заживления. Другим выбором в терапии ожоговых ран являются тканевые самозакрепляющиеся повязки, однако основной проблемой их применения является высокая стоимость. В настоящее время фармацевтические компании проявляют особый интерес к поиску новых эффективных и безопасных средств для лечения и профилактики раневых повреждений кожи на основе растительного сырья [11].

Для современной фармпромышленности производство актуальным является создание препаратов на основе таких растительных веществ, которые сочетают в себе противовоспалительное, антиоксидантное, ранозаживляющее и иммуностимулирующее свойства. При этом разработка и внедрение в практику новых готовых форм из лекарственных растений, произведенных по современной технологии, несмотря на их востребованность, в доступной литературе освещаются

недостаточно, имеющиеся сведения противоречивы.

В отличие от эфирных масел, свойства которых изучались на протяжении многих лет и широко описаны в литературе, сведений о свойствах гидролатов значительно меньше. Ранее гидролаты считались побочным продуктом при производстве эфирных масел способом водно-паровой дистилляции. При прохождении паров воды через растительный материал они насыщаются ценными, в т. ч. водорастворимыми, компонентами, содержащимися в растениях. Поэтому химический состав гидролатов достаточно сложен [12; 13].

По данным литературных источников, в гидролатах растений содержатся почти те же вещества, что и в их эфирных маслах, только в меньшей концентрации, что позволяет изучать их действие на слизистых оболочках и даже открытых ранах. Однако, систематических исследований, с целью прямого сравнения свойств эфирных масел и получаемых из них гидролатов, практически нет [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования подтвердили гипотезу о том, что использование смесей гидролатов при лечении осложненных ожоговых ран значительно увеличивает показатель БАСК и улучшает иммунный ответ. Наиболее выраженный бактерицидный и иммуностимулирующий эффект был достигнут при применении различных композиций гидролатов, в которые входил гидролат чабера горного (*S. montana* L.). Данные композиции также показали высокую эффективность в терапии ожоговых ран, осложненных синегнойной инфекцией, ускоряя их заживление. Полученные результаты доказывают перспективность использования гидролата чабера *S. montana* L. и композиций гидролатов крымских эфиромасличных растений в стационарных условиях для лечения ожогов различной степени тяжести и предотвращения внутрибольничного инфицирования. Эти результаты открывают перспективы для дальнейших исследований и применения комплексных фитотерапевтических средств на основе гидролатов эфирных масел для лечения различных раневых повреждений кожи, репаративные эффекты остаются актуальным предметом обсуждения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Yang N., Shi N., Yao Z., Liu H., Guo W. Gallium-modified gelatin nanoparticles loaded

with quercetin promote skin wound healing via the regulation of bacterial proliferation and macrophage polarization. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2023;11. doi:10.3389/fbioe.2023.1124944

2. Awuor S.O., Mariita R., Omwenga E.O., Musila J., Musyoki S. Monitoring the battleground: Antimicrobial resistance, antibiofilm patterns, and virulence factors of wound bacterial isolates from patients in hospital system. medRxiv (Cold Spring Harbor Laboratory). Published online January 6, 2023. doi:10.1101/2023.01.05.23284224.

3. Pfalzgraff A., Brandenburg K., Weindl G. Antimicrobial peptides and their therapeutic potential for bacterial skin infections and wounds. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9. doi:10.3389/fphar.2018.00281

4. Bahramsoltani R., Farzaei M. H., Rahimi R. Medicinal plants and their natural components as future drugs for the treatment of burn wounds: an integrative review. *Archives of Dermatological Research*. 2014;306(7):601-17. doi:10.1007/s00403-014-1474-6.

5. Boateng J., Catanzano O. Advanced Therapeutic Dressings for Effective Wound Healing—A Review. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015;104(11):3653-80. doi:10.1002/jps.24610

6. Ouahdani K. E., Es-Safi I., Mechchate H., Al-Zahrani M., Qur-tam A. A., Aleissa M., et al. Thymus algeriensis and Artemisia herba-alba Essential Oils: Chemical Analysis, Antioxidant Potential and In Vivo Anti-Inflammatory, Analgesic Activities, and Acute Toxicity. *Molecules*. 2021;26(22):6780. doi:10.3390/molecules26226780.

7. Puca V., Marulli R. Z., Grande R., Vitale I., Niro A., Molinaro G., et al. Microbial Species Isolated from Infected Wounds and Antimicrobial Resistance Analysis: Data Emerging from a Three-Years Retrospective Study. *Antibiotics* 2021;10(10):1162. doi:10.3390/antibiotics10101162.

8. Silva J., Abebe W., Sousa S. M., Duarte V. G., Machado M.I.L., Matos F.J.A. Analgesic and anti-inflammatory effects of essential oils of Eucalyptus. *Journal of Ethnopharmacology* 2003;89(2-3):277-83. doi:10.1016/J.JEP.2003.09.007

9. Postnikova O. N., Shevkoplyas L. A., Kuevda T. A., Sataieva T. P., Kirsanova M. A., Logadyr T.A. Effect of the essential oil of *Satureja montana* L. on the growth of cultures of conditionally pathogenic microorganisms. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2022;99(6):701-707. doi:10.36233/0372-9311-262

10. Demyashkin G., Sataieva T., Shevkoplyas L., Kuevda T., Ah-rameeva M., Parshenkov M., Mimuni A., Pimkin G., Atiakshin D., Shchekin V.,

Shegay P., Kaprin A. Burn Wound Healing Activity of Hydroxyethylcellulose Gels with Different Water Extracts Obtained from Various Medicinal Plants in *Pseudomonas aeruginosa*-Infected Rabbits. *Int J Mol Sci.* 2024 Aug 18;25(16):8990. doi:10.3390/ijms25168990.

11. Heidari M., Bahramsoltani R., Abdolghaffari A.H., et al. Efficacy of topical application of standardized extract of *Tragopogon graminifolius* in the healing process of experimental burn wounds. *J Tradit Complement Med.* 2018;9(1):54-59. doi:10.1016/j.jtcme.2018.02.002.

12. Jakubczyk K., Tuchowska A., Janda-Milczarek K. Plant hydro-lates - Antioxidant properties, chemical composition and potential

applications. *Biomed Pharmacother.* 2021; 142:112033. doi:10.1016/j.biopha.2021.112033.

13. Kalita S., Kandimalla R., Devi B., Kalita B., Kalita K., Deka M., et al. Dual delivery of chloramphenicol and essential oil by poly- ϵ -caprolactone-Pluronic nanocapsules to treat MRSA-Candida co-infected chronic burn wounds. *RSC Advances* 2017;7(3):1749-58. doi:10.1039/C6RA26561H.

14. Aćimović M., Tešević V., Smiljanić K., Cvetković M., Stanković J., Kiproviski B., et al. Hydrolates: By-products of essential oil distillation: Chemical composition, biological activity and potential uses. *Advanced Technologies.* 2020;9(2):54-70. doi:10.5937/savteh2002054A.

ОСТРЫЕ ДЕТСКИЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В САНАТОРИИ: ГИГИЕНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Шибанов С. Э., Ященко С. Г., Власенко М. С., Лупинос А. А.

Кафедра гигиены общей с экологией, 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: Ященко Светлана Григорьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры гигиены общей с экологией, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: yswet.net@mail.ru

For correspondence: Svetlana G. Yashchenko, PhD, Associate Professor of the Department of Hygiene, 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: yswet.net@mail.ru

Information about authors:

Shibanov S. E., <https://orcid.org/0000-0002-9322-5836>tps

Yashchenko S. G., <https://orcid.org/0000-0001-6817-8639>

Vlasenko M. S., <https://orcid.org/0009-0002-1630-3957>

Lupinos A. A., <https://orcid.org/0009-0002-7236-3962>

РЕЗЮМЕ

В ходе специализированного санаторно-курортного лечения основной задачей является улучшение двигательных возможностей ребенка и решение ряда узких вопросов специалистами различных профилей медицины. Однако, развитие респираторных заболеваний, может негативно сказаться на курсе лечения. Цель нашего исследования – изучение интеркуррентной патологии у детей с детским церебральным параличом (ДЦП) на этапе санаторно-курортного лечения. Материал и методы. Были проанализированы 933 истории болезни детей, находящихся на санаторно-курортном этапе лечения в санатории «Чайка» им. Гелиловичей (Республика Крым, г. Евпатория, пгт. Заозёрное). Результаты. В целом зафиксировано 139 случаев заболеваний дыхательной системы (14,89% от общего числа детей), из которых 26,13% составили дети с детским церебральным параличом (ДЦП). Таким образом, согласно полученным данным, практически все болеющие дети – пациенты с заболеванием центральной нервной системы, и практически каждый четвертый ребенок с диагнозом ДЦП перенес заболевание за период нахождения в санатории. В связи с этим было уделено внимание изучению санитарно-эпидемиологических мероприятий для организации санаторно-курортных учреждений, которые могут уменьшить количество респираторных заболеваний среди детей, проходящих курс санаторно-курортного лечения. Исследование включало анализ факторов, способствующих распространению респираторных инфекций среди детей, а также разработку рекомендаций по улучшению санитарно-гигиенических условий в санаторных учреждениях. Заключение. Рассмотрены существующие методы профилактики распространения инфекций, дополнены рекомендациями, разработанными в ходе исследования. Также было уделено внимание важности соблюдения гигиенических норм и проведении информационно-просветительских мероприятий для родителей и медицинского персонала.

Ключевые слова: санаторно-курортное лечение, детский церебральный паралич, заболевания дыхательной системы, микроклимат помещений, противозидемические мероприятия.

ACUTE PEDIATRIC RESPIRATORY DISEASES IN THE SANATORIUM: HYGIENIC RECOMMENDATIONS

Shibanov S. E., Yashchenko S. G., Vlasenko M. S., Lupinos A. A.

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

SUMMARY

In the course of specialized sanatorium treatment, the main task is to improve the child's motor abilities and solve a number of narrow issues by specialists of various medical profiles. However, the development of respiratory diseases can negatively affect the course of treatment. In this regard, the purpose of our research was to study the intercurrent pathology among the children with cerebral palsy at the stage of sanatorium treatment. Material and methods. To achieve this goal, 933 medical records of children who were at the resort in the sanatorium «Chaika» named after Gelilovich (Republic of Crimea, Yevpatoria, village) were analyzed. Zaozarnoe). Results. In general, 139 cases of respiratory diseases were recorded (14.89% of the total number of children), among which 26.13% were children with cerebral palsy. Thereby, according to the received data, almost all sick children were patients with a disease of the central nervous system and almost every fourth child diagnosed with cerebral palsy suffered from the disease during his stay in the sanatorium. In this regard, attention was paid to the study of sanitary and epidemiological measures for the organization of sanatorium-resort institutions that can reduce the number of respiratory diseases among children undergoing sanatorium treatment. The study included an analysis of factors contributing to the spread of respiratory

infections among children, as well as the development of recommendations for improving sanitary and hygienic conditions in sanatorium facilities. Conclusion. The existing methods of preventing the spread of infections are considered, supplemented with recommendations developed during the study. Attention was also paid to the importance of observing hygiene standards and conducting awareness-raising activities for parents and medical staff.

Key words: sanatorium treatment, cerebral palsy, diseases of the respiratory system, indoor microclimate, antiepidemic measures.

Основной задачей на этапе специализированного санаторно-курортного лечения является улучшение двигательных возможностей ребенка и решение ряда узких вопросов специалистами различных профилей медицины. Однако, развитие респираторных заболеваний, может негативно сказаться на курсе лечения. Поэтому нами было уделено внимание изучению санитарно-эпидемиологических рекомендаций к организации санаторно-курортных учреждений, которые могут уменьшить количество респираторных заболеваний среди детей, проходящих курс санаторно-курортного лечения.

Санаторно-курортный этап реабилитации больных детским церебральным параличом (ДЦП) активно развивается с 50-х годов XX века. Лечение может включать все виды реабилитационных технологий в сочетании с естественными природными факторами. Их действие носит разносторонний характер: рефлекторное, нейрогуморальное, нейрогормональное и оказывает влияние на все органы и системы организма. Оно включает аэротерапию, талассотерапию, гелиотерапию, псаммотерапию, пеллоидотерапию. Под воздействием данных методик происходит нормализация процессов возбуждения, торможения, эмоционально-психической сферы, улучшается микроциркуляция тканей, уменьшается выраженность болевых синдромов. Процесс реабилитации как бы представляет «образ жизни ребенка», пока больной находится в санатории. Лечебные программы составляются отдельно для каждого больного, базируются на комплексной оценке состояния здоровья и складываются из режимных мероприятий, диетотерапии, климато-бальнеолечения, физиотерапии, различных видов лечебной физкультуры и массажа, хирургического, нейроортопедического лечения с ортезированием. В санаториях используются сочетания различных методов терапии, создан благоприятный режим для непрерывной тренировки психомоторных функций ребенка в кабинетах лечебной гимнастики, логопедическом и психолого-педагогическом [1; 2].

Также на качество лечения влияют организация профилактических мероприятий, направленных на предотвращение развития инфекционных заболеваний. При организации работы санаторно-курортных учреждений стоит учитывать риски распространения COVID-19. Чтобы снизить

риски возникновения эпидемии, санитарно-гигиеническим мероприятиям следует уделить особое внимание. В связи с этим целью нашего исследования стало изучение интеркуррентной патологии у детей с ДЦП на этапе санаторно-курортного лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели были проанализированы 933 истории болезни детей, находящихся на санаторно-курортном этапе лечения в санатории «Чайка» им. Гелиловичей (Республика Крым, г. Евпатория, пгт. Заозёрное). Проведен ретроспективный анализ, применены статистические методы с использованием прикладного пакета для медицинской статистики MedStat. Вариационные ряды проверялись на нормальное распределение, применялись параметрические методы статистических исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средняя продолжительность курсового санаторно-курортного лечения детей в специализированном отделении за 2024 год составила $20,89 \pm 1,79$ дней. Количество назначаемых процедур соответствовало разработанным в санатории стандартам и приказу ВОЗ России. За 2024 год в 3 медицинском отделении в санатории «Чайка» им. Гелиловичей пролечилось 933 ребенка, из них 520 больных ДЦП. В целом зафиксировано 139 случаев заболеваний дыхательной системы (14,89% от общего числа детей), из которых 26,13% составили дети с ДЦП. Таким образом, согласно статистическим данным практически все болеющие дети составили пациенты с заболеванием центральной нервной системы и практически каждый четвертый ребенок с диагнозом ДЦП перенес заболевание за период нахождения в санатории. Структура интеркуррентной патологии представлена в таблице 1.

Максимальное число заболевших приходится на возраст от 2 до 5 лет, с постепенным уменьшением количества заболевших с увеличением возраста. Все дети начинали курс санаторно-курортного лечения с первого-второго дня пребывания в санатории. Таким образом, период акклиматизации был практически нивелирован, что связано с современными тенденциями интенсификации курсов реабилитации, сокращении сроков пребывания в санатории.

Таблица 1. Структура интеркуррентной патологии среди больных ДЦП, проходивших курс санаторно-курортного лечения, абс. (%).**Table 1. The structure of intercurrent pathology among patients with cerebral palsy who underwent a course of sanatorium treatment, abs. (%).**

Виды патологии	Количество больных	
	n	%
ОРВИ	108	79,41
Обострение бронхиальной астмы	4	2,94
Острый бронхит	12	8,82
Острая пневмония	4	2,94
Острый аденоидит	2	1,47
Острый ларингит	6	4,41

Примечание. Здесь и в таблице 2 за 100% принято количество 136 больных ДЦП, заболевших в течение пребывания в отделении.

Note. Here and in Table 2, the number of 136 patients with cerebral palsy who became ill during their stay in the department is taken as 100%.

Таблица 2. Возраст заболевших больных, абс. (%).**Table 2. Age of sick patients, abs. (%).**

Возраст (годы)	Количество больных	
	n	%
2-5	92	67,64
6-7	26	19,12
8-13	16	11,76
13-16	2	1,47

Анализ статистических данных, собранных в ходе данного исследования, продемонстрировал значительное распространения острых респираторных заболеваний, на основании этого был сформулирован ряд рекомендаций, дополняющих санитарные нормы и правила, направленных на снижение риска заражения.

1. Влажность. Основываясь на исследовании, проведенном на кафедре гражданского и экологического строительства Университета Virginia Tech, которое фокусировалось на влиянии уровня влажности на жизнеспособность вирусов и вероятность передачи возбудителей аэрогенным путем, было установлено, что вирусы, находясь в условиях низкой влажности, остаются более жизнеспособными и могут легко передаваться через воздух, что увеличивает риск инфицирования [3].

Согласно санитарным нормам и правилам СанПиН 2.4.2.2843-11 п.6.4 установлены рекомендуемые значения относительной влажности в помещениях, которые должны находиться в диапазоне от 40% до 60% [4]. Достижение этих параметров значительно снижает вероятность развития ОРВИ и других респираторных инфек-

ций. Однако поддерживать необходимый уровень влажности в помещениях может быть сложно из-за множества факторов, таких как наличие отопительных систем, систем кондиционирования и других источников, которые могут влиять на испарение влаги из воздуха.

Для создания необходимого уровня влажности возможно внедрение систем, которые обеспечивают оптимальный уровень влажности. Использование увлажнителей воздуха может способствовать, не только сохранению рекомендуемого уровня влажности, но улучшению общего микроклимата в помещениях, повышая комфорт пребывания и предотвращая проблемы, связанные с сухостью воздуха, такие как раздражение слизистых оболочек, сухость кожи и обострение аллергических реакций.

2. Вентиляция. Исходя из результатов исследования, посвященного влиянию потока воздуха на распространение вирусных частиц, было установлено, что неконтролируемая вентиляция значительно увеличивает риск передачи капель, содержащих вирусы, среди людей [5; 6]. В условиях отсутствия должного контроля за вентиляцией,

риск инфицирования возрастает, что имеет большое значение в условия санитарно-курортного лечения. Санитарные правила и нормы требуют, чтобы системы вентиляции обеспечивали нормируемые параметры микроклимата и воздушной среды в помещениях, однако необходимо принимать во внимание, что в условиях санитарно-курортного лечения может происходить скопление детей в одном помещении, что потенциально увеличивает риск передачи вирусов [4]. В связи с этим установка современных вентиляционных систем является важной мерой для обеспечения безопасности и здоровья детей. Эти системы должны проектироваться с акцентом на минимизацию рисков передачи вирусов, что включает в себя использование высокоэффективных фильтров, рециркуляцию воздуха, а также внедрение систем управления качеством воздуха.

Кроме того, следует учитывать возможность внедрения контролируемых систем вентиляции в тех случаях, когда помещения остаются пустыми. В такие периоды система может быть настроена на режимы работы, которые не только предотвращают накопление потенциально зараженного воздуха, но и обеспечивают его эффективное обновление перед приходом людей. Это позволит снижать концентрацию возможных патогенов в воздухе и поддерживать безопасные условия для всех, кто посещает данные учреждения позже.

Таким образом, внедрение современных вентиляционных систем с учетом всех вышеперечисленных рекомендаций может стать ключевым фактором в снижении риска распространения вирусных инфекций в условиях группового пребывания.

3. УФ-излучение. СанПиН 2.4.2.2843-11 не предполагает использование ультрафиолетовых (УФ) лучей в системах дезинфекции воздуха и поверхностей, однако результаты новых исследований по изучению эффективности ультрафиолетового и фиолетового света в нейтрализации инфекционных агентов показывают, что это направление заслуживает внимания и может быть полезным в борьбе с вирусами [4; 7; 8]. В одном из таких исследований была изучена способность облучения вирусного материала с высоким инфекционным титром значительно снижать долю активного вируса, что позволяет говорить о потенциальной эффективности УФ-терапии в медицинских и общественных помещениях.

В рамках эксперимента вирусный материал подвергали облучению с использованием светодиодов, излучающих свет на длинах волн 278, 308, 366 и 405 нанометров [7; 8]. Полученные данные подтверждают, что облучение на вышеуказанных длинах волн существенно снижает количество активного вируса в образцах, что делает

ультрафиолетовый свет эффективным средством дезинфекции.

Также была проведена детальная оценка корреляции между силой воздействия света и количеством активного вируса. Результаты показали, что для всех исследуемых длин волн зарегистрировано значительное уменьшение инфекционности, что свидетельствует о высоком потенциале ультрафиолетового и фиолетового света в процессе дезактивации вирусных частиц.

Предполагается, что использование сверхкоротковолнового (UVC) света может стать эффективным дополнением к существующим санитарным мерам. Включение технологий УФ-дезинфекции может значительно повысить уровень защиты от вирусов в учреждениях системы здравоохранения, образовательных учреждениях и других общественных местах, где требования к гигиене и безопасности имеют первостепенное значение [4; 7; 8].

При этом важно отметить, что применение ультрафиолетовых лучей требует строгого соблюдения норм и протоколов безопасности, чтобы предотвратить потенциальные неблагоприятные последствия для здоровья людей и окружающей среды. Таким образом, перед внедрением УФ-программ необходимы дополнительные исследования и разработки в области применения УФ-облучения в реальных условиях, которые позволят лучше понять его возможность интеграции в существующие санитарные нормы.

4. Размещение пациентов. Согласно санитарным нормам и правилам (СанПиН 2.4.2.2843-11), в пункте 4.9 указано, что вместимость спальных помещений для детей дошкольного возраста не должна превышать 8 мест, а для школьного возраста — 4 места [4]. Однако, основываясь на современных исследованиях, можно сделать вывод, что оптимальным решением для организации размещения в санаторно-курортных учреждениях является размещение 1–2 человек в одном номере [9; 10].

Данный подход позволит создать более комфортные условия для отдыхающих, а также минимизировать риски, связанные с возможным распространением инфекционных заболеваний, особенно в условиях потенциальных эпидемий. Такое ограничение на количество человек в номере также должно учитывать санитарные нормы и правила по обеспечению достаточной дистанции между отдыхающими. В случаях, когда прибывшие на оздоровление являются сопровождающими, проживающими вместе людьми или членами одной семьи, допускается их размещение в одном номере. Это правило применимо для обеспечения удобства и комфорта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты данного исследования подчеркивают важность санитарно-гигиенических рекомендаций при организации санаторно-курортного лечения детей с ДЦП. Выявлено, что высокое распространение острых респираторных заболеваний среди детей в санаториях требует пристального внимания к организации микроклимата и профилактическим мерам. Ключевой задачей остается регулярный контроль за соблюдением санитарных норм и проведение информационно-просветительских мероприятий для родителей и медицинского персонала. В свете вышесказанного, настоятельно призываем к интеграции современных научных рекомендаций в существующие нормы СанПиН. Это позволит создать более эффективные условия при санаторно-курортном лечении детей с ДЦП, минимизируя риски заражения острыми респираторными заболеваниями.

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

Conflict of Interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

ЛИТЕРАТУРА

1. Османов Э. А., Ларина Н. В., Власенко С. В., Голубова Т. Ф., Марусич И. И., Кушнир Г. М. Особенности санаторно-курортной реабилитации тяжелых форм спастических двигательных расстройств у больных детским церебральным параличом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2019;119(6):47-52.

2. Гончарова О., et al. Санаторно-курортное лечение: принципы отбора и лечения основных, наиболее часто встречающихся заболеваний. Учебное пособие. Часть II – Благовещенск; 2016.

3. Yang W., Marr L. C. Dynamics of airborne influenza A viruses indoors and dependence on humidity. PLoS One. 2011;6(6):e21481. doi:10.1371/journal.pone.0021481.

4. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 18.03.2011 N 21 «Об утверждении СанПиН 2.4.2.2843-11 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, содержанию и организации работы детских санаториев» (вместе с «СанПиН 2.4.2.2843-11. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы...»). URL: <https://rulaws.ru/acts/Postanovlenie-Glavnogo-gosudarstvennogo-sanitarnogo-vracha-RF-ot-18.03.2011-N-21/>. (Дата обращения: 12.09.2024).

5. Firatoglu Z. A. The effect of natural ventilation on airborne transmission of the COVID-19 virus spread by sneezing in the classroom, Science of The Total Environment, Volume. 2023;896:165113.

6. Juan Ren, Yue Wang, Qibo Liu, Yu Liu, Numerical Study of Three Ventilation Strategies in a prefabricated COVID-19 inpatient ward, Building and Environment. 2021;188:107467.

7. Mara Biasin, Sergio Strizzi, Andrea Bianco, Alberto Macchi, Olga Utyro, Giovanni Pareschi, Alessia Loffreda, Adalberto Cavalleri, Manuela Lualdi, Daria Trabattoni, Carlo Tacchetti, Davide Mazza, Mario Clerici, UV and violet light can Neutralize SARS-CoV-2 Infectivity, Journal of Photochemistry and Photobiology. 2022;10:100107.

8. Ma B., Gundy P. M., Gerba C. P., Sobsey M. D., Linden K. G. UV Inactivation of SARS-CoV-2 across the UVC Spectrum: KrCl* Excimer, Mercury-Vapor, and Light-Emitting-Diode (LED) Sources. Appl Environ Microbiol. 2021 Oct 28;87(22):e0153221. doi:10.1128/AEM.01532-21.

9. Jo H. J., Choe P. G., Kim J. S., Lee M., Lee M., Bae J., Lee C. M., Kang C. K., Park W. B., Kim N. J. Risk of nosocomial coronavirus disease 2019: comparison between single- and multiple-occupancy rooms. Antimicrob Resist Infect Control. 2024 Aug 30;13(1):95. doi:10.1186/s13756-024-01454-w.

10. Stiller A., Salm F., Bischoff P., Gastmeier P. Relationship between hospital ward design and healthcare-associated infection rates: a systematic review and meta-analysis. Antimicrob Resist Infect Control. 2016 Nov 29;5:51. doi: 10.1186/s13756-016-0152-1.

REFERENCES

1. Osmanov EA, Larina NV, Vlasenko SV, Golubova TF, Marusich II, Kushnir GM. Peculiarities of spa-based rehabilitation of severe forms of spastic mobility loss of patients with cerebral palsy. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2019;119(6):47-52.

2. Goncharova O., et al. Sanatorium treatment: principles of selection and treatment of the main, most common diseases. A study guide. Part II – Blagoveshchensk; 2016.

3. Yang W., Marr L. C. Dynamics of airborne influenza A viruses indoors and dependence on humidity. PLoS One. 2011;6(6):e21481. doi: 10.1371/journal.pone.0021481.

4. Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation dated 03/18/2011 No. 21 «On approval of SanPiN 2.4.2.2843-11 «Sanitary and epidemiological requirements for the device, maintenance and organization of work of children's sanatoriums» (together with «SanPiN 2.4.2.2843-11. Sanitary and epidemiological rules and regulations ...») URL: <https://rulaws.ru/acts/Postanovlenie->

Glavnogo-gosudarstvennogo-sanitarnogo-vracha-RF-ot-18.03.2011-N-21/. (Accessed 12 September 2024) (In Russ.).

5. Firatoglu Z.A. The effect of natural ventilation on airborne transmission of the COVID-19 virus spread by sneezing in the classroom, *Science of The Total Environment*, Volume. 2023;896:165113.

6. Juan Ren, Yue Wang, Qibo Liu, Yu Liu, Numerical Study of Three Ventilation Strategies in a prefabricated COVID-19 = inpatient ward, *Building and Environment*. 2021;188:107467.

7. Mara Biasin, Sergio Strizzi, Andrea Bianco, Alberto Macchi, Olga Utyro, Giovanni Pareschi, Alessia Loffreda, Adalberto Cavalleri, Manuela Lualdi, Daria Trabattoni, Carlo Tacchetti, Davide Mazza, Mario Clerici, UV and violet light can Neutralize SARS-CoV-2 Infectivity, *Journal of Photochemistry and Photobiology*. 2022;10:100107.

8. Ma B., Gundy P. M., Gerba C. P., Sobsey M. D., Linden K. G. UV Inactivation of SARS-CoV-2 across the UVC Spectrum: KrCl* Excimer, Mercury-Vapor, and Light-Emitting-Diode (LED) Sources. *Appl Environ Microbiol*. 2021 Oct 28;87(22):e0153221. doi:10.1128/AEM.01532-21.

9. Jo H. J., Choe P. G., Kim J. S., Lee M., Lee M., Bae J., Lee C. M., Kang C. K., Park W. B., Kim N. J. Risk of nosocomial coronavirus disease 2019: comparison between single- and multiple-occupancy rooms. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2024 Aug 30;13(1):95. doi:10.1186/s13756-024-01454-w.

10. Stiller A., Salm F., Bischoff P., Gastmeier P. Relationship between hospital ward design and healthcare-associated infection rates: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2016 Nov 29;5:51. doi: 10.1186/s13756-016-0152-1.

УДК 616.155.392-002:577.218(571.513)

DOI: 10.29039/2224-6444-2024-14-4-80-89

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА В РЕСПУБЛИКЕ ХАКАСИЯ

Штыгашева О. В.¹, Агеева Е. С.², Матвеева Е. В.¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова», 655000, проспект Ленина, 92, Абакан, Республика Хакасия, 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: Агеева Елизавета Сергеевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой биологии медицинской, ageevaeliz@rambler.ru,

For correspondence: Elizaveta S. Ageeva, MD, Associate Professor, Head of the Department of Medical Biology, ageevaeliz@rambler.ru

Information about authors:

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

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

Matveeva E. V., <http://orcid.org/0000-0003-0767-0501>

РЕЗЮМЕ

Эпидемиологические исследования демонстрируют различия этно-популяционных детерминант заболеваемости. При хроническом лимфоцитарном лейкозе (ХЛЛ) выделяют предикторы повышенного риска прогрессии заболевания и смерти: del (17p) и/или мутации TP53, отсутствие мутаций генов IGHV, возраст свыше 65 лет, стадии заболевания. Цель исследования – эпидемиологические и клинико-лабораторные особенности ХЛЛ в Республике Хакасия. Материал и методы. Ретроспективный анализ региональных особенностей патологии на основании статистических показателей за 10 лет и клинико-лабораторных данных больных с ХЛЛ (n=81). Результаты. Пиковый возраст заболеваемости ХЛЛ среди мужчин в период 60-70 лет (56,4%), а среди женщин - после 70 лет (40,5%). Мужчин с ХЛЛ в 1,53 раза больше, чем женщин. У каждого второго пациента ХЛЛ в дебюте лидировала клиническая триада: слабость (56,8%), лимфаденопатия (46,9%), потливость (45,7%). При установлении диагноза, среди параметров с отрицательным прогностическим значением, фиксировались: стадии Binet B/C (33,3%) и Rai I-IV (100%); возраст старше 65 лет (53,1%). Доля обследованных молекулярно-генетическими методами составила 14,8%, среди них не установлено мутаций генов IGHV, а мутация TP53 подтверждена в 2,5% случаев. Заключение. Факторы риска ХЛЛ не подлежащие модификации, как возраст старше 65 лет, мужской пол, распространенные стадии заболевания, являются традиционными. Для использования инновационных препаратов, эффективных в лечении определенных видов заболевания, требуется определение молекулярных предикторов прогноза ХЛЛ у всех пациентов.

Ключевые слова: хронический лимфоцитарный лейкоз, заболеваемость, прогностические предикторы, факторы риска.

EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA IN THE REPUBLIC OF KHAKASSIA

Shtygasheva O. V.¹, Ageeva E. S.², Matveeva E. V.¹

¹Katanov Khakass State University, Abakan, Russia

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

SUMMARY

Epidemiological studies demonstrate differences in ethno-population determinants of morbidity. In chronic lymphocytic leukemia (CLL), predictors of increased risk of disease progression and death are identified: del (17p) and/or TP53 mutations, absence of IGHV gene mutations, age over 65 years, stage of the disease. The goal of the study is the epidemiological and clinical laboratory features of CLL in the Republic of Khakassia. Material and methods. Retrospective analysis of regional features of pathology based on statistical indicators for 10 years and clinical and laboratory data of patients with CLL (n=81). Results. The peak age of incidence of CLL among men is between 60-70 years (56.4%), and among women - after 70 years (40.5%). There are 1.53 times more men with CLL than women. In every second CLL patient, the leading clinical triad at the onset was weakness (56.8%), lymphadenopathy (46.9%), sweating (45.7%). When making a diagnosis, among the parameters with a negative prognostic value, the following were recorded: stages Binet B/C (33.3%) and Rai I-IV (100%); age over 65 years (53.1%). The proportion of those examined by molecular genetic methods was 14.8%, among them no IGHV gene mutations were identified, and the TP53 mutation was confirmed in 2.5% of cases. Conclusion. Risk factors for CLL that cannot be modified: age over 65 years, male gender, common stages of the disease are traditional. To use innovative drugs that are effective in treating certain types of disease, it is necessary to determine molecular predictors of CLL prognosis in all patients.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, incidence, prognostic predictors, risk factors.

Диагностические критерии хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), наиболее распространенного вида лейкоза у взрослых, дают четкие ориентиры для верификации заболевания. Диагностика является сложным и наукоёмким процессом. Требования к точности диагноза повышаются с появлением инновационных препаратов, эффективных в лечении определенных видов ХЛЛ. Морфологический субстрат ХЛЛ - опухолевые клональные лимфоидные клетки, соответствующие размеру и морфологии зрелого лимфоцита, иммунофенотипу В-лимфоцитов поздних стадий дифференцировки. Этиологию связывают с хромосомными и генными мутациями. Риск патологии в 30 раз выше у родственников больных ХЛЛ, чем у лиц без семейного анамнеза [1]. Заболеваемость ХЛЛ в России составляет 2,95 случая на 100 тыс. человек в год, медиана возраста при установлении диагноза 68 лет, соотношение мужчин и женщин 2:1 [2,3].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Ретроспективный анализ статистических показателей за 10 лет (2014-2023) и клинико-лабораторных данных больных, страдающих ХЛЛ. Обсервационное «поперечное» исследование регистрационных карт больного злокачественным новообразованием (ф. 030/ГРР), стационарного/амбулаторного наблюдения пациентов проведено в ГБУЗ Республики Хакасия «Республиканская клиническая больница им. Г.Я. Ремишевской». Всего 81 случай (90% медицинского регистра по нозологии, 2020 г. - 2024 г.). Включает данные 57 пациентов госпитального контингента (26 мужчин, 31 женщина), средний возраст 66 лет и 24-х амбулаторных пациентов, достигших ремиссию (13 мужчин, 11 женщин), средний возраст 63,5 лет.

Использовали следующие диагностические критерии. Моноклональный В-клеточный лимфоцитоз (МВКЛ) > 5000кл/мкл периферической крови длительностью более 3 месяцев. Фенотип CD19+, CD5+, CD23+, CD79b+dim, CD20+dim, CD22+dim, sIg dim, CD81dim, CD160dim; рестрикция легких цепей (каппа /лямбда). Лимфоцитов в костном мозге > 30%. Диагноз ХЛЛ не устанавливался при цитопении или связанных с заболеванием симптомов при МВКЛ < 5000 кл/мкл [2].

Классифицировали ХЛЛ двумя методами. По Binet выделяли стадии: А (гемоглобин > 100г/л, тромбоциты > 100×10^9 /л, поражено менее 3 лимфатических областей); В (гемоглобин > 100 г/л, тромбоциты > 100×10^9 /л, поражено более 3 лимфатических областей), С (гемоглобин < 100 г/л или уровень тромбоцитов < 100×10^9 /л). По К. R. Rai: стадия 0 (абсолютный лимфоцитоз

> 10×10^9 /л в крови, $\geq 30\%$ лимфоцитов в костном мозге). Стадия I (стадия 0 в сочетании с увеличением лимфатических узлов), стадия II (стадия 0 в сочетании с гепатомегалией или спленомегалией), стадия III (стадия 0 в сочетании с анемией, уровень гемоглобина < 110 г/л), стадия IV (стадия 0 в сочетании с тромбоцитопенией < 100×10^9 /л).

Учитывали следующие параметры с отрицательным значением, отражающие риск прогрессии / смерти. Наличие del (17p) и/или мутаций TP53. Отсутствие мутаций генов варибельного региона иммуноглобулинов (immunoglobulin heavy chain variable region genes / IGHV). Уровень β_2 -микроглобулина > 3,5 мг/л. Стадии Binet В/С и Rai I-IV. Возраст более 65 лет. [2; 4; 5].

Фиксировали неспецифические симптомы опухолевой интоксикации. Температура тела выше $38^\circ\text{C} \geq 2$ недель подряд без признаков воспаления. Ночные профузные поты. Снижение массы тела $\geq 10\%$ в последние 6 месяцев. Кроме В-симптомов: увеличение лимфатических узлов любой локализации, печени, селезенки.

Статистическая обработка материала с помощью пакета прикладных программ Statistica 8.1 с применением непараметрических методов. Качественные переменные описаны абсолютными и относительными частотами (%). Для оценки статистической значимости различий между группами пациентов использовался критерий Пирсона (χ^2), корреляционный анализ – по критерию Спирмена. Критический уровень значимости при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Критический возраст манифестации ХЛЛ в популяции Хакасии наступает после 60 лет (76,5%). Доля больных увеличивается в геометрической прогрессии при сравнении с предшествующим десятилетием: в 50-60 лет в 2,8 раза; в 60-70 лет в 2,4 раза. Пиковый возраст заболеваемости у лиц женского и мужского пола различается. Среди мужчин ХЛЛ чаще фиксировался в 60-70 лет (56,4%), а среди женщин после 70 лет (40,5%). При сравнении ежегодных стандартизированных показателей заболеваемости ХЛЛ на 100 тысяч населения в течение десяти лет, они выше у мужчин. Средние показатели заболеваемости за исследуемый период у мужчин составил 2,3/100000, у женщин 1,5/100000, дифферент в соотношении мужчин и женщин 1,53 раза. При первичной верификации диагноза ХЛЛ преобладали пациенты на стадиях I Rai (75,3%), А Binet (74,1%) без различий по полу. Установлена частота предикторов с отрицательным прогностическим значением. В каждом третьем случае (33,3%) стадии Binet В/С (28,1% и 5,2%, соответственно) и стадии Rai I-IV (100%).

Доля пациентов старше 65 лет составила 53,1% (n=43). Молекулярно-генетическое тестирование проведено в 14,8% случаев, в этой когорте установлены мутации TP53 в 2,5% случаев, отсутствие мутаций IGHV-генов во всех случаях (14,8%) (таблица 1).

Таблица 1. Структура пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом в период манифестации
Table 1. Structure of patients with chronic lymphocytic leukemia during the period of manifestation

Параметры / Options	% (n= число случаев / number of cases)			Статистическая значимость (p) / Statistical significance (p)
	Все / Total 100 (n= 81)	Мужчины / Men 48,1 (n= 39)	Женщины / Women 51,2 (n= 42)	
Средний возраст, лет / Average age, years	65	63	65	
Возраст, лет / Age, years				
40-50	6,2 (5)	5,1 (2)	7,1 (3)	0,332
50-60	17,3 (14)	20,5 (8)	14,3 (6)	0,696
60-70	46,9 (38)	56,4 (22)	38,1 (16)	0,054
более 70 / more 70	29,6 (24)	18,0 (7)	40,5 (17)	0,047
Стадия по К. R. Rai / Stage according to K. R. Rai				
I	75,3 (61)	74,4 (29)	76,2 (23)	0,867
II	22,2 (18)	23,1 (9)	21,4 (9)	0,804
III	1,25 (1)	0,0 (0)	2,4 (1)	0,493
IV	1,25(1)	2,5 (1)	0,0 (0)	0,762
Стадия по J. L. Binet / Stage according to J. L. Binet				
A	74,1 (60)	71,7 (28)	76,2 (22)	0,931
B	22,2 (18)	23,2 (9)	21,4 (9)	0,977
C	3,7 (3)	5,1 (2)	2,4 (1)	0,451
Тестирование на наличие del (17p) и /или мутаций TP53 Testing for del(17p) and/or TP53 mutations				
Число тестирований / Number of tests	14,8 (12)	12,8 (5)	16,7 (7)	0,422
Наличие del (17p) и/или мутации TP53 / Presence of del (17p) and/or TP53 mutation	2,5(2)	5,1 (2)	0 (0)	0
Мутационный статус генов варибельного региона иммуноглобулинов / Mutational status of immunoglobulin variable region genes				
Отсутствие мутаций IGHV-генов / Absence of IGHV gene mutations	14,8 (12)	12,8 (5)	16,7 (7)	0,422
Имунофенотипирование, минимальная панель: CD19, CD5, CD23, CD79b, каппа и лямбда, FMC7, CD20, CD10, CD38, ZAP70 / Immunophenotyping, minimum panel: CD19, CD5, CD23, CD79b, kappa and lambda, FMC7, CD20, CD10, CD38, ZAP70				
Картина соответствует ХЛЛ / the picture corresponds to CLL	100 (81)	48,1 (39)	51,2 (42)	0,778

Примечание: ХЛЛ – хронический лимфоцитарный лейкоз,

Note: CLL – chronic lymphocytic leukemia

В Хакасии у каждого второго пациента в дебюте ХЛЛ фиксировалась триада симптомов: слабость (56,8%), пролиферация лимфатических узлов (46,9%), потливость (45,7%), реже сплено-

мегалия (13,6%) и снижение массы тела на 10% за 6 месяцев (12,3%). Латентное течение, когда гематологические симптомы патологии выявлялись в ходе периодического медицинского осмо-

тра, составило 18,5% случаев. Заболевания органов кроветворения и крови в семейном анамнезе не зафиксированы. Злокачественные новообразо-

вания (ЗНО) до манифестации ХЛЛ установлены в 9,9% случаев, среди женщин в 2,8 раза чаще, чем среди мужчин (таблица 2).

Таблица 2. Частота клинических и гематологических признаков хронического лимфоцитарного лейкоза в период манифестации.

Table 2. Frequency of clinical and hematological signs of chronic lymphocytic leukemia during the period of manifestation.

Клинические симптомы / Clinical symptoms	% (n= число случаев / number of cases)			Статистическая значимость (p) / Statistical significance (p)
	Все / Total 100 (n= 81)	Мужчины / Men 48,1 (n= 39)	Женщины / Women 51,2 (n= 42)	
Слабость Weakness	56,8 (46)	61,5 (24)	52,4 (22)	0,641
Потливость Sweating	45,7 (37)	46,2 (18)	42,9 (18)	0,916
Лимфаденопатия Lymphadenopathy	46,9 (38)	41,0 (16)	52,4 (22)	0,337
Спленомегалия Splenomegaly	13,6 (11)	15,4 (6)	11,9 (5)	0,437
Латентное течение Latent	18,5 (15)	17,9 (7)	19,1 (8)	0,866
Снижение массы тела на 10% Reduce body weight by 10%	12,3 (10)	5,1 (2)	19,1 (8)	0,044
ЗНО в анамнезе History of cancer	9,9 (8)	5,1 (2)	14,3 (6)	0,067
Гематологические симптомы Hematological symptoms				
Лейкоцитоз > 15×10 ⁹ /л Leukocytosis > 15×10 ⁹ /l	100 (81)	100 (39)	100 (42)	1
Лимфоцитоз > 10×10 ⁹ /л Lymphocytosis > 10×10 ⁹ /l	100 (81)	100 (39)	100 (42)	1
Гемоглобин < 110 г/л Hemoglobin < 110 g/l	22,2 (18)	12,8 (5)	29,0 (9)	0,021
Тромбоцитопения < 100 × 10 ⁹ /л Thrombocytopenia < 100 × 10 ⁹ /l	5,2(4)	5,1 (2)	4,8(2)	0,643

Канонический период диспансерного наблюдения пациентов с ЗНО составляет пять лет. Мы оценили статистические данные о заболеваемости и смертности пациентов с ХЛЛ за два пятилетия и установили следующие закономерности. Согласно стандартизированным данным о заболеваемости на сто тысяч населения, в период 2019-2023 годы средняя заболеваемость (1,4/100000) в 1,6 раза ниже аналогичного показателя в 2014–2018 годы (2,3/100000). При таком же сопоставлении среди мужчин, градиент разницы составил 1,8 раза (1,64 и 2,97), среди женщин - 1,56 раза (1,17 и 1,83). При сравнении всех точек за десятилетие, максимальные флюктуации фиксируются в 2018 году (3,83) и 2023 году (0,58), тенденция снижения показателей заболеваемости отмеча-

ется с 2019г. Стандартизированные показатели смертности на сто тысяч населения оценили, используя аналогичный подход. Средняя смертность в период с 2019 - 2023 годы (2,52/100000) в 1,62 раза ниже, чем средняя смертность в 2014–2018 годы (4,1/100000). Градиент среди мужчин составил 1,76 раза (2,53 и 4,1), среди женщин в 1,54 раза (2,15 и 3,32) (таблица 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

ХЛЛ наиболее распространенный лейкоз у взрослых [6]. Заболеваемость составляет 4-6/100000 населения в год с медианой возраста при установлении диагноза 70-72 года в западном полушарии, в России выявляется 2,62/100 000 населения в год, с медианой возраста 68 лет

Таблица 3. Заболеваемость и смертность хроническим лимфоцитарным лейкозом в Республике Хакасия, стандартизированные показатели на 100 тыс. населения.
Table 3. Morbidity and mortality of chronic lymphocytic leukemia in the Republic of Khakassia, standardized indicators per 100 thousand population.

годы years	Заболеваемость morbidity			Смертность mortality		
	Все Total	Мужчины Men	Женщины Women	Все Total	Мужчины Men	Женщины Women
2023	0,58	0,57	0,68	1,63	1,73	1,56
2022	1,11	2,07	0,46	2,59	2,40	2,88
2021	1,45	1,51	1,23	3,12	3,20	2,92
2020	1,11	1,02	1,19	2,63	3,61	2,06
2019	2,84	3,06	2,30	2,69	4,79	1,34
2018	3,83	4,76	3,33	1,88	3,52	0,77
2017	1,47	1,78	1,30	2,32	2,88	1,96
2016	3,08	3,92	2,43	5,17	6,00	5,09
2015	1,61	1,89	1,50	3,77	5,46	2,93
2014	0,75	1,33	0,3	3,06	3,99	2,78
2013	0,67	1,18	0,33	4,31	5,76	3,11

[7]. Заболеваемость имеет этно-популяционную детерминированность: ХЛЛ чрезвычайно редко встречается у узбеков, неизвестно среди бурят, не более одного случая в год фиксируют в Японии. У евреев ашкенази повышенная частота ХЛЛ. В странах Северной Америки у белого населения на долю ХЛЛ приходится 9% всех ЗНО, а у чёрного 0,7%. Классическое соотношение заболевших мужчин и женщин составляет 2:1, имеются особенности, например, в Швейцарии 1,4:1, а Китае 3,2:1. В этнически гетерогенной популяции Хакасии заболеваемость ХЛЛ ниже, чем в среднем по стране. Медиана возраста при диагностике 65 лет, но у женщин манифестация чаще после 70 лет (40,5%). Преобладание мужчин в соотношении с женщинами, как 1,53:1 [7].

Пожилой возраст значимый фактор риска ХЛЛ. Старение, как сложный физиологический процесс, связано с девиациями в экспрессии генов и в составе клеток, имеющими тканевую специфичность [8]. К внутренним изменениям гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) относят следующие признаки: потеря клеточной полярности, повышение неканонической сигнализации Wnt5a, нарушение аутофагии [9], дерегуляция функций митохондрий, снижение митохондриального ацетилирования посредством сиртуина 3 [10; 11]. Старение приводит к дегенерации и ремоделированию различных нишевых компартментов костного мозга, многоуровневому влиянию на функционирование гемопоэтических клеток [12; 13]. Эффект старения проявляется не только генетическими, но и эпигенетическими

изменениями, значимыми для дифференциации ГСК. Лocusы генов, связанные с дифференциацией, становятся гиперметилированными, а locusы, связанные с самообновлением – гипометилированными с повышенной активностью гистонов старых ГСК [14; 15].

Генетические и эпигенетические изменения в ходе старения сопровождаются реорганизацией клонального кроветворения [15]. Клональный гемопоэз неопределенного потенциала (clonal hematopoiesis of indeterminate potential / CHIP) относят к факторам высокого риска ЗНО гематологического генеза [16; 17]. CHIP увеличивается с возрастом, чаще встречается у мужчин, чем у женщин [18]. Мутации, определяющие подмножества CHIP с известными драйверами, встречаются в характерном наборе генов с постоянной частотой в той или иной популяции. Наиболее часто мутирующими генами в порядке убывания являются DNMT3A, TET2 и ASXL1, несколько реже встречаются мутации JAK2, PPM1D, TP53, SF3B1, SRSF2, CBL и GNB1 [16].

Соматические мутации в гене TP53 составляют пятёрку лидеров мутирующих генов CHIP [19]. Функциональный мутант p53 при взаимодействии с протеином EZH2 (enhancer zeste homolog 2 - усилитель гомолога цесте 2) усиливает его связь с хроматином, увеличивает в генах, регулирующих самообновление и дифференцировку гемопоэтических стволовых и прогениторных клеток, уровни H3K27me3 (триметиллизина 27 гистона H3). Избыточная экспрессия EZH2, опосредованно через мутанта p53 с повышени-

ем функции, усиливает рост и метастазирование ЗНО. Ингибирование EZH2, детерминированное генетически или фармакологически, снижает потенциал популяции мутантов p53 ГСК. Фенотип ХЛЛ, характеризующийся поздней стадией Rai, быстрым временем удвоения лимфоцитов и резистентностью к химиотерапии, как правило, связан с мутантным геном p53, управляющим клональным гемопоэзом через эпигенетический механизм [20]. Риск смерти у таких пациентов в 13 раз выше, чем без мутаций p53 ($P = 0,013$) [21].

Риск ЗНО эскалирует ожирение. Показано, ожирение в зрелом, раннем взрослом возрасте и высокий рост, повышают потенциал лимфогематопоезического ЗНО, суммарный RR риска развития ХЛЛ на каждые 5 кг/м^2 увеличения индекса массы тела составляет 1,04 (95% ДИ: 1,00–1,09) [22; 23]. Избыточное накопление адипоцитов при ожирении формирует активную жировую ткань костного мозга. Адипоциты костного мозга секретируют аномально высокое количество провоспалительных цитокинов, как IL-6, IL-1 β , TNF α , способствуя развитию лейкоза. Жир отрицательно влияет на массу костной ткани, препятствуя дифференциации остеобластов, тем самым изменяя кроветворение [24]. При эксцессе массы тела, SNP ассоциированные мутации способны перепрограммировать адипоциты. Впоследствии адипоциты с новой программой вносят свой вклад в канцерогенез, секретируя факторы роста, воспаления, фиброза, ангионеогенеза и лимфокины.

В основу классификаций ХЛЛ [2] был заложен учёт массы и распространения опухоли, отражённый в количестве лейкоцитов, лимфоцитозе, размерах лимфатических узлов и органов, а также наличие/отсутствие угнетения здоровых ростков кроветворения. Последний фактор может влиять на продолжительность жизни больше, чем объём опухолевой массы. Анемия при ХЛЛ связана с аутоиммунным гемолизом. Тромбоцитопения обусловлена прогрессированием инфильтрации костного мозга лейкозными клетками, сокращением мегакариоцитарного ростка, чрезмерным разрушением тромбоцитов в селезёнке или появлением антител. В популяции пациентов Хакасии с ХЛЛ частота лейкоцитоза и абсолютного лимфоцитоза составила 100 %; симультанно фиксировались пролиферация лимфатических узлов и органов в 60,5% случаев. Анемия определялась в каждом пятом случае (22,2%), среди женщин в 2,3 раза чаще, чем среди мужчин (29% и 12,8%), а тромбоцитопения – в 5,2% случаев.

Течение ХЛЛ варьирует от латентного, когда пациенты не нуждаются в терапии много лет, до агрессивного, требующего лечения при первичной диагностике, с ранними рецидивами заболе-

вания [25]. Инновационные подходы к терапии ХЛЛ приводят к регрессу симптомов и долгосрочным ремиссиям. Эффективность лечения связывают с отсутствием неблагоприятных молекулярно-генетических, клинических, морфологических признаков у индивидуума [26; 27]. Группа экспертов по диагностике и лечению ХЛЛ из Тосканы предлагает стратифицировать риск при выборе варианта терапии, учитывая геномные и соматические факторы (возраст, сопутствующие заболевания и генетический профиль) [28; 29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ХЛЛ стал нозологической формой в 1856 г. по предложению Р. Вирхова. Благодаря использованию инновационных препаратов, ХЛЛ превратился в принципиально излечимое заболевание. Высокая частота параметров риска, связанных с пожилым возрастом и полиморбидность пациента, диктует необходимость идентификации прогностических факторов, влияющих на выбор лекарственной терапии с охватом всех инцидентов ХЛЛ. Мутационный статус генов IGTV и TP53 являются ключевыми предикторами, отражающими существенные биологические особенности патологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. 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: 12.10.2024).
3. Хронический лимфоцитарный лейкоз/ лимфома из малых лимфоцитов. Клинические рекомендации. Современная Онкология. 2020; 22 (3):24-44. doi:10.26442/18151434.2020.3.200385.
4. 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.

5. 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.
6. Byrd J. C., Woyach J. A., Furman R. R., Martin P., O'Brien S., Brown J. R., Stephens D. M., Barrientos J. C., Devereux S., Hillmen P., Pagel J. M., Hamdy A., Izumi R., Patel P., Wang M. H., Jain N., Wierda W. G. Acalabrutinib in treatment-naive chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2021 Jun 17;137(24):3327-3338. doi:10.1182/blood.2020009617.
7. Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). URL: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2020_Электр.pdf. (Дата обращения: 12.10.2024).
8. Schaum N., Lehallier B., Hahn O., Pálovics R., Hosseinzadeh S., Lee S. E., Sit R., Lee D. P., Losada P. M., Zardeneta M. E., Fehlmann T., Webber J. T., McGeever A., Calcuttawala K., Zhang H., Berdnik D., Mathur V., Tan W., Zee A., Tan M; Tabula Muris Consortium; Pisco A. O., Karkanas J., Neff N. F., Keller A., Darmanis S., Quake S. R., Wyss-Coray T. Ageing hallmarks exhibit organ-specific temporal signatures. *Nature*. 2020;583(7817):596-602. doi:10.1038/s41586-020-2499-y.
9. Ho T. T., Warr M. R., Adelman E. R., Lansinger O. M., Flach J., Verovskaya E. V., Figueroa M. E., Passequé E. Autophagy maintains the metabolism and function of young and old stem cells. *Nature*. 2017;543(7644):205-210. doi:10.1038/nature21388.
10. Dong S., Wang Q., Kao Y. R., Diaz A., Tasset I., Kaushik S., Thiruthuvanathan V., Zintiridou A., Nieves E., Dzieciatkowska M., Reisz J. A., Gavathiotis E., D'Alessandro A., Will B., Cuervo A. M. Chaperone-mediated autophagy sustains haematopoietic stem-cell function. *Nature*. 2021;591(7848):117-123. doi:10.1038/s41586-020-03129-z.
11. Grigoryan A., Pospiech J., Krämer S., Lipka D., Liehr T., Geiger H., Kimura H., Mulaw M. A., Florian M. C. Attrition of X Chromosome Inactivation in Aged Hematopoietic Stem Cells. *Stem Cell Reports*. 2021;16(4):708-716. doi:10.1016/j.stemcr.
12. Matteini F., Mulaw M. A., Florian M. C. Aging of the Hematopoietic Stem Cell Niche: New Tools to Answer an Old Question. *Front Immunol*. 2021;12:738204. doi:10.3389/fimmu.2021.738204.
13. Shen B., Tasdogan A., Ubellacker J. M., Zhang J., Nosyreva E. D., Du L., Murphy M. M., Hu S., Yi Y., Kara N., Liu X., Guela S., Jia Y., Ramesh V., Embree C., Mitchell E. C., Zhao Y. C., Ju L. A., Hu Z., Crane G. M., Zhao Z., Syeda R., Morrison S. J. A mechanosensitive peri-arteriolar niche for osteogenesis and lymphopoiesis. *Nature*. 2021;591(7850):438-444. doi:10.1038/s41586-021-03298-5.
14. Itokawa N., Oshima M., Koide S., Takayama N., Kuribayashi W., Nakajima-Takagi Y., Aoyama K., Yamazaki S., Yamaguchi K., Furukawa Y., Eto K., Iwama A. Epigenetic traits inscribed in chromatin accessibility in aged hematopoietic stem cells. *Nat Commun*. 2022;13(1):2691. doi:10.1038/s41467-022-30440-2.
15. Xinyi Y., Vladimirovich R. I., Beeraka N. M., Satyavathi A., Kamble D., Nikolenko V. N., Lakshmi A. N., Basappa B., Reddy Y. P., Fan R., Liu J. Emerging insights into epigenetics and hematopoietic stem cell trafficking in age-related hematological malignancies. *Stem Cell Res Ther*. 2024;15(1):401. doi:10.1186/s13287-024-04008-4.
16. Gibson C. J., Steensma D. P. New Insights from Studies of Clonal Hematopoiesis. *Clin Cancer Res*. 2018;24(19):4633-4642. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-3044.
17. Jaiswal S., Natarajan P., Silver A. J., Gibson C. J., Bick A. G., Shvartz E., McConkey M., Gupta N., Gabriel S., Ardissino D., Baber U., Mehran R., Fuster V., Danesh J., Frossard P., Saleheen D., Melander O., Sukhova G. K., Neuberg D., Libby P., Kathiresan S., Ebert B. L. Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(2):111-121. doi:10.1056/NEJMoa1701719.
18. Chen S., Liu Y. p53 involvement in clonal hematopoiesis of indeterminate potential. *Curr Opin Hematol*. 2019 Jul;26(4):235-240.
19. Barajas S., Cai W., Liu Y. Role of p53 in regulation of hematopoiesis in health and disease. *Curr Opin Hematol*. 2022;29(4):194-200. doi:10.1097/MOH.0000000000000715.
20. Chen S., Wang Q., Yu H., Capitano M. L., Vemula S., Nabinger S. C., Gao R., Yao C., Kobayashi M., Geng Z., Fahey A., Henley D., Liu S. Z., Barajas S., Cai W., Wolf E. R., Ramdas B., Cai Z., Gao H., Luo N., Sun Y., Wong T. N., Link D. C., Liu Y., Boswell H. S., Mayo L. D., Huang G., Kapur R., Yoder M. C., Broxmeyer H. E., Gao Z., Liu Y. Mutant p53 drives clonal hematopoiesis through modulating epigenetic pathway. *Nat Commun*. 2019 Dec 11;10(1):5649. doi: 10.1038/s41467-019-13542-2.
21. el Roubay S., Thomas A., Costin D., Rosenberg C. R., Potmesil M., Silber R., Newcomb E. W. p53 gene mutation in B-cell chronic lymphocytic leukemia is associated with drug resistance and is

independent of MDR1/MDR3 gene expression. *Blood*. 1993;82(11):3452-9.

22. Abar L., Sobiecki J. G., Cariolou M., Nanu N., Vieira A. R., Stevens C., Aune D., Greenwood D. C., Chan D. S. M., Norat T. Body size and obesity during adulthood, and risk of lympho-haematopoietic cancers: an update of the WCRF-AICR systematic review of published prospective studies. *Ann Oncol*. 2019;30(4):528-541. doi:10.1093/annonc/mdz045

23. Watts E. L., Moore S. C., Gunter M. J., Chatterjee N. Adiposity and cancer: meta-analysis, mechanisms, and future perspectives. 2024 Feb 18:2024.02.16.24302944. doi:10.1101/2024.02.16.24302944.

24. Pasupuleti S. K., Kapur R. The impact of obesity-induced inflammation on clonal hematopoiesis. *Curr Opin Hematol*. 2024;31(4):193-198. doi:10.1097/MOH.0000000000000819.

25. Fischer K., Hallek M. Optimizing frontline therapy of CLL based on clinical and biological factors. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):338-345. doi:10.1182/asheducation-2017.1.338.

26. Обухова Т. Н., Кислова М. И., Никитин Е. А., Кислицына М. А., Бидерман Б. В., Тагирова М. К., Судариков А. Б., Птушкин В. В., Савченко В. Г. Структура и прогностическое значение делеции 13q14 при хроническом лимфолейкозе. *Гематология и трансфузиология*. 2022;67(1):75-89. doi:10.35754/0234-5730-2022-67-1-75-89.

27. Миролюбова Ю. В., Стадник Е. А., Стругов В. В., Андреева Т. О., Никулина Т. С., Вирец Ю. В., Бутылин П. А., Румянцев А. Г., Зарицкий А. Ю. Минимальная остаточная болезнь и мутационный статус IGHV-генов как основные предикторы ответа на терапию первой линии по схеме «бендамустин + ритуксимаб» у больных хроническим лимфолейкозом. *Клиническая онкогематология*. 2018;11(2):167-74. doi:10.21320/2500-2139-2018-11-2-167-174.

28. Baratè C., Sanna A., Benedetti E., Bocchia M., Capochiani E., Danesi R., Moretti S., Occhini U., Santini S., Galimberti S., Gozzetti A. Real-life diagnostic and therapeutic approach to CLL: a 2022 update from an expert panel in Tuscany. *Clin Exp Med*. 2023;23(8):4251-4264. doi:10.1007/s10238-023-01244-5.

29. Perini G. F., Feres C. C. P., Teixeira L. L. C., Hamerschlag N. BCL-2 Inhibition as Treatment for Chronic Lymphocytic Leukemia. *Curr Treat Options Oncol*. 2021;22(8):66. doi:10.1007/s11864-021-00862-z.

REFERENCES

1. 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.

2. Clinical recommendations Chronic lymphocytic leukemia / lymphoma from small lymphocytes Coding according to the International Statistical Classification of Diseases and Health-related problems: C91.1 Age group: adults Developers of the clinical recommendation: I. V. Poddubnaya, E. N. Parovichnikova, A.D. Kaprin. URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/06/hronicheskij-limfocitarnyj-lejkoz.pdf>. (Accessed October 12, 2024). (In Russ.).

3. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. Clinical recommendations. *Journal of Modern Oncology*. 2020; 22 (3): 24-44. (In Russian) doi:10.26442/18151434.2020.3.200385

4. 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.

5. 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.

6. Byrd J. C., Woyach J. A., Furman R. R., Martin P., O'Brien S., Brown J. R., Stephens D. M., Barrientos J.C., Devereux S., Hillmen P., Pagel J.M., Hamdy A., Izumi R., Patel P., Wang M. H., Jain N., Wierda W. G. Acabrutinib in treatment-naive chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2021 Jun 17;137(24):3327-3338. doi:10.1182/blood.2020009617.

7. Kaprin A. D., Starinsky V. V., Shakhzadova A. O. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). URL: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2020_Электр.pdf. (Accessed October 12, 2014). (In Russ.).

8. Schaum N., Lehallier B., Hahn O., Pálovics R., Hosseinzadeh S., Lee S. E., Sit R., Lee D. P., Losada P. M., Zardeneta M. E., Fehlmann T., Webber J. T., McGeever A., Calcuttawala K., Zhang H., Berdnik D., Mathur V., Tan W., Zee A., Tan M; Tabula Muris Consortium; Pisco A. O., Karkanas J., Neff N. F., Keller A., Darmanis S., Quake S. R., Wyss-Coray T. Ageing hallmarks exhibit organ-specific temporal signatures. *Nature*. 2020;583(7817):596-602. doi:10.1038/s41586-020-2499-y.

9. Ho T. T., Warr M. R., Adelman E. R., Lansinger O. M., Flach J., Verovskaya E. V., Figueroa M. E., Passequé E. Autophagy maintains the metabolism and function of young and old stem cells. *Nature*. 2017;543(7644):205-210. doi:10.1038/nature21388.

10. Dong S., Wang Q., Kao Y. R., Diaz A., Tasset I., Kaushik S., Thiruthuvanathan V., Zintiridou A., Nieves E., Dzieciatkowska M., Reisz J. A., Gavathiotis E., D'Alessandro A., Will B., Cuervo A. M. Chaperone-mediated autophagy sustains haematopoietic stem-cell function. *Nature*. 2021;591(7848):117-123. doi:10.1038/s41586-020-03129-z.
11. Grigoryan A., Pospiech J., Krämer S., Lipka D., Liehr T., Geiger H., Kimura H., Mulaw M. A., Florian M. C. Attrition of X Chromosome Inactivation in Aged Hematopoietic Stem Cells. *Stem Cell Reports*. 2021;16(4):708-716. doi:10.1016/j.stemcr.
12. Matteini F., Mulaw M. A., Florian M. C. Aging of the Hematopoietic Stem Cell Niche: New Tools to Answer an Old Question. *Front Immunol*. 2021;12:738204. doi:10.3389/fimmu.2021.738204.
13. Shen B., Tasdogan A., Ubellacker J. M., Zhang J., Nosyreva E. D., Du L., Murphy M. M., Hu S., Yi Y., Kara N., Liu X., Guela S., Jia Y., Ramesh V., Embree C., Mitchell E. C., Zhao Y. C., Ju L. A., Hu Z., Crane G. M., Zhao Z., Syeda R., Morrison S. J. A mechanosensitive peri-arteriolar niche for osteogenesis and lymphopoiesis. *Nature*. 2021;591(7850):438-444. doi:10.1038/s41586-021-03298-5.
14. Itokawa N., Oshima M., Koide S., Takayama N., Kuribayashi W., Nakajima-Takagi Y., Aoyama K., Yamazaki S., Yamaguchi K., Furukawa Y., Eto K., Iwama A. Epigenetic traits inscribed in chromatin accessibility in aged hematopoietic stem cells. *Nat Commun*. 2022;13(1):2691. doi:10.1038/s41467-022-30440-2.
15. Xinyi Y., Vladimirovich R. I., Beeraka N. M., Satyavathi A., Kamble D., Nikolenko V. N., Lakshmi A. N., Basappa B., Reddy Y. P., Fan R., Liu J. Emerging insights into epigenetics and hematopoietic stem cell trafficking in age-related hematological malignancies. *Stem Cell Res Ther*. 2024;15(1):401. doi:10.1186/s13287-024-04008-4.
16. Gibson C. J., Steensma D. P. New Insights from Studies of Clonal Hematopoiesis. *Clin Cancer Res*. 2018;24(19):4633-4642. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-3044.
17. Jaiswal S., Natarajan P., Silver A. J., Gibson C. J., Bick A. G., Shvartz E., McConkey M., Gupta N., Gabriel S., Ardissino D., Baber U., Mehran R., Fuster V., Danesh J., Frossard P., Saleheen D., Melander O., Sukhova G. K., Neuberg D., Libby P., Kathiresan S., Ebert B. L. Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(2):111-121. doi:10.1056/NEJMoa1701719.
18. Chen S., Liu Y. p53 involvement in clonal hematopoiesis of indeterminate potential. *Curr Opin Hematol*. 2019 Jul;26(4):235-240. doi:
19. Barajas S., Cai W., Liu Y. Role of p53 in regulation of hematopoiesis in health and disease. *Curr Opin Hematol*. 2022;29(4):194-200. doi:10.1097/MOH.0000000000000715
20. Chen S., Wang Q., Yu H., Capitano M. L., Vemula S., Nabinger S. C., Gao R., Yao C., Kobayashi M., Geng Z., Fahey A., Henley D., Liu S. Z., Barajas S., Cai W., Wolf E. R., Ramdas B., Cai Z., Gao H., Luo N., Sun Y., Wong T. N., Link D. C., Liu Y., Boswell H. S., Mayo L. D., Huang G., Kapur R., Yoder M. C., Broxmeyer H. E., Gao Z., Liu Y. Mutant p53 drives clonal hematopoiesis through modulating epigenetic pathway. *Nat Commun*. 2019 Dec 11;10(1):5649. doi: 10.1038/s41467-019-13542-2. Erratum in: *Nat Commun*. 2020;11(1):3856. doi:10.1038/s41467-020-17555-0.
21. el Rouby S., Thomas A., Costin D., Rosenberg C. R., Potmesil M., Silber R., Newcomb E. W. p53 gene mutation in B-cell chronic lymphocytic leukemia is associated with drug resistance and is independent of MDR1/MDR3 gene expression. *Blood*. 1993;82(11):3452-9.
22. Abar L., Sobiecki J. G., Cariolou M., Nanu N., Vieira A. R., Stevens C., Aune D., Greenwood D. C., Chan D. S. M., Norat T. Body size and obesity during adulthood, and risk of lympho-haematopoietic cancers: an update of the WCRF-AICR systematic review of published prospective studies. *Ann Oncol*. 2019;30(4):528-541. doi:10.1093/annonc/mdz045
23. Watts E. L., Moore S. C., Gunter M. J., Chatterjee N. Adiposity and cancer: meta-analysis, mechanisms, and future perspectives. 2024 Feb 18:2024.02.16.24302944. doi:10.1101/2024.02.16.24302944.
24. Pasupuleti S. K., Kapur R. The impact of obesity-induced inflammation on clonal hematopoiesis. *Curr Opin Hematol*. 2024;31(4):193-198. doi:10.1097/MOH.0000000000000819.
25. Fischer K., Hallek M. Optimizing frontline therapy of CLL based on clinical and biological factors. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):338-345. doi:10.1182/asheducation-2017.1.338.
26. Obukhova T. N., Kislova M. I., Nikitin E. A., Kislitsyna M. A., Biderman B. V., Tagirova M. K., Sudarikov A. B., Ptushkin V. V., Savchenko V. G. Structure and prognostic significance of 13q14 deletion in chronic lymphocytic leukemia. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya)*. 2022;67(1):75-89 (in Russ.). doi:10.35754/0234-5730-2022-67-1-75-89
27. Miroljubova Yu. V., Stadnik E. A., Strugov V. V., Andreeva T. O., Nikulina T. S., Virts Yu. V., Butylin P. A., Rummyantsev A. G., Zaritskey A. Y. Minimal Residual Disease and IGHV-Genes Mutational Status as the Main Predictors of Response

to Bendamustine-Rituximab Therapy in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clinical oncohematology*. 2018;11(2):167–74. (in Russ.). doi:10.21320/2500-2139-2018-11-2-167-174

28. Baratè C., Sanna A., Benedetti E., Bocchia M., Capochiani E., Danesi R., Moretti S., Occhini U., Santini S., Galimberti S., Gozzetti A. Real-life diagnostic and therapeutic approach to CLL: a 2022

update from an expert panel in Tuscany. *Clin Exp Med*. 2023;23(8):4251-4264. doi:10.1007/s10238-023-01244-5.

29. Perini G. F., Feres C. C. P., Teixeira L. L. C., Hamerschlak N. BCL-2 Inhibition as Treatment for Chronic Lymphocytic Leukemia. *Curr Treat Options Oncol*. 2021;22(8):66. doi:10.1007/s11864-021-00862-z.

Подписано в печать: 24.10.2024 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