

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

2025, том 15, № 2

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 «Уильям Гарвей (англ. William Harvey; 1578-1657) — английский врач, прославившийся открытием системы кровообращения». Труд Гарвея «Анатомическое исследование о движении сердца и крови у животных» (Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus) опубликован в 1628 году во Франкфурте. В нём он впервые сформулировал теорию кровообращения, которая представляет замкнутый цикл движения крови через артерии, капилляры и вены, и привёл экспериментальные доказательства в её пользу.

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, медико-социальная реабилитация (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).

Печатается по решению Научно-технического совета ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»,
протокол № 3 от 15.04.2025 г.

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», 2025

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Алиев К. А., Олексенко В. В., Зяблицкая Е. Ю., Сорокина Л. Е. МЕХАНИЗМЫ ОПУХОЛЕВОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКРООКРУЖЕНИЯ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	5
Aliev K. A., Oleksenko V. V., Zyablitskaya E. Yu., Sorokina L. E. MECHANISMS OF TUMOR RESISTANCE IN THE MICROENVIRONMENT OF LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER.....	6
Бутолин Е. Г., Вольхина И. В., Исупова Е. А. ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА СИАЛОГЛИКОКОНЬЮГАТОВ СТЕНКИ ТОНКОЙ КИШКИ КРЫС С АЛЛОКСАНОВЫМ ДИАБЕТОМ ПРИ КОРРЕКЦИИ ТОКОФЕРОЛОМ	16
Butolin E. G., Volkhina I. V., Isupova E. A. FEATURES OF METABOLISM OF SIALOGLYCOCONJUGATES OF THE SMALL INTESTINAL WALL OF RATS WITH ALLOXAN DIABETES WHEN CORRECTED WITH TOCOPHEROL.....	16
Дудченко Л. Ш., Белоглазов В. А., Кумельский Е. Д., Яцков И. А., Корзинина А. В. ЭФФЕКТИВНОСТЬ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ В УСЛОВИЯХ ЮЖНОГО БЕРЕГА КРЫМА.....	24
Dudchenko L. Sh., Beloglazov V. A., Kumelsky E. D., Yatskov I. A., Korzinina A. V. THE EFFECTIVENESS OF SANATORIUM TREATMENT OF PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AFTER COVID-19 IN THE CONDITIONS OF THE SOUTHERN COAST OF CRIMEA.....	24
Коновалова А. А., Цепелев В. Л. НЕЙРОННАЯ СЕТЬ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ТЕРМИЧЕСКИМИ ОЖОГАМИ КОЖИ	32
Konovalova A. A., Tsepelev V. L. NEURAL NETWORK FOR FORECASTING ACUTE KIDNEY INJURY IN PATIENTS WITH THERMAL SKIN BURNS	32
Оганесян Д. Х., Кабисов О. Т., Брин В. Б., Тебиева Д. М. ИЗУЧЕНИЕ СИСТЕМНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ СУРЬМОЙ НА ФОНЕ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИИ. ПРОФИЛАКТИКА МЕЛАТОНИНОМ	40
Oganesyan D. Kh., Kabisov O. T., Brin V. B., Tebieva D. M. STUDY OF SYSTEMIC HEMODYNAMIC PARAMETERS IN ANTIMONY INTOXICATION AGAINST THE BACKGROUND OF HYPERCALCEMIA UNDER THE CONDITIONS OF MELATONIN ADMINISTRATION	40
Писарев А. А., Люлько О. М., Шевандова А. А., Кочетова А. А. ДАННЫЕ СТРУКТУРЫ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ХИМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В 2022-2023 ГГ. В РЕСПУБЛИКЕ КРЫМ.....	46
Pisarev A. A., Luylo O. M., Shevandova A. A., Kochetova A. A. STRUCTURE DATA OF ACUTE CHEMICAL POISONINGS AT THE PREHOSPITAL STAGE OF PROVIDING MEDICAL CARE IN 2022-2023 IN THE REPUBLIC OF CRIMEA.....	46

Сеферов Б. Д., Голубинская Е. П., Кальфа М. А., Зяблицкая Е. Ю.

РОЛЬ ЭКСТРАЦЕЛЛЮЛЯРНОГО МАТРИКСА В ПРОЦЕССАХ АНГИОГЕНЕЗА ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОЙ
КАРЦИНОМЕ52

Seferov B. D., Golubinskaya E. P., Kalfa M. A. Zyablitskaya E. Yu.

EVALUATION OF EXTRACELLULAR MATRIX BIOMARKERS IN COLORECTAL CARCINOMA52

Харитонов О. В., Поздняков Д. И., Сigareва С. С., Исмаилова С. Ю.

ОЦЕНКА ЭНДОТЕЛИОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ НЕКОТОРЫХ ПРОТИВОВИРУСНЫХ СРЕДСТВ В
УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ61

Kharitonova O. V., Pozdnyakov D. I., Sigareva S. S., Ismailova S. Yu.

EVALUATION OF THE ENDOTHELIOPROTECTIVE EFFECT OF CERTAIN ANTIVIRAL AGENTS IN
CONDITIONS OF EXPERIMENTAL ENDOTHELIAL DYSFUNCTION61

Чеботарева Ю. Ю., Арндт И. Г., Котиева И. М., Петров Ю. А.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА66

Chebotareva Yu. Yu., Arndt I. G., Kotieva I. M., Petrov Yu. A.

EXPERIMENTAL MODELING OF FETAL GROWTH RETARDATION66

ОБЗОРЫ**REVIEWS****Иванцова Н. Л., Платонова П. А.**

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ГРУППЫ
ИНГИБИТОР НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2-ГО ТИПА.....72

Ivantsova N. L., Platonova P. A.

EVIDENCE BASE AND PROSPECTS OF APPLICATION IN CLINICAL PRACTICE OF THE TYPE 2
SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER INHIBITOR GROUP72

МЕХАНИЗМЫ ОПУХОЛЕВОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКРООКРУЖЕНИЯ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Алиев К. А.¹, Олексенко В. В.¹, Зяблицкая Е. Ю.¹, Сорокина Л. Е.^{1,2}

¹Ордена 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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, ул. Академика Опарина, 4, Москва, Россия

Для корреспонденции: Зяблицкая Евгения Юрьевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: evgu79@mail.ru

For correspondence: Evgeniia Yu. Ziablitskaya, MD, Leading Researcher at the Central Research Laboratory, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: evgu79@mail.ru

Information about authors:

Aliiev K. A., <https://orcid.org/0000-0003-3911-1245>

Oleksenko V. V., <https://orcid.org/0000-0001-7272-1876>

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

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

РЕЗЮМЕ

Целью данной работы стала оптимизация алгоритма ведения пациенток с местно-распространенным раком молочной железы с учетом проблемы формирования терапевтической химиорезистентности. Материал и методы. На первом этапе в исследование включено 187 пациенток с верифицированным диагнозом первичный местно-распространенный рак молочной железы (T_3N_2 , T_4N_{0-3}). В режиме неoadъювантной химиотерапии всем пациентам проведено лечение по схеме AC (доксорубин 60 мг внутривенно, циклофосфамид 600 мг/м² внутривенно), с учетом иммуногистохимического подтипа: а) пациентки с люминальным вариантом дополнительно получали паклитаксел 175 мг/м² внутривенно суммарно до 4 курсов, либо паклитаксел 80 мг/м² внутривенно еженедельно 12 введений; б) пациентки с трижды негативным раком получали паклитаксел 175 мг/м² внутривенно суммарно до 4 курсов, либо паклитаксел 80 мг/м² в комбинации карбоплатином AUC2 внутривенно еженедельно 12 введений. Эффективность лечения оценивали, вычисляя частоту общего объективного ответа (OR) и полного патоморфологического регресса опухоли (pCR). На втором этапе, исходя из полученных результатов, пациентки с люминальным и трижды негативным раком молочной железы разделены на группы с полным терапевтическим ответом (n=10) и резистентным течением (n=10). Контрольную группу составили пациентки с фибroadеномой (n=10). С целью изучения особенностей и механизмов формирования терапевтической резистентности у пациенток с различными гистологическими подтипами рака была проведена оценка экспрессии иммунологических маркеров CD4, CD8, CD20, CD68 и маркеров ангиогенеза HIFa, VEGF, ANG2 в ткани молочной железы методом иммуногистохимии. Результаты. В случае люминального, Her2/неу-негативного, а также трижды негативного подтипов показано, что еженедельное введение таксанов в монорежиме, либо в комбинации с препаратами платины (после терапии антрациклинами) статистически значимо не улучшает показатели частичного объективного ответа и степень лечебного патоморфоза опухоли. В ткани опухоли пациенток с лекарственной резистентностью отмечено увеличение числа CD68+-клеток по сравнению с тканью опухоли пациенток с полным ответом на проводимую терапию (p<0,001) и контрольной (p=0,045) группы; а также снижение числа цитотоксических CD8+-клеток в отношении пациенток с нерезистентным течением рака (p=0,032) и контролем (p=0,001). При оценке экспрессии маркеров ангиогенеза в ткани опухоли пациенток с отсутствием ответа на терапию зафиксировано повышение количества HIF-1a-положительно окрашенных клеток в сравнении образцами тканей группы пациенток контроля (p=0,004); повышение степени экспрессии VEGF по сравнению с группой нерезистентного течения рака (p=0,021) и контрольной группой (p<0,001); а также некоторое усиление степени экспрессии ANG2 по сравнению с группой контроля (p=0,05). Данные маркеры являются точками приложения таргетной терапии и иммунотерапии. Заключение. Таким образом, знания о молекулярных основах резистентности опухолей молочной железы к неoadъювантной химиотерапии позволяют оптимизировать алгоритм ведения пациенток, повысить качество медицинской помощи, улучшить результаты лечения.

Ключевые слова: рак молочной железы, неoadъювантная химиотерапия, лекарственная устойчивость, микроокружение опухоли, иммуногистохимия.

MECHANISMS OF TUMOR RESISTANCE IN THE MICROENVIRONMENT OF LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER

Aliiev K. A.¹, Oleksenko V. V.¹, Zyablitskaya E. Yu.¹, Sorokina L. E.^{1,2}¹Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia²Academician Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

SUMMARY

The aim of this work was to optimize the algorithm for managing patients with locally advanced breast cancer, taking into account the problem of developing therapeutic chemoresistance. Material and methods. The first stage included 187 patients with a verified diagnosis of primary locally advanced breast cancer (T_3N_2 , T_4N_{0-3}). In the neoadjuvant chemotherapy regimen, all patients were treated according to the AC regimen (doxorubicin 60 mg, cyclophosphamide 600 mg/m² i), taking into account the immunohistochemical subtype: a) patients with the luminal variant additionally received paclitaxel 175 mg/m² for a total of up to 4 courses, or paclitaxel 80 mg/m² weekly for 12 administrations; b) patients with triple-negative cancer received paclitaxel 175 mg/m² for a total of up to 4 courses, or paclitaxel 80 mg/m² in combination with carboplatin AUC2 weekly for 12 administrations. The effectiveness of treatment was assessed by calculating the frequency of the overall objective response (OR) and complete pathomorphological tumor regression (pCR). At the second stage, based on the obtained results, patients with luminal and triple-negative breast cancer were divided into groups with a complete therapeutic response (n=10) and resistant course (n=10). The control group consisted of patients with fibroadenoma (n=10). In order to study the characteristics and mechanisms of formation of therapeutic resistance in patients with different histological subtypes of cancer, an assessment of the expression of immunological markers CD4, CD8, CD20, CD68 and angiogenesis markers HIF-1 α , VEGF, ANG2 in breast tissue was carried out using immunohistochemistry. Results. In the case of luminal, Her2/neu-negative, and triple-negative subtypes, it was shown that weekly administration of taxanes in mono regiment either in combination with platinum drugs (after anthracycline therapy) does not statistically significantly improve the rates of partial objective response and the degree of therapeutic pathomorphosis of the tumor. In the tumor tissue of drug-resistant patients, an increase in the number of CD68+cells was noted compared to the tumor tissue of patients with a complete response to therapy (p<0,001) and the control group (p=0,045); as well as a decrease in the number of cytotoxic CD8+cells in relation to patients with non-resistant cancer (p=0,032) and the control (p=0,001). When assessing the expression of angiogenesis markers in the tumor tissue of patients with no response to therapy, an increase in the number of HIF-1 α -positively stained cells was recorded compared to tissue samples from the control group of patients (p=0,004); an increase in the degree of VEGF expression compared to the group with non-resistant cancer (p=0,021) and the control group (p<0,001); as well as a slight increase in the degree of ANG2 expression compared to the control group (p=0,05). These markers are points of application of targeted therapy and immunotherapy. Conclusion. Thus, knowledge about the molecular basis of breast tumor resistance to neoadjuvant chemotherapy allows us to optimize the algorithm for managing patients, improve the quality of medical care, and improve treatment outcomes.

Key words: breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, drug resistance, tumor microenvironment, immunohistochemistry.

В настоящее время рак молочной железы (РМЖ) является онкопатологией с чрезвычайно высокой заболеваемостью у женщин, а смертность от РМЖ занимает первое место среди всех опухолей у женщин. РМЖ занимает лидирующее место среди женских злокачественных новообразований (ЗНО), следовательно, улучшение показателей диагностики и лечения РМЖ становится проблемой глобального значения [1].

Неоадьювантная химиотерапия (НХТ) относится к системной химиотерапии перед применением локальных методов лечения (хирургический метод или лучевая терапия). Если ранее НХТ проводили в основном для пациенток с местнораспространенным или метастатическим РМЖ, то в последние годы значительно расширились показания для проведения этого вида лечения и для начальных стадий. Цель НХТ — трансформировать неоперабельный РМЖ в операбельный, системное действие на метастатический процесс, деэскалация хирургического метода путем увели-

чения доли органосохранных операций, уменьшения объема лимфаденэктомии и улучшение общей и безрецидивной выживаемости [2].

В настоящее время нет единого стандарта в выборе режима НХТ РМЖ. Современные схемы НХТ являются персонализированными, зависят от молекулярно-биологического подтипа опухоли и ряда иных опухолевых предикторов. Как правило, применяют химиотерапевтические препараты антрациклины (доксорубин и эпирубин) в сочетании с такими препаратами, как циклофосфамид, эпирубин и фторурацил. Появление таксанов и их широкий спектр противоопухолевой активности в отношении распространенного РМЖ повышает эффективность НХТ [3].

Несмотря на то, что эффективность НХТ подтверждена результатами многих клинических исследований, в ряде случаев эффективность НХТ у больных РМЖ может существенно различаться, что обусловлено развитием лекарственной устойчивости опухоли [4]. В настоящее время, лекар-

ственная устойчивость к НХТ является одной из наиболее сложных проблем в терапии РМЖ в связи с множественностью и многообразием механизмов, определяющих резистентность опухолевых клеток к существующим схемам лечения.

Резистентность связана с биологическими свойствами опухоли и организма: работой систем детоксикации и репарации ДНК, инверсией программ апоптотической гибели и дополнительной активацией сигнальных путей пролиферации, изменением проницаемости мембраны для лекарств, влиянием микроокружения опухоли [5-10].

Опухолевое микроокружение (TME) это микросреда, включающая клетки стромы, в том числе сосудов и гематогенные иммунные клетки, мигрировавшие из кровеносного русла. За счет вырабатываемых цитокиновых молекул и рецепторов к ним они тесно взаимодействуют с опухолью, способствуют либо препятствуют опухолевой прогрессии [11, 12].

Целью данного исследования является оптимизация алгоритма ведения пациенток с местно-распространенным РМЖ с учетом проблемы формирования терапевтической химиорезистентности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено наблюдательное когортное проспективно-ретроспективное исследование на базе ГБУЗ РК «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер им. В. М. Ефетова» в период с 2020 по 2024 гг.

Проведение работы одобрено этическим комитетом при ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского». Исследование выполнено в соответствии с Протоколом Хельсинской декларации по правам человека (1964 г.). Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие.

На первом этапе включено 187 пациенток с верифицированным диагнозом первичный местно-распространенный РМЖ.

Для оценки эффективности различных схем НХТ разделили пациенток на группы в зависимости от рецепторных свойств опухолевой ткани к эстрогенам и прогестерону (ER, PR) и митотической активности клеток опухоли: выделили тройной негативный (n=57) и люминальный В (n=130) подтипы опухоли.

В режиме НХТ всем пациенткам провели лечение по схеме АС (доксорубицин 60 мг внутривенно (в/в), циклофосфамид 600 мг/м² в/в), с учетом молекулярно-биологического подтипа:

а) пациентки с люминальным вариантом РМЖ дополнительно получали паклитаксел 175 мг/м²

в/в суммарно до 4 курсов, либо паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно 12 введений);

б) пациентки с трижды негативным РМЖ получали паклитаксел 175 мг/м² в/в суммарно до 4 курсов, либо паклитаксел 80 мг/м² в комбинации карбоплатином АUC2 в/в еженедельно 12 введений).

После смены режима НПХ, или прогрессии злокачественного процесса, проводили промежуточную оценку терапевтического эффекта, включающую инструментальные методы исследования. Анализ результатов НХТ осуществляли после завершения всех этапов, вычисляли частоту общего объективного ответа (OR), полного патоморфологического регресса опухоли (pCR). Размер опухолевого очага определяли на основании данных клинического осмотра и показателей лучевой диагностики, сопоставляя их на этапе до и после проведения НХТ.

На втором этапе работы, исходя из полученных результатов, выделили группы пациенток с люминальным и трижды негативным РМЖ с полным терапевтическим ответом на НХТ (n=10) и резистентным к НХТ течением (n=10). Контрольную группу составили пациентки с фибroadеномой (n = 10).

С целью изучения особенностей и механизмов формирования терапевтической резистентности у пациенток с различными гистологическими подтипами РМЖ провели оценку экспрессии иммунологических маркеров (CD4, CD8, CD20, CD68) и ангиогенеза (HIF-1 α , VEGF, ANGPT2) в ткани молочной железы методом иммуногистохимии (ИГХ).

Вырезку, фиксацию, пропитывание парафином, нарезку и обзорную окраску проводили по стандартной методике с использованием автоматического комплекса (Leica, Германия), аналитический этап – на ИГХ-стейнере Bond-maX и микроскопе DM2000 (Plan 10, 20, 40x) с камерой DFC295 того же производителя. Протокол включал депарафинизацию, высокотемпературную демаскировку эпитопа, блокировку эндогенной пероксидазы, инкубацию с первичным антителом, визуализацию метки диаминобензидином и окраску ядер. Использовали систему визуализации на основе полимера Novolink Polymer Detection System (Leica Biosystems, Великобритания), концентрированные моно- и поликлональные антитела с кроссреактивностью к ткани человека производства Leica (CD20, clone L26; CD4, clone 4B12), Elabscience (CD8, clone YN00246m), Abcam (CD68, clone 125212; Angp2, clone 8452), Epitomics (HIF1 α , clone EP118) и Thermo Scientific (VEGF, clone RB-9031-P1) в разведениях и протоколах, рекомендованных производителем.

Статистическая обработка результатов выполнена при помощи программного обеспечения Statistica 12.0. Для оценки распределения использовали критерий Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения данных использовали параметрический t-критерий Стьюдента. Если распределение отличалось от нормального, применяли критерий Манна-Уитни. Различия признаны значимыми при $p < 0,05$. Связь между

переменными оценивали методом ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-морфологическая характеристика 187 пациенток с верифицированным диагнозом первичный местно-распространённый РМЖ, включенных на первом этапе исследования представлена в табл. 1.

Таблица 1. Стратификация групп пациенток в зависимости от молекулярно-биологического подтипа опухоли, абс (%).

Table 1. Stratification of patient groups depending on the molecular biological subtype of the tumor, abs (%).

Стадия РМЖ	Тройной негативный, her2/neu негативный, (n=57)	Люминальный В, (n=130)
T ₃ N ₂	10 (17,6%)	36 (27,7%)
T ₄ N ₀	6 (10,5%)	12 (9,2%)
T ₄ N ₁	27 (47,4%)	60 (46,2%)
T ₄ N ₂	8 (14,0%)	13 (10%)
T ₄ N ₃	6 (10,5%)	9 (6,9%)

В ходе изучения эффективности различных схем НХТ у пациенток различными подтипами РМЖ были получены следующие результаты. Как в случае люминального, Her2/neu-негативного, так и в случае трижды негативного РМЖ показано, что еженедельное введение таксанов в монорежиме, либо в комбинации с препаратами платины (после терапии антрациклинами) статистически значимо не улучшает показатели частичного объективного ответа и степень лечебного патоморфоза опухоли. Об-

ращает на себя внимание, что в группе люминального, Her2/neu-негативного РМЖ частота резистентного течения на фоне проводимой терапии таксанами (паклитаксел 175 мг/м² 1 раз в 21 день), выше по сравнению с антрациклинами ($p=0,0053$). В группе трижды негативного РМЖ лекарственная резистентность на фоне проводимой терапии таксанами (паклитаксел 175 мг/м² 1 раз в 21 день до 4-х курсов) также достоверно выше, по сравнению с антрациклинами ($p=0,02$) (табл. 2).

Таблица 2. Регресс опухоли после проведенных курсов НХТ.

Table 2. Tumor regression after courses of NCT.

Подтип опухоли	Режим НПХ	Частота объективного ответа			
		стабилизация	частичный регресс	полный регресс	прогрессия
Люминальный В, her2/neu негативный, n=130	АС, n=130	31 (23,9%)	91 (70%)	-	8 (6,1%)
	Паклитаксел 175 мг/м ² 1 раз в 21 день до 4х курсов, n=96	5 (5,2%)	52 (54,2%)	21 (21,9%)	18 (18,7%)
	Паклитаксел 80 мг/м ² до 12 введений еженедельно, n=34	2 (5,9%)	20 (58,8%)	7 (20,6%)	5 (14,7%)
Трижды негативный подтип, n=57	АС, n=57	8 (14,0%)	44(77,2%)	-	5 (8,8%)
	Паклитаксел 175 мг/м ² 1 раз/ 21 день до 4х курсов, n=42, абс (%)	5 (11,9%)	20 (47,6%)	5 (11,9%)	12 (28,6%)
	Паклитаксел 80 мг/м ² в/в + карбоплатин АUC2 в/в до 12 введ. еженедельно, n=15	1 (6,7%)	8 (53,3%)	2 (13,3%)	4 (26,7%)

Последующее фенотипирование иммунных клеток в группах пациентов с фибroadеномой, а также с резистентным и нерезистентным течением РМЖ позволило отметить следующие особенности (рис. 2). В ткани опухоли пациенток с лекарственной резистентностью отмечено значимое увеличение числа CD68+клеток по сравнению с тканью опухоли пациенток с полным ответом на проводимую терапию ($p < 0,001$) и контрольной ($p = 0,045$) группой; тенденция к повышению числа CD4+клеток по сравнению с группой контроля ($p = 0,05$); снижение чис-

ла цитотоксических CD8+клеток в отношении пациенток с нерезистентным течением РМЖ ($p = 0,032$) и контролем ($p = 0,001$); а также достоверное снижение числа CD20+клеток по отношению к группе с полным терапевтическим ответом ($p = 0,002$) и контрольной ($p < 0,001$) группой. В группе с нерезистентным течением РМЖ по сравнению с группой контроля обращает на себя внимание достоверное повышение уровня CD68+клеток ($p = 0,036$), уменьшение CD8+-цитотоксических ($p = 0,02$) и CD20+клеток ($p = 0,001$).

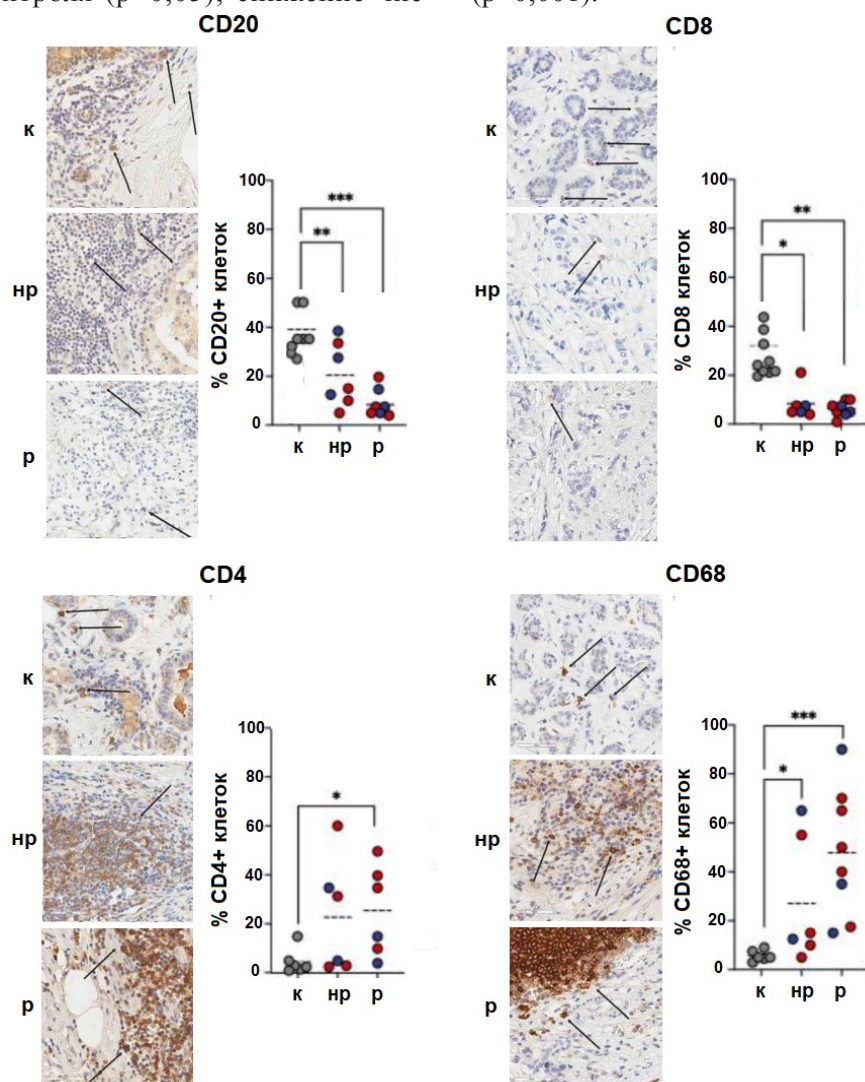


Рис. 1. Экспрессия дифференцировочных маркеров иммунцитов в группах пациенток контрольной группы (к), с нерезистентным течением РМЖ (нр) и резистентным течением РМЖ (р).

Примечание: Стрелками указаны положительно окрашенные клетки. Серые круги соответствуют контрольной группе, синие круги – пациентки с люминальным, Her2/neu-негативным РМЖ и красные круги – пациенты с трижды негативным РМЖ. * - $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Fig.1. Expression of immune cell differentiation markers in the groups of patients in the control group (c), non-resistant breast cancer (nr) and resistant breast cancer (r).

Note: Arrows indicate positively stained cells. Gray circles correspond to the control group, blue circles – patients with luminal, Her2/neu-negative breast cancer and red circles – patients with triple-negative breast cancer. * - $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Сравнительная оценка экспрессии факторов ангиогенеза представлена на рис. 3. В ткани опухоли пациенток с отсутствием ответа на терапию зафиксировано достоверное повышение количества HIF-1 α -положительно окрашенных клеток в сравнении образцами тканей группы пациенток контроля ($p=0,004$); повышение степени экспрессии VEGF по сравнению с груп-

пой нерезистентного течения РМЖ ($p=0,021$) и контрольной группой ($p<0,001$); а также некоторое усиление степени экспрессированности ANG2 ($p=0,05$) по сравнению с группой контроля. В группе пациенток с полным ответом на НХТ обращает установлено повышение экспрессии HIF-1 α ($p=0,025$), VEGF ($p=0,013$), ANG2 ($p=0,001$).

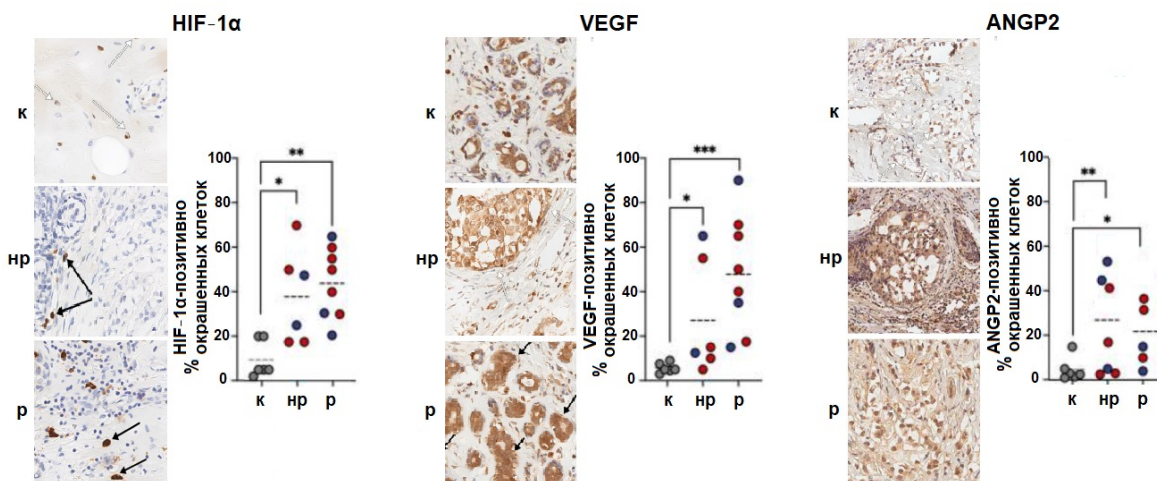


Рис.2. Экспрессия маркеров ангиогенеза в группах пациенток контрольной группы (к), нерезистентным течением РМЖ (нр) и резистентным течением РМЖ (р).

Примечание: Стрелками указаны положительно окрашенные клетки. Серые круги соответствуют контрольной группе, синие круги – пациентки с люминальным, Her2/neu-негативным РМЖ и красные круги – пациенты с трижды негативным РМЖ. * - $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Fig. 2. Expression of angiogenesis markers in the groups of patients of the control group (c), non-resistant breast cancer (nr) and resistant breast cancer (r).

Note: Arrows indicate positively stained cells. Gray circles correspond to the control group, blue circles – patients with luminal, Her2/neu-negative breast cancer and red circles – patients with triple-negative breast cancer. * - $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

Проведение корреляционного анализа в группе резистентного течения РМЖ позволило обнаружить значимые корреляционные связи между изучаемыми маркерами. Так, отрицательная корреляция отмечена между количеством CD8+-клеток в ткани опухоли РМЖ и экспрессией HIF ($r=-0,817$, $p=0,002$). Аналогичная ассоциация выявлена для CD8+-клеток и VEGF ($r=-0,620$, $p=0,045$). Положительные корреляционные взаимосвязи выявлены между количеством CD68+-клеток и уровнем HIF ($r=0,851$, $p<0,001$). Аналогичная ассоциация выявлена для CD68+-клеток и VEGF ($r=0,762$, $p=0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день не вызывает сомнения факт целесообразности использования НХТ при РМЖ, однако существующая проблема развития резистентности опухоли к препаратам значитель-

но снижает ожидаемый эффект и является одной из основных причин неудач при лечении [4].

Проведенная нами оценка различных схем НХТ при люминальном, Her2/neu негативном и трижды негативном подтипах РМЖ продемонстрировала отсутствие положительной динамики в отношении показателей частичного объективного ответа и степень лечебного патоморфоза опухоли. Данные результаты указывают на отсутствие универсального режим НХТ и подчеркивают необходимость учета молекулярно-биологических особенностей опухоли при выборе лечения пациенток с РМЖ.

За последние десятилетия механизмы химиорезистентности ЗНО были прецизионно проанализированы. Выявлен ряд механизмов, обеспечивающих устойчивость опухолевых клеток к проводимой комбинированной терапии. Общеизвестным является тот факт, что значительный

вклад в формирование терапевтической резистентности вносит ТМЕ [10].

Особое значение в составе ТМЕ закономерно отводится иммунцитам, которые являются эффекторами противоопухолевого иммунитета [13]. Проведенное в нашем исследовании фенотипирование иммунных клеток в образцах опухолевой ткани пациенток с различным терапевтическим ответом на НХТ позволило заключить, что один из механизмов формирования лекарственной устойчивости связан с локальной иммунной супрессией. Выявлено, что отсутствие ответа на НХТ сопряжено со смещением соотношения субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4+/CD8+) в сторону снижения цитотоксических CD8+ клеток.

CD8+ Т-клетки, как первичные эффекторы адаптивной иммунной системы, играют решающую роль в распознавании и уничтожении опухолевых клеток. Клетки CD8+, индуцируя апоптоз клеток-мишеней посредством высвобождения цитотоксинов (перфорин, гранзим В) и производя провоспалительные цитокины, такие как IFN- γ и TNF- α , являются важными маркерами эффективности противоопухолевого ответа [14]. Полученные нами данные указывают на прогностическую роль опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов в лечении РМЖ и согласуются с результатами работ, выполненных другими авторами. Так, у пациенток с трижды негативным РМЖ, выявили связь между полным ответом на НХТ и количеством опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов [15]. В ходе многофакторного анализа было выявлено, что инфильтрация опухоли молочной железы CD8+, CD4+ клетками связана с полным ответом на лечение [16]. Прогностическая значимость опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов была также подтверждена проспективно у больных РМЖ, включенных в исследование PREDICT, показавшее, что ответ на НХТ коррелирует с числом лимфоцитов в ТМЕ [17].

Наши результаты показали высокий уровень инфильтрации опухоли CD68+ макрофагами при резистентном течении РМЖ. Популяция макрофагов составляет значительную часть ТМЕ и играет регуляторную роль в инвазии и метастазировании РМЖ, иммуносупрессии и формировании лекарственной устойчивости к терапии [18]. В литературе есть противоречивые данные относительно прогностической ценности CD68+ макрофагов. Это несоответствие может быть связано с различными методологиями, используемыми для гистологической оценки интратуморальных макрофагов. Кроме того, будучи панмакрофагальным маркером, CD68 не может быть использован для определения принадлежности клеток к субпопуляциям. Между тем преобладание разных типов макрофагов в опухоли харак-

теризует различную успешность лекарственного лечения [19]. В нашем случае повышение количества CD68+ клеток в ткани опухоли было сопряжено с формированием терапевтической резистентности. Ранее было экспериментально продемонстрировано, что повышенное количество CD68+ клеток в ТМЕ ткани РМЖ, обработанных паклитаксолом, способствует формированию терапевтической устойчивости посредством секреции ферментов лизосом, катепсинов В и S-типа [20]. Некоторые исследования показали, что макрофаги могут ограничивать противоопухолевые эффекты химиотерапевтических препаратов, высвобождая протекторные факторы. Например, CD68+ клетки могут усиливать резистентность опухоли к НХТ, предоставляя сигналы «выживания» стволовым опухолевым клеткам [21].

В силу патологически быстрого роста клеток РМЖ и высокого уровня метаболизма, последние зачастую находятся в состоянии гипоксии. Гипоксия ТМЕ может вызвать лекарственную устойчивость опухоли, например биологические свойства стволовых опухолевых клеток зависят от гипоксии, поддерживаемой фактором HIF-1 α [22]. Мы также продемонстрировали тенденцию к росту экспрессии HIF-1 α в тканях пациенток с резистентным РМЖ. Ряд работ указывают, что сверхэкспрессия HIF-1 α связана с химиорезистентностью и высоким уровнем смертности пациенток с РМЖ [22, 23].

Изменение сосудистых факторов в нашей работе разнонаправленно: для VEGF характерно увеличение экспрессии в резистентных очагах, а ANG2 в большей степени экспрессируется в тканях пациенток с полным ответом на НХТ. Представленные данные соответствуют общеизвестным представлениям о биологии указанных маркеров. ANG2 считается антиангиогенным фактором, при участии которого сосуды подвергаются регрессии, а секреция VEGF обеспечивает неопластический ангиогенез [24]. Уровень циркулирующего VEGF во время НХТ у пациенток с РМЖ может меняться и зависит от резистентности опухоли [25].

Полученные в нашем исследовании корреляционные взаимосвязи позволяют охарактеризовать потенциальные механизмы формирования лекарственной устойчивости. Обратная корреляция уровня CD8+ и степени экспрессии HIF-1 α указывает на возможность истощения Т-клеток под действием гипоксии и ухода опухоли от иммунного надзора [26].

Также обращает на себя внимание отрицательная связь между количеством CD8+ клеток и уровнем экспрессии VEGF в группе с лекарственной устойчивостью к НХТ. Эти результаты

согласуются с работами, где отмечена корреляция терапевтической резистентности с повышенной экспрессией VEGF [27], оказывающей влияние на клетки CD8⁺ через подавление созревания антигенпрезентирующих клеток [28].

Прямая связь между количеством CD68⁺ клеток и степенью выраженности экспрессии HIF-1 α и VEGF указывает на вовлеченность популяции макрофагов в процессы стимуляции патологического ангиогенеза и создание гипок-

сического микроокружения вокруг опухолевых клеток [29].

Таким образом, механизм лекарственной резистентности РМЖ более сложен и представляет собой многофакторный и многоэтапный процесс. Накопление знаний о молекулярных основах терапевтической химиорезистентности РМЖ послужили основой оптимизации алгоритма ведения пациенток с местно-распространенными формами (рис. 3).

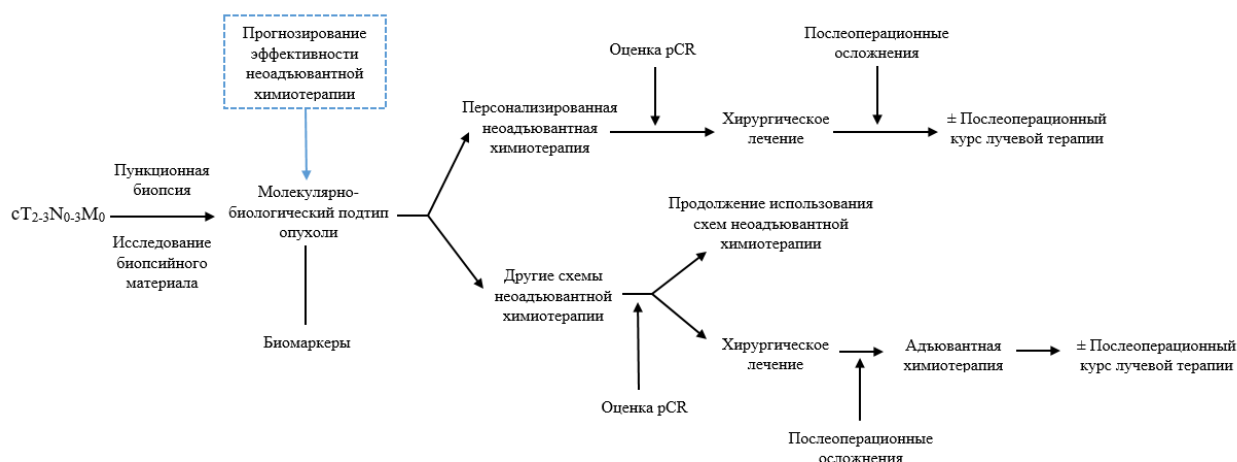


Рис. 3. Алгоритм ведения пациенток с РМЖ
Fig. 3. Algorithm for managing patients with breast cancer

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Успешное использование современных химиотерапевтических средств определяется возможностью детального исследования биологических свойств опухоли, включающей определение молекулярных подтипов опухоли в совокупности с комплексным фенотипированием опухолевого микроокружения. Прежде всего, это связано с высокой гетерогенностью ТМЕ, что может обуславливать формирование терапевтической резистентности и прогрессирование заболевания. Проведенное в данной работе многопараметрическое ИГХ-исследование позволило провести точное типирование опухоли и уточнить механизмы, обуславливающие развитие резистентности к НХТ, что необходимо для определения правильного прогноза и подбора оптимальной терапевтической стратегии. Знания о молекулярных основах резистентности опухолей молочной железы к неоадьювантной химиотерапии позволяют оптимизировать алгоритм ведения пациенток, повысить качество медицинской помощи, улучшить результаты лечения.

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.

Финансирование. Работа финансирована государственным заданием по науке Министерства высшего образования и науки Российской Федерации FZEG-2023-0009 «Изучение гетерогенности микроокружения опухоли как фактора ее агрессивности и резистентности к терапии».

Funding. The work was carried out with the financial support of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, state assignment FZEG-2023-0009 «Study of the heterogeneity of the tumor microenvironment as a factor in its aggressiveness and resistance to therapy».

ЛИТЕРАТУРА

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R. L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660.

2. Wang H., Mao X. Evaluation of the Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Drug Des. Devel. Ther.* 2020;14:2423-33. doi: 10.2147/dddt.s253961.
3. Shen G., Zhao F., Huo X., Ren D., Du F., Zheng F., Zhao J. Meta-Analysis of HER2-Enriched Subtype Predicting the Pathological Complete Response Within HER2-Positive Breast Cancer in Patients Who Received Neoadjuvant Treatment. *Front. Oncol.* 2021;11:632357. doi:10.3389/fonc.2021.632357.
4. Zhao Y., Schaafsma E., Cheng C. Gene signature-based prediction of triple-negative breast cancer patient response to Neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Med.* 2020;9:6281-6295. doi:10.1002/cam4.3284.
5. McDonnell A. M., Dang C. H. Basic review of the cytochrome p450 system. *J Adv Pract Oncol* 2013;4(4):263–8. doi:10.6004/jadpro.2013.4.4.7
6. Salehan M. R., Morse H. R. DNA damage repair and tolerance: a role in chemotherapeutic drug resistance. *Br J Biomed Sci* 2013;70(1):31-40. doi:10.1080/09674845.2013.11669927.
7. Wang Y., Wang X., Zhao H., Liang B., Du Q. Clusterin confers resistance to TNF- α -induced apoptosis in breast cancer cells through NF- κ B activation and Bcl-2 overexpression. *J. Chemother.* 2012;24:348-357. doi: 10.1179/1973947812Y.0000000049.
8. Shen D. W., Goldenberg S., Pastan I., Gottesman M. M. Decreased accumulation of [14 C] carboplatin in human cisplatin-resistant cells results from reduced energy-dependent uptake. *J Cell Physiol* 2000;183(1):108-16. doi: 10.1002/(SICI)1097-4652(200004)183:1<108::AID-JCP13>3.0.CO;2-4.
9. Davis N. M., Sokolosky M., Stadelman K. et al. Deregulation of the EGFR/PI3K/PTEN/Akt/mTORC1 pathway in breast cancer: possibilities for therapeutic intervention. *Oncotarget.* 2014;5(13):4603–50. doi: 10.18632/oncotarget.2209.
10. Salemme V., Centonze G., Avallè L., Natalini D., Piccolantonio A., Arina P., Morellato A., Ala U., Taverna D., Turco E., Defilippi P. The role of tumor microenvironment in drug resistance: emerging technologies to unravel breast cancer heterogeneity. *Front Oncol.* 2023;13:1170264. doi: 10.3389/fonc.2023.1170264.
11. Зяблицкая Е. Ю., Кубышкин А. В., Сорокина Л. Е., Серебрякова А. В., Алиев К. А., Максимова П. Е., Лазарев А. Э., Балакчина А. И., Головкин И. О. Клеточное микроокружение как объект таргетной терапии злокачественных новообразований. *Успехи молекулярной онкологии.* 2023;10(4):8-20. doi: -10.17650/2313-805X-2023-10-4-8-20.
12. Атаи А., Соловьева В. В., Ризванов А. А., Араб С. Ш. Микроокружение опухоли: ключевой фактор развития рака, инвазии и лекарственной устойчивости. *Ученые записки Казанского университета. Серия «Естественные науки»* 2020;162:507-28. doi: 10.26907/2542-064X.2020.4.507-528.
13. Moura T., Laranjeira P., Caramelo O., Gil A. M., Paiva A. Breast Cancer and Tumor Microenvironment: The Crucial Role of Immune Cells. *Current Oncology.* 2025;32(3):143. doi:10.3390/curroncol32030143.
14. Delves P. J., Martin S. J., Burton D. R., Roitt I. M. *Roitt's Essential Immunology*, 13th ed.; Wiley Blackwell: New York, USA; 2017.
15. Ono M., Tsuda H., Shimizu C., Yamamoto S., Shibata T., Yamamoto H., Hirata T., Yonemori K., Ando M., Tamura K., Katsumata N., Kinoshita T., Takiguchi Y., Tanzawa H., Fujiwara Y. Tumor-infiltrating lymphocytes are correlated with response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;132(3):793-805.
16. Seo A. N., Lee H. J., Kim E. J., Kim H. J., Jang M. H., Lee H. E., Kim Y. J., Kim J. H., Park S. Y. Tumour-infiltrating CD8+ lymphocytes as an independent predictive factor for pathological complete response to primary systemic therapy in breast cancer. *Br J Cancer.* 2013;109(10):2705-13. doi:10.1038/bjc.2013.634.
17. Oda N., Shimazu K., Naoi Y., Morimoto K., Shimomura A., Shimoda M., Kagara N., Maruyama N., Kim S. J., Noguchi S. Intratumoral regulatory T cells as an independent predictive factor for pathological complete response to neoadjuvant paclitaxel followed by 5-FU/epirubicin/cyclophosphamide in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;136(1):107-16. doi:10.1016/j.tranon.2018.12.005.
18. Zwager M. C., Bense R., Waaijer S., Qiu S.-Q., Timmer-Bosscha H., De Vries E. G. E., Schröder C. P., Van Der Vegt B. Assessing the Role of Tumour-Associated Macrophage Subsets in Breast Cancer Subtypes Using Digital Image Analysis. *Breast Cancer Res. Treat.* 2023;198:11-22. doi:10.1007/s10549-022-06859-y.
19. Qiu S. Q., Waaijer S. J. H., Zwager M. C., de Vries E. G. E., van der Vegt B., Schröder C. P. Tumor-associated macrophages in breast cancer: Innocent bystander or important player? *Cancer Treat Rev.* 2018;70:178-189. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.08.010.
20. Shree T., Olson O. C., Elie B. T., Kester J. C., Garfall A. L., Simpson K., Bell-McGuinn K. M., Zabor E. C., Brogi E., Joyce J. A. Macrophages and cathepsin proteases blunt chemotherapeutic response in breast cancer. *Genes Dev.* 2011;25(23):2465-79. doi:10.1101/gad.180331.111.

21. De Palma M., Lewis C.E. Macrophage Regulation of Tumor Responses to Anticancer Therapies. *Cancer Cell*. 2013;23(3):277-86. doi: 10.1016/j.ccr.2013.02.013.
22. Myszczyzyn A., Czarnecka A. M., Matak D., Szymanski L., Lian F., Kornakiewicz A., Bartnik E., Kukwa W., Kieda C., Szczylik C. The role of Hypoxia and cancer stem cells in Renal Cell Carcinom Pathogenesis. *Stem Cell Rev*. 2015;11:919–943. doi: 10.1007/s12015-015-9611-y.
23. de Heer E. C., Jalving M., Harris A. L. HIFs, angiogenesis, and metabolism: elusive enemies in breast cancer. *J Clin Invest*. 2020;130(10):5074-5087. doi:10.1172/JCI137552.
24. Danza K., Pilato B., Lacalamita R., Addati T., Giotto F., Bruno A., Paradiso A., Tommasi S. Angiogenetic axis angiopoietins/Tie2 and VEGF in familial breast cancer. *Eur J Hum Genet*. 2013;21(8):824-30. doi:10.1038/ejhg.2012.273.
25. Ng T., Phey X. Y., Yeo H. L., Shwe M., Gan Y. X., Ng R., Ho H. K., Chan A. Impact of Adjuvant Anthracycline-Based and Taxane-Based Chemotherapy on Plasma VEGF Levels and Cognitive Function in Breast Cancer Patients: A Longitudinal Study. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(5):e927-e937. doi:10.1016/j.clbc.2018.03.016.
26. Xie H., Xi X., Lei T., Liu H., Xia Z. CD8+ T cell exhaustion in the tumor microenvironment of breast cancer. *Front Immunol*. 2024;15:1507283. doi:10.3389/fimmu.2024.1507283.
27. Chen P. L., Roh W., Reuben A., Cooper Z. A., Spencer C. N., Prieto P. A., Miller J. P., Bassett R. L., Gopalakrishnan V., Wani K., De Macedo M. P., Austin-Breneman J. L., Jiang H., Chang Q., Reddy S.M., Chen W.S., Tetzlaff M. T., Broaddus R. J., Davies M. A., Gershenwald J. E., Haydu L., Lazar A. J., Patel S. P., Hwu P., Hwu W. J., Diab A., Glitza I. C., Woodman S. E., Vence L. M., Wistuba I. I., Amaria R. N., Kwong L. N., Prieto V., Davis R. E., Ma W., Overwijk W. W., Sharpe A. H., Hu J., Futreal P. A., Blando J., Sharma P., Allison J. P., Chin L., Wargo J. A. Analysis of Immune Signatures in Longitudinal Tumor Samples Yields Insight into Biomarkers of Response and Mechanisms of Resistance to Immune Checkpoint Blockade. *Cancer Discov*. 2016;6(8):827-37. doi:10.1158/2159-8290.CD-15-1545.
28. Thommen D. S., Schumacher T. N. T Cell Dysfunction in Cancer. *Cancer Cell*. 2018;33(4):547-562. doi:10.1016/j.ccell.2018.03.012.
29. Zhou J., Tang Z., Gao S., Li C., Feng Y., Zhou X. Tumor-Associated Macrophages: Recent Insights and Therapies. *Front Oncol*. 2020;10:188. doi: 10.3389/fonc.2020.00188.
30. Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660.
31. Wang H., Mao X. Evaluation of the Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Drug Des. Devel. Ther*. 2020;14:2423-33. doi: 10.2147/dddt.s253961.
32. Shen G., Zhao F., Huo X., Ren D., Du F., Zheng F., Zhao J. Meta-Analysis of HER2-Enriched Subtype Predicting the Pathological Complete Response Within HER2-Positive Breast Cancer in Patients Who Received Neoadjuvant Treatment. *Front. Oncol*. 2021;11:632357. doi:10.3389/fonc.2021.632357.
33. Zhao Y., Schaafsma E., Cheng C. Gene signature-based prediction of triple-negative breast cancer patient response to Neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Med*. 2020;9:6281–6295. doi: 10.1002/cam4.3284.
34. McDonnell A.M., Dang C. H. Basic review of the cytochrome p450 system. *J Adv Pract Oncol*. 2013;4(4):263-8. doi:10.6004/jadpro.2013.4.4.7.
35. Salehan M. R., Morse H. R. DNA damage repair and tolerance: a role in chemotherapeutic drug resistance. *Br J Biomed Sci*. 2013;70(1):31-40. doi:10.1080/09674845.2013.11669927.
36. Wang Y., Wang X., Zhao H., Liang B., Du Q. Clusterin confers resistance to TNF-alpha-induced apoptosis in breast cancer cells through NF-kappa B activation and Bcl-2 overexpression. *J. Chemother*. 2012;24:348-357. doi:10.1179/1973947812Y.0000000049.
37. Shen D. W., Goldenberg S., Pastan I., Gottesman M.M. Decreased accumulation of [14C] carboplatin in human cisplatin-resistant cells results from reduced energy-dependent uptake. *J Cell Physiol*. 2000;183(1):108-16. doi:10.1002/(SICI)1097-4652(200004)183:1<108::AID-JCP13>3.0.CO;2-4.
38. Davis N. M., Sokolosky M., Stadelman K. et al. Deregulation of the EGFR/PI3K/PTEN/Akt/mTORC1 pathway in breast cancer: possibilities for therapeutic intervention. *Oncotarget*. 2014;5(13):4603–50. doi: 10.18632/oncotarget.2209. doi: 10.3389/fonc.2023.1170264.
39. Salemme V., Centonze G., Avallè L., Natalini D., Piccolantonio A., Arina P., Morellato A., Ala U., Taverna D., Turco E., Defilippi P. The role of tumor microenvironment in drug resistance: emerging technologies to unravel breast cancer heterogeneity. *Front Oncol*. 2023;13:1170264. doi:10.3389/fonc.2023.1170264.
40. Zyablitskaya E. Yu., Kubyshkin A. V., Sorokina L. E., Serebryakova A. V., Aliev K. A., Maksimova P. E., Lazarev A. E., Balakchina A. I., Golovkin I. O. Cellular microenvironment

REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R. L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global

as an object of targeted therapy for malignant neoplasms. *Advances in Molecular Oncology*. 2023;10(4):8-20. (In Russ.). doi:10.17650/2313-805X-2023-10-4-8-20.

12. Ataei A., Solovyeva V. V., Rizvanov A. A., Arab S. Sh. Tumor microenvironment: a key contributor to cancer progression, invasion, and drug resistance. *Scientific notes of Kazan University. Series "Natural Sciences"* 2020;162:507-28. (In Russ.). doi:10.26907/2542-064X.2020.4.507-528.

13. Moura T., Laranjeira P., Caramelo O., Gil A. M., Paiva A. Breast Cancer and Tumor Microenvironment: The Crucial Role of Immune Cells. *Current Oncology*. 2025;32(3):143. doi:10.3390/curroncol32030143.

14. Delves P. J., Martin S. J., Burton D. R., Roitt I. M. *Roitt's Essential Immunology*, 13th ed.; Wiley Blackwell: New York, USA; 2017.

15. Ono M., Tsuda H., Shimizu C., Yamamoto S., Shibata T., Yamamoto H., Hirata T., Yonemori K., Ando M., Tamura K., Katsumata N., Kinoshita T., Takiguchi Y., Tanzawa H., Fujiwara Y. Tumor-infiltrating lymphocytes are correlated with response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2012; 132(3):793-805.

16. Seo A. N., Lee H. J., Kim E. J., Kim H. J., Jang M. H., Lee H. E., Kim Y. J., Kim J. H., Park S. Y. Tumour-infiltrating CD8+ lymphocytes as an independent predictive factor for pathological complete response to primary systemic therapy in breast cancer. *Br J Cancer*. 2013;109(10):2705-13. doi:10.1038/bjc.2013.634.

17. Oda N., Shimazu K., Naoi Y., Morimoto K., Shimomura A., Shimoda M., Kagara N., Maruyama N., Kim S. J., Noguchi S. Intratumoral regulatory T cells as an independent predictive factor for pathological complete response to neoadjuvant paclitaxel followed by 5-FU/epirubicin/cyclophosphamide in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;136(1):107-16. doi:10.1016/j.tranon.2018.12.005.

18. Zwager M. C., Bense R., Waaijer S., Qiu S.-Q., Timmer-Bosscha H., De Vries E. G. E., Schröder C. P., Van Der Vegt B. Assessing the Role of Tumour-Associated Macrophage Subsets in Breast Cancer Subtypes Using Digital Image Analysis. *Breast Cancer Res. Treat*. 2023;198:11-22. doi:10.1007/s10549-022-06859-y.

19. Qiu S. Q., Waaijer S. J. H., Zwager M. C., de Vries E. G. E., van der Vegt B., Schröder C. P. Tumor-associated macrophages in breast cancer: Innocent bystander or important player? *Cancer Treat Rev*. 2018;70:178-189. doi:10.1016/j.ctrv.2018.08.010.

20. Shree T., Olson O. C., Elie B. T., Kester J. C., Garfall A. L., Simpson K., Bell-McGuinn K. M., Zabor E. C., Brogi E., Joyce J. A. Macrophages and

cathepsin proteases blunt chemotherapeutic response in breast cancer. *Genes Dev*. 2011;25(23):2465-79. doi:10.1101/gad.180331.111.

21. De Palma M., Lewis C. E. Macrophage Regulation of Tumor Responses to Anticancer Therapies. *Cancer Cell*. 2013;23(3):277-86. doi:10.1016/j.ccr.2013.02.013.

22. Myszczyzyn A., Czarnecka A. M., Matak D., Szymanski L., Lian F., Kornakiewicz A., Bartnik E., Kukwa W., Kieda C., Szczylik C. The role of Hypoxia and cancer stem cells in Renal Cell Carcinom Pathogenesis. *Stem Cell Rev*. 2015;11:919-943.

23. de Heer E. C., Jalving M., Harris A. L. HIFs, angiogenesis, and metabolism: elusive enemies in breast cancer. *J Clin Invest*. 2020;130(10):5074-5087. doi:10.1172/JCI137552.

24. Danza K., Pilato B., Lacalamita R., Addati T., Giotto F., Bruno A., Paradiso A., Tommasi S. Angiogenetic axis angiopoietins/Tie2 and VEGF in familial breast cancer. *Eur J Hum Genet*. 2013;21(8):824-30. doi:10.1038/ejhg.2012.273.

25. Ng T., Phey X. Y., Yeo H. L., Shwe M., Gan Y. X., Ng R., Ho H. K., Chan A. Impact of Adjuvant Anthracycline-Based and Taxane-Based Chemotherapy on Plasma VEGF Levels and Cognitive Function in Breast Cancer Patients: A Longitudinal Study. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(5):e927-e937. doi:10.1016/j.clbc.2018.03.016.

26. Xie H., Xi X., Lei T., Liu H., Xia Z. CD8+ T cell exhaustion in the tumor microenvironment of breast cancer. *Front Immunol*. 2024;15:1507283. doi:10.3389/fimmu.2024.1507283.

27. Chen P. L., Roh W., Reuben A., Cooper Z. A., Spencer C. N., Prieto P. A., Miller J. P., Bassett R. L., Gopalakrishnan V., Wani K., De Macedo M. P., Austin-Breneman J. L., Jiang H., Chang Q., Reddy S. M., Chen W. S., Tetzlaff M. T., Broadus R. J., Davies M. A., Gershenwald J. E., Haydu L., Lazar A. J., Patel S. P., Hwu P., Hwu W. J., Diab A., Glitza I. C., Woodman S. E., Vence L. M., Wistuba I. I., Amaria R. N., Kwong L. N., Prieto V., Davis R. E., Ma W., Overwijk W. W., Sharpe A. H., Hu J., Futreal P. A., Blando J., Sharma P., Allison J. P., Chin L., Wargo J. A. Analysis of Immune Signatures in Longitudinal Tumor Samples Yields Insight into Biomarkers of Response and Mechanisms of Resistance to Immune Checkpoint Blockade. *Cancer Discov*. 2016;6(8):827-37. doi:10.1158/2159-8290.CD-15-1545.

28. Thommen D. S., Schumacher T. N. T Cell Dysfunction in Cancer. *Cancer Cell*. 2018;33(4):547-562. doi:10.1016/j.ccell.2018.03.012.

29. Zhou J., Tang Z., Gao S., Li C., Feng Y., Zhou X. Tumor-Associated Macrophages: Recent Insights and Therapies. *Front Oncol*. 2020;10:188. doi:10.3389/fonc.2020.00188.

ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА СИАЛОГЛИКОКОНЬЮГАТОВ СТЕНКИ ТОНКОЙ КИШКИ КРЫС С АЛЛОКСАНОВЫМ ДИАБЕТОМ ПРИ КОРРЕКЦИИ ТОКОФЕРОЛОМ

Бутолин Е. Г.¹, Вольхина И. В.², Исупова Е. А.¹

¹Ижевская государственная медицинская академия (ИГМА), 426056, ул. Коммунаров, 281, Ижевск, Россия

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (СПбГПМУ), 194100, ул. Литовская, 2, Санкт-Петербург, Россия

Для корреспонденции: Вольхина Ирина Витальевна, к.б.н., доцент кафедры биохимии СПбГПМУ. e-mail: volchinaiv@gmail.com

For correspondence: Irina V. Volkhina, PhD, Associate Professor, Department of Biochemistry, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: volchinaiv@gmail.com

Information about authors:

Butolin E. G., <https://orcid.org/0000-0002-3312-4689>

Volkhina I. V., <https://orcid.org/0000-0001-6481-3383>

Isupova E. A., <https://orcid.org/0000-0001-6643-2912>

РЕЗЮМЕ

При сахарном диабете у многих больных наблюдается диабетическая энтеропатия. Сialogликоконъюгаты играют важную роль в обеспечении нормальной работы кишечника. Токоферолы оказывают защитные эффекты на барьерную функцию кишечника. Целью исследования являлось сравнительное изучение влияния α -токоферола на показатели обмена сialogликоконъюгатов в стенке тонкой кишки крыс с аллоксановым сахарным диабетом. Материал и методы. Исследование выполнено на беспородных самцах крыс-альбиносов массой 180-220 г. Животные были поделены случайным образом на контрольную (I) и опытные (II, III) группы. У крыс II и III групп экспериментальный сахарный диабет вызывали подкожным однократным введением аллоксана тетрагидрата (170 мг/кг массы тела). Крысы III группы (СД+E) получали *per os* α -токоферол (2 мг/100 г массы тела) ежедневно начиная с 4 по 40 дни опытов после индукции диабета. У всех животных был произведен забор биологического материала. В плазме крови изучали содержание глюкозы для контроля развития аллоксанового диабета, в стенке тонкой кишки исследовали уровень свободных, олиго- и белоксвязанных сиаловых кислот, а также показатели сиалидазной активности на 5, 10, 20, 30 и 40 дни опытов. Результаты. В результате проведенного исследования были выявлены изменения скорости обмена сialogликоконъюгатов стенки тонкой кишки животных с аллоксановым сахарным диабетом, которые могут быть связаны с изменением метаболизма в данных клетках для адаптации организма крыс при длительном повышении содержания глюкозы в плазме крови на фоне гипoinsулинемии. При введении α -токоферола наблюдалось уменьшение уровня всех исследуемых фракций сиаловых кислот в стенке тонкой кишки у экспериментальных крыс к окончанию эксперимента. Заключение. Применение токоферола положительно повлияло на исследуемые метаболические нарушения, вызванные развитием аллоксанового сахарного диабета, что привело к уменьшению изменений показателей обмена сialogликоконъюгатов в стенке тонкой кишки крыс.

Ключевые слова: сиаловые кислоты; сialogликоконъюгаты; тонкая кишка; токоферол; аллоксановый диабет; сиалидаза.

FEATURES OF METABOLISM OF SIALOGLYCOCONJUGATES OF THE SMALL INTESTINAL WALL OF RATS WITH ALLOXAN DIABETES WHEN CORRECTED WITH TOCOPHEROL

Butolin E. G.¹, Volkhina I. V.², Isupova E. A.¹

¹Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

SUMMARY

Diabetic enteropathy occurs in many patients with diabetes mellitus. Sialoglycoconjugates play an important role in ensuring normal intestinal function. Tocopherols exert protective effects on the intestinal barrier function.

The aim of the study was to comparatively investigate the effect of α -tocopherol on the metabolic parameters of sialoglycoconjugates of the small intestinal wall of rats with alloxan-induced diabetes mellitus. Material and Methods. The study was performed on mongrel male albino rats weighing 180-220 g. The animals were divided randomly into control (I) and experimental (II, III) groups. In rats of groups II and III experimental diabetes mellitus was induced by subcutaneous single injection of alloxan tetrahydrate (170 mg/kg body weight). Group III rats (SD+E) received *per os* α -tocopherol (2 mg/100 g body weight) daily from days 4 to 40 of the experiments after induction of diabetes. Biological material was collected from all animals. Blood plasma glucose content was studied to control the development of alloxan diabetes, and the levels of free, oligo- and protein-bound sialic acids and sialidase activity were examined in the small intestine wall on days 5, 10, 20, 30 and 40 of the experiments. Results. The study revealed changes in the rate of metabolism of sialoglycoconjugates of the small intestine wall of animals with alloxan diabetes mellitus, which may be

associated with changes in metabolism in these cells for adaptation of the rat organism at prolonged increase in blood plasma glucose content on the background of hypoinsulinaemia. When α -tocopherol was administered, a decrease in the level of all studied sialic acid fractions in the wall of small intestine in experimental rats by the end of the experiment was observed. Conclusion. The application of tocopherol had a positive effect on the studied metabolic disorders caused by the development of alloxan diabetes mellitus, which led to a decrease in the changes of sialoglycoconjugate metabolism parameters in the wall of the small intestine of rats.

Key words: sialic acids; sialoglycoconjugates; small intestine; tocopherol; alloxan diabetes; sialidase.

К социально-значимым неинфекционным заболеваниям относится сахарный диабет (СД) с эпидемическими темпами роста распространенности [1]. При данном заболевании от 30 до 83% висцеральных поражений приходится на изменения органов пищеварения [2; 3]. На более высокую встречаемость гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных СД влияют их возраст, длительность и тяжесть СД, его осложнения, а также уровень гликированного гемоглобина [4]. Отмечается, что немаловажную роль в патогенезе диабетической энтеропатии играет окислительный стресс [5].

Сиаловые кислоты (СК) являются О- и N-замещёнными производными нейраминовой кислоты [6]. Они являются важными концевыми компонентами многих сialogликопротеинов и ганглиозидов, в том числе гликозилированных кислых муцинов, которые в большом количестве синтезируются бокаловидными клетками стенки кишечника [7]. Также СК в качестве моносахаридных остатков различных сialogликоконъюгатов участвуют в регуляции метаболизма, маскируя участки распознавания и выступая в качестве лигандов. Повышение уровня общих и свободных СК в плазме крови и тканях отмечается при многих нарушениях обмена веществ в организме [8]. Исследуется участие СК в развитии вирусных, сердечно-сосудистых и других заболеваний [9].

Витамин Е изучали на возможность противодействия развитию побочных осложнений СД [10]. Длительная гипергликемия при СД связана с повышенным образованием АФК, что приводит к снижению активности эндогенных (супероксиддисмутаза, каталазы, глутатиона) и экзогенных (в частности, витамина Е) антиоксидантов [11]. В результате введения токоферола крысам, получавших NaAsO₂, наблюдалось повышение АОЗ и улучшение гистоморфометрических параметров в желудочно-кишечном тракте [12]. Токоферолы оказывают защитные эффекты на барьерную функцию кишечника и вызывают благоприятные изменения кишечной микробиоты у мышей с колитом [13].

Параллельно витамин Е обладает противовоспалительным действием [11]. Изоформы токофе-

ролов подавляют катализируемую циклооксигеназой продукцию простагландина E₂ (PGE₂), а также опосредованную 5-LOX продукцию лейкотриенов [10].

Целью исследования являлось сравнительное изучение влияния токоферола на показатели обмена сialogликоконъюгатов стенки тонкой кишки крыс с аллоксановым сахарным диабетом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на беспородных самцах крыс-альбиносов массой 180-220 г. Животные были поделены случайным образом на контрольную (I) и опытные (II, III) группы. У крыс II и III групп экспериментальный сахарный диабет вызывали подкожным однократным введением аллоксана тетрагидрата (170 мг/кг массы тела). Крысы III группы (СД+Е) получали per os α -токоферол (2 мг/100 г массы тела) ежедневно начиная с 4 по 40 дни опытов после индукции диабета. У всех животных был произведен забор биологического материала. В плазме крови изучали содержание глюкозы для контроля развития аллоксанового диабета, в стенке тонкой кишки исследовали уровень свободных, олиго- и белоксвязанных сиаловых кислот, а также показатели сиалидазной активности на 5, 10, 20, 30 и 40 дни опытов.

Для мониторинга развития диабета исследовали содержание глюкозы в плазме крови животных глюкозооксидазным методом, а также определяли в стенке тонкой кишки уровень свободных, олиго- и белоксвязанных сиаловых кислот, измеряли сиалидазную активность с помощью набора «СиалоТест» (НПЦ Эко-Сервис, Россия) на 5, 10, 20, 30 и 40 дни опытов.

Исследование выполняли в соответствии с Национальным стандартом РФ и приказом Минздрава России о правилах надлежащей лабораторной практики, согласно утвержденному письменному протоколу, одобренному локальным биоэтическим комитетом Ижевской государственной медицинской академии.

Для создания баз первичных данных использовался редактор электронных таблиц Microsoft Office Excel. Статистическая обработка всех полученных значений проводилась с помощью па-

кета прикладных программ Statistica 6.0. Тип распределения изучаемых показателей определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Данные представлены в виде медиан, а также минимальных и максимальных значений. Оценку достоверности различий полученных результатов (р) между независимыми выборками осуществляли с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. В качестве порогового уровня статистической значимости было принято значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты определения всех исследуемых показателей представлены в Таблице 1. Полученные показатели гликемии у крыс I-й группы со-

ответствовали значению 6,03 [5,19;6,5] ммоль/л. В результате введения аллоксана у животных II-й и III-й групп развивался экспериментальный СД. Подтверждением вызванных изменений служила устойчивая гипергликемия у данных животных. В качестве исключения отмечается 10-й день опытов у грызунов с СД на фоне введения токоферола (таблица 1). При этом уровень гликемии соответствовал 6,78 [4,97;10,9] ммоль/л.

У крыс II и III групп отмечались разнонаправленные отличия между уровнями гликемии на 10 и 20 дни наблюдений. Имеются литературные данные о том, что витамин Е улучшает содержание глюкозы, инсулина и восстановленного глутатиона в крови у пациентов с СД [15].

Таблица 1. Содержание глюкозы в плазме крови и показатели обмена сиалогликоконъюгатов в стенке тонкой кишки крыс с СД на фоне введения токоферола.
Table 1. Plasma glucose content and sialoglycoconjugate metabolism indices in the small intestinal wall of rats with diabetes mellitus after administration of tocopherol.

Показатель, группа		Дни эксперимента					
		конт-роль	5	10	20	30	40
Глюкоза ммоль/л	СД	6,03 [5,19; 6,5]	9,76 [7,55; 21,94]*	13,02 [11,8;23,05]*	8,22 [6,19;12,5]*	15,7 [10,98;38,06]*	11,9 [5,89;17,11]*
	СД+Е		9,14 [6,32;16,26]*	6,78 [4,97;10,9]**	12,7 [11,9;27,3]**	11,8 [9,64;15,62]*	8,63 [6,25;14,39]*
ССК мМоль/ кг	СД	0,17 [0,11; 0,21]	0,46 [0,30; 0,85]*	0,49 [0,40; 0,68]*	0,51 [0,32; 0,96]*	0,55 [0,47; 1,06]*	0,85 [0,68; 1,28]*
	СД+Е		0,48 [0,30; 0,51]*	0,44 [0,26; 0,62]*	0,50 [0,40; 0,59]*	0,64 [0,53; 0,96]*	0,48 [0,32; 0,72]**
ОСК мМоль/ кг	СД	1,53 [1,15; 2,29]	4,30 [2,49; 8,22]*	3,83 [3,06; 5,93]*	3,93 [2,47; 8,03]*	4,69 [3,63; 9,18]*	8,61 [5,74; 14,3]*
	СД+Е		6,51 [4,97; 9,56]**	4,02 [3,82; 6,69]*	4,88 [4,21; 5,36]*	4,02 [2,87; 9,18]*	4,59 [1,91; 6,89]**
БСК мМоль/ кг	СД	8,46 [6,88; 9,17]	16,9 [12,9; 22,4]*	19,21 [14,05; 21,2]*	29,4 [14,3; 33,3]*	30,82 [20,64; 36,1]*	30,1 [25,8; 37,3]*
	СД+Е		19,2 [15,5; 22,4]*	19,1 [13,8; 22,9]*	11,47 [6,59; 17,5]**	20,1 [17,2; 21,5]**	17,8 [9,17; 23,5]**
СА мМоль/ кг/час	СД	0,27 [0,18; 0,36]	0,27[0,15; 0,44]	0,25 [0,15; 0,55]	0,25 [0,04; 0,58]	0,46 [0,15; 0,98]*	0,66 [0,15; 1,24]*
	СД+Е		0,31[0,22; 0,36]	1,08 [0,18; 2,18]**	0,60 [0,04; 1,13]	0,44 [0,07; 1,27]	0,27 [0,07; 0,66]

Примечание: * – различия с контролем и показателями разных исследованных групп статистически значимы ($p < 0,05$), ** – различия показателей между 2-й и 3-й группами статистически значимо ($p < 0,05$)

У крыс с аллоксановым СД в стенке тонкой кишки определяемые показатели обмена сиалогликоконъюгатов, к которым относились значения содержания свободных, олиго- и белоксвязанных сиаловых кислот (соответственно ССК, ОСК,

БСК) были выше, чем аналогичные исследуемые концентрации у контрольных животных на протяжении всего периода наблюдений (таблица 1). Наибольшие значения содержания ССК и ОСК в стенке тонкой кишки выявлялись к последне-

му (40-му) дню эксперимента, а максимальные значения БСК в этих же тканях были отмечены на 20, 30 и 40 дни наблюдений. В стенке тонкой кишки животных II-й группы СА статистически значимо отличалось от контрольных значений на 30 и 40 дни опытов.

У крыс с аллоксановым СД на фоне введения α -токоферола в стенке тонкой кишки содержание исследуемых показателей (ССК, ОСК, БСК) превышали значения животных I-й группы в течение всех исследуемых дней. Содержание ССК максимально повышалось на 30-й день, соответствуя значению 0,64[0,53; 0,96] ммоль/кг. Между показателями глюкозы в плазме крови и уровнями ССК в стенке тонкой кишки животных группы СД+Е наблюдалась положительная корреляционная связь, равная значению $r=0,77$. Полученные значения СА в стенке тонкой кишки крыс с экспериментальным СД на фоне введения α -токоферола статистически значимо увеличивались к 10-му дню эксперимента.

Таким образом у крыс с аллоксановым СД при коррекции токоферолом показатели всех трех фракций СК в стенке тонкой кишки превосходили значения животных I-й группы в течение всего периода исследований. У животных с аллоксановым СД в стенке тонкой кишки похожая динамика изменений уже отмечалась при изучении метаболизма сиалогликоконъюгатов на фоне введения липоевой кислоты [16].

ОБСУЖДЕНИЕ

У больных сахарным диабетом отмечается прогрессирование метаболических нарушений, в том числе в соединительной ткани [17]. Выявлено, что в результате воздействия различных стрессогенных факторов на исследуемый организм, к которым относятся воздействия вращающегося электрического поля, иммобилизация, СД, воспалительные процессы, происходит значительное увеличение показателей всех фракций СК в плазме крови и изучаемых тканях [16; 18].

В данном исследовании выявлено одновременное увеличение содержания БСК и повышение концентрации ССК с СА в стенке тонкой кишки у грызунов II группы. Таким образом наблюдалась активация обмена сиалосодержащих веществ в стенке тонкой кишки крыс при экспериментальном СД.

Повышение содержания ССК в стенке тонкой кишки экспериментальных крыс сигнализирует об активном их отщеплении от различных сиалогликоконъюгатов с помощью сиалидаз (NEU), которые локализуются в мембранах и лизосомах клеток.

Повышение СА в стенке тонкой кишки животных с экспериментальным диабетом можно

объяснить активацией лизосомальных сиалидаз и, как следствия, отщеплением СК от сиалогликоконъюгатов внутри клетки. Также свой вклад в данный процесс могут внести мембранные сиалидазы, которые участвуют в изменении рецепторных структур клеточных мембран в условиях СД, оксидативного стресса и хронической гипергликемии. Десиалирование сиалосодержащих соединений может приводить к распознаванию молекул и клеток иммунной системой [20]. Избыточная экспрессия NEU3, локализованной в клеточной мембране, значительно повышает резистентность кардиомиоцитов к ишемии и реперфузионному повреждению за счет активации сигнальных путей HIF-1 α и Akt/Erk [21]. Активность рецептора к инсулину повышается в результате его десиалирования с участием NEU1 [22].

Показана особая роль сиалидаз в контроле трансмембранной передачи сигналов посредством модуляции ганглиозидов [23]. При СД 2 типа увеличение содержания ганглиозидов наблюдалось в сыворотке крови и мышечных клетках [24], при этом изменялся состав ганглиозидов хиломикрон, доступных для поглощения периферическими тканями [25]. Jennemann R., et al. [26] отмечают, что ганглиозиды GM3 и GD3 β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы положительно влияют на функцию Glut2, чтобы адекватно реагировать на гипергликемию. В энтероцитах транспорт глюкозы через базальную мембрану вне зависимости от присутствия инсулина осуществляется также с помощью Glut2 [27].

В связи с вышесказанным, в стенке тонкой кишки крыс с экспериментальным СД может происходить изменение скорости синтеза сиалогликопротеинов, что подтверждается увеличением содержания БСК в этих тканях.

Отмечается высокая скорость метаболизма в активно делящихся клетках стенки кишечника, где синтезируются и экскретируются многочисленные пищеварительные ферменты, субстратсвязывающие белки, муцины, иммуноглобулины. В энтероцитах идут активные изменения поступивших в них продуктов переваривания различных веществ: изомеризация моносахаридов, а также синтез триацилглицеринов, фосфолипидов, аполипопротеинов и транспорт их в составе хиломикрон в кровь.

Слизистый слой является важным компонентом кишечного барьера. Исследования Conte M., et al. [28] показали связь повреждения кишечного барьера с изменениями слизистого слоя и сниженной экспрессией мРНК нескольких муцинов (MUC2, MUC12, MUC13, MUC15, MUC20, MUC21) и антимикробных пептидов (HD4 и HD5) у пациентов с СД1. Изменения слизистого

слоя коррелировали со снижением относительного содержания бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты, которые регулируют экспрессию муцина и иммунный гомеостаз кишечника [28].

Поступление витамина Е крысам III группы приводило к снижению уровня всех фракций сиаловых кислот и уменьшению СА в стенке тонкой кишки к концу наблюдений по сравнению с показателями обмена сиалогликоконъюгатов у животных с аллоксановым сахарным диабетом.

Снижение концентрации БСК стенки тонкой кишки крыс III группы по сравнению со значениями показателей животных II группы возможно связано со способностью витамина Е регулировать микробиоту кишечника, изменяя работу иммунной системы организма и метаболизм бактерий, которые, в свою очередь, влияют на размножение микроорганизмов [10].

Присутствие витамина Е отмечается во всех клеточных мембранах. Miyazawa T., et al. [29] подчеркивают способность α -токоферола стабилизировать мембраны. Предполагается, что активность некоторых сигнальных ферментов регулируется окислительно-восстановительным состоянием, поэтому антиоксидантная активность витамина Е может влиять на передачу информации, в частности, путем снижения активности фосфолипазы А2, которая необходима для образования эйкозаноидов, ингибирования активности протеинкиназы С [10; 29].

Таким образом токоферол благодаря своим антиоксидантным и противовоспалительным свойствам, уменьшению гипергликемии, стабилизации мембран, влиянию на работу рецепторных структур и мембранных ферментов, благотворному действию на микробиоту кишечника оказывает воздействие на состояние обмена сиалогликоконъюгатов в стенке тонкой кишки животных и может улучшать состояние организма при экспериментальном сахарном диабете у крыс.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышение скорости обмена сиалогликоконъюгатов стенки тонкой кишки животных с аллоксановым диабетом, по-видимому, связано с изменением метаболизма в данных тканях для адаптации исследуемого организма при хронических гипoinsулинемии и гипергликемии. Введение α -токоферола крысам с экспериментальным СД приводило к снижению показателей всех исследованных фракций СК и уменьшению значений СА в стенке тонкой кишки животных к концу периода наблюдений по сравнению с показателями обмена сиалогликоконъюгатов у животных с аллоксановым сахарным диабетом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К., Железнякова А. В., Исаков М. А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021;24(3):204-221. doi:10.14341/DM12759.
2. Ибрагимова Л. И., Колпакова Е. А., Дзагачова А. В., Егшатын Л. В., Покровская Е. В., Деревянко О. С., Никонова Т. В. Роль микробиоты кишечника в развитии сахарного диабета 1 типа. Сахарный диабет. 2021;24(1):62-69. doi:10.14341/DM10326.
3. Павленко О. А., Трынченкова Н. Н., Ворожцова И. Н., Олейник О. А., Самойлова Ю. Г., Харахулах М. И. Механизмы влияния ребамипида в терапии хронического эрозивного гастрита у больных сахарным диабетом 1-го типа. Медицинский совет. 2022;16(23):168-173. doi:10.21518/2079-701X-2022-16-23-168-173.
4. Федорченко Ю. Л., Корнеева Н. В., Евсеев А. Н., Мартынюк М. В. Заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных сахарным диабетом. Хабаровск: Изд. ДВГУ; 2020.
5. Thomas H. Diabetes: Circulating factors implicated in diabetic enteropathy. Nat Rev Endocrinol. 2015;11(12):688. doi:10.1038/nrendo.2015.184.
6. Видершайн Г. Я. Гликобиология: успехи, проблемы и перспективы. Биохимия. 2013;78(7):877-900.
7. Breugelmans T., Oosterlinck B., Arras W., Ceuleers H., De Man J., Hold G. L., De Winter B. Y., Smet A. The role of mucins in gastrointestinal barrier function during health and disease. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022;7(5):455-471. doi:10.1016/S2468-1253(21)00431-3.
8. Вольхина И. В., Бутолин Е. Г. Клинико-диагностическое значение определения сиаловых кислот в биологических объектах. Биомедицинская химия. 2022;68(1):7-17. doi:10.18097/PBMC20226801007.
9. Doostkam A., Malekmakan L., Hosseinpour A., Janfeshan S., Roozbeh J., Masjedi F. Sialic acid: an attractive biomarker with promising biomedical applications. Asian Biomed (Res Rev News). 2022 Aug 31;16(4):153-167. doi:10.2478/abm-2022-0020.
10. Ciarcià G., Bianchi S., Tomasello B., Acquaviva R., Malfa G. A., Naletova I., Mantia A., Di Giacomo

- C. Vitamin E and Non-Communicable Diseases: A Review. *Biomedicines*. 2022;10(10):2473. doi:10.3390/biomedicines10102473.
11. Vincenzo A. D., Tana C., Hadi H., Pagano C., Vettor R., Rossato M. Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Metabolic Properties of Tocopherols and Tocotrienols: Clinical Implications for Vitamin E Supplementation in Diabetic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(20):5101. doi:10.3390/ijms20205101.
12. Oladokun O. O., Olaleye T. C., Moses N. M., Oladosu O. A., Babatunde A. A., Adedokun K. I., Owonikoko M. W., Ajeigbe K.O. Tocopherol Enhances the Antioxidant Defense System and Histomorphometric Parameters in The Gastrointestinal Tract of Rats Treated with Sodium Arsenite. *Niger J Physiol Sci*. 2022;37(1):83-92. doi:10.54548/njps.v37i1.11.
13. Liu K. Y., Nakatsu C. H., Jones-Hall Y., Kozik A., Jiang Q. Vitamin E alpha- and gamma-tocopherol mitigate colitis, protect intestinal barrier function and modulate the gut microbiota in mice. *Free Radic Biol Med*. 2021;163:180-189. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2020.12.017.
14. Loginov P. V. The effect of vitamin E (α -tocopherol) on functional condition of hypothalamic-pituitary-testicular complex in wistar male rats. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii*. 2005;7:50-51 (in Russ.).
15. El-Aal A. A., El-Ghffar E. A. A., Ghali A. A., Zughbur M. R., Sirdah M. M. The effect of vitamin C and/or E supplementations on type 2 diabetic adult males under metformin treatment: A single-blinded randomized controlled clinical trial. *Diabetes Metab. Syndr*. 2018;12:483-489.
16. Вольхина И. В., Бутолин Е. Г. Влияние липоевой кислоты на обмен сиаловых кислот в стенке тонкой кишки крыс с аллоксановым диабетом. *Педиатр*. 2020;11(1):37-42. doi:10.17816/ped11137-42.
17. Савинова Н. В., Данилова О.В., Переведенцева С. Е., Трофимова С. Р., Наумова Н. Г. Динамика метаболизма коллагена в тканях крыс с экспериментальным диабетом, протекающим на фоне хронического эмоционального стресса. *Молекулярная медицина*. 2021;19(4):52-58. doi:10.29296/24999490-2021-04-09.
18. Воронцова Т. С., Васильева Н. Н., Бутолин Е. Г., Иванов В. Г., Исакова Л. С. Влияние вращающихся электрических полей на биополимеры печени: экспериментальное исследование. *Экология человека*. 2023;30(2):129-138. doi:10.17816/humeco111558.
19. Jiang M., Li X., Zhang J., Lu Y., Shi Y., Zhu C., Liu Y., Qin B., Luo Z., Du Y., Luo L., Peng L., You J. Dual Inhibition of Endoplasmic Reticulum Stress and Oxidation Stress Manipulates the Polarization of Macrophages under Hypoxia to Sensitize Immunotherapy. *ACS Nano*. 2021;15(9):14522-14534. doi:10.1021/acsnano.1c04068.
20. Щегравина Е. С., Сачкова А. А., Усова С. Д., Нючев А. В., Грачева Ю. А., Федоров А. Ю. Направленная доставка с применением углеводных систем: ожидания и реальность. *Биоорганическая химия*. 2021;47(1):76-105. doi:10.31857/S013234232101022X.
21. Piccoli M., Coviello S., Canali M.E., Rota P., Rocca P., Cirillo F., Lavota I., Tarantino A., Ciconte G., Pappone C., Ghirildi A., Anastasia L. Neu3 Sialidase Activates the RISK Cardioprotective Signaling Pathway during Ischemia and Reperfusion Injury (IRI). *Int J Mol Sci*. 2022;23(11):6090. doi:10.3390/ijms23116090.
22. Fougerat A., Pan X., Smutova V., Heveker N., Cairo C. W., Issad T., Larrivée B., Medin J. A., Pshezhetsky A. V. Neuraminidase 1 activates insulin receptor and reverses insulin resistance in obese mice. *Mol. Metab*. 2018;12:76-88. doi: 10.1016/j.molmet.2018.03.017.
23. Miyagi T., Yamamoto K. Sialidase NEU3 and its pathological significance. *Glycoconj J*. 2022;39(5):677-683. doi: 10.1007/s10719-022-10067-7.
24. Bozic J., Markotic A., Cikes-Culic V., Novak A., Borovac J.A., Vucemilovic H., Trgo G., Ticinovic K.T. Ganglioside GM3 content in skeletal muscles is increased in type 2 but decreased in type 1 diabetes rat models: implications of glycosphingolipid metabolism in pathophysiology of diabetes. *J Diabetes*. 2018;10(2):130-139. doi:10.1111/1753-0407.12569.
25. Serna I., Beveridge M., Wilke M., Ryan E., Clandinin M., Mazurak V. Interorgan Metabolism of Ganglioside Is Altered in Type 2 Diabetes. *Biomedicines*. 2022;10(12):3141. doi:10.3390/biomedicines10123141.
26. Jennemann R., Kaden S., Volz M., Nordström V., Herzer S., Sandhoff R., Gröne H-J. Gangliosides modulate insulin secretion by pancreatic beta cells under glucose stress. *Glycobiology*. 2020;30(9):722-734. doi:10.1093/glycob/cwaa022.
27. Baud G., Raverdy V., Bonner C., Daoudi M., Caiazzo R., Pattou F. Sodium glucose transport modulation in type 2 diabetes and gastric bypass surgery. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2016;12 -(6):1206-1212.
28. Conte M., Cosorich I., Ferrarese R., Cencicchio M., Nobili A., et al. Alterations of the intestinal mucus layer correlate with dysbiosis and immune dysregulation in human Type 1 Diabetes. *EBioMedicine*. 2023;91:104567. DOI: 10.1016/j.ebiom.2023.104567.
29. Miyazawa T., Burdeos G., Itaya M., Nakagawa K., Miyazawa T. Vitamin E: Regulatory

Redox Interactions. IUBMB Life. 2019;71(4):430-441. doi:10.1002/iub.2008.

REFERENCES

1. Dedov I. I., Shestakova M. V., Vikulova O. K., Zheleznyakova A. V., Isakov M. A. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus*. 2021;24(3):204-221 (in Russ.). doi:10.14341/DM12759.
2. Ibragimova L. I., Kolpakova E. A., Dzagakhova A. V., Egshatyan L. V., Pokrovskaya E. V., Derevyanko O. S., Nikonova T. V. The role of the gut microbiota in the development of type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(1):62-69 (in Russ.). doi:10.14341/DM10326.
3. Pavlenko O. A., Trynchenkova N. N., Vorozhova I. N., Olejnik O. A., Samojlova Ju. G., Harahulah M. I. Mechanisms of action of rebamipide in the treatment of chronic erosive gastritis patients with type 1 diabetes mellitus. *Medicinskij sovet*. 2022;16(23):168-173 (in Russ.). doi:10.21518/2079-701X-2022-16-23-168-173.
4. Fedorchenko YU. L., Korneeva N. V., Evseev A. N., Martynyuk M. V. *Zabolevaniya verhnih otdelov zheludochno-kishechnogo trakta u bol'nyh saharnym diabetom*. Habarovsk: Izd. DVGU; 2020. (in Russ.).
5. Thomas H. Diabetes: Circulating factors implicated in diabetic enteropathy. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(12):688. doi:10.1038/nrendo.2015.184
6. Wiederschein G. Ya. Glycobiology: achievements, problems and prospects. *Biochemistry*. 2013;78(7):877-900.
7. Breugelmans T., Oosterlinck B., Arras W., Ceuleers H., De Man J., Hold G. L., De Winter B. Y., Smet A. The role of mucins in gastrointestinal barrier function during health and disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(5):455-471. doi:10.1016/S2468-1253(21)00431-3.
8. Vol'hina I. V., Butolin E. G. Clinical and diagnostic significance of the determination of sialic acids in biological objects. *Biomedical Chemistry*. 2022; 68(1):7-17 (in Russ.). doi:10.18097/PBMC20226801007
9. Doostkam A., Malekmakan L., Hosseinpour A., Janfeshan S., Roozbeh J., Masjedi F. Sialic acid: an attractive biomarker with promising biomedical applications. *Asian Biomed (Res Rev News)*. 2022 Aug 31;16(4):153-167. doi:10.2478/abm-2022-0020
10. Ciarcià G., Bianchi S., Tomasello B., Acquaviva R., Malfa G. A., Naletova I., Mantia A., Di Giacomo C. Vitamin E and Non-Communicable Diseases: A Review. *Biomedicines*. 2022;10(10):2473. doi:10.3390/biomedicines10102473.
11. Vincenzo A. D., Tana C., Hadi H., Pagano C., Vettor R., Rossato M. Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Metabolic Properties of Tocopherols and Tocotrienols: Clinical Implications for Vitamin E Supplementation in Diabetic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(20):5101. doi:10.3390/ijms20205101
12. Oladokun O. O., Olaleye T. C., Moses N. M., Oladosu O. A., Babatunde A. A., Adedokun K. I., Owonikoko M. W., Ajeigbe K. O. Tocopherol Enhances the Antioxidant Defense System and Histomorphometric Parameters in The Gastrointestinal Tract of Rats Treated with Sodium Arsenite. *Niger J Physiol Sci*. 2022;37(1):83-92. doi:10.54548/njps.v37i1.11
13. Liu K. Y., Nakatsu C. H., Jones-Hall Y., Kozik A., Jiang Q. Vitamin E alpha- and gamma-tocopherol mitigate colitis, protect intestinal barrier function and modulate the gut microbiota in mice. *Free Radic Biol Med*. 2021;163:180-189. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2020.12.017
14. Loginov P. V. The effect of vitamin E (α -tocopherol) on functional condition of hypothalamic-pituitary-testicular complex in wistar male rats. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii*. 2005;7:50-51. (in Russ.).
15. El-Aal A. A., El-Ghffar E. A. A., Ghali A. A., Zughbur M. R., Sirdah M. M. The effect of vitamin C and/or E supplementations on type 2 diabetic adult males under metformin treatment: A single-blinded randomized controlled clinical trial. *Diabetes Metab. Syndr*. 2018;12:483-489.
16. Volkhina I. V., Butolin E. G. Influence of lipoic acid on the exchange of sialic acids in small intestine of rats with alloxan diabetes. *Pediatr*. 2020;11(1):37-42 (in Russ.). doi:10.17816/ped11137-42.
17. Savinova N. V., Danilova O. V., Perevedentseva S. E., Trofimova S. R., Naumova N. G. Dynamics of collagen metabolism in tissues of rats with experimental diabetes occurring on the background of chronic emotional stress. *Molekulyarnaya medicina*. 2012;19(4):52-58 (in Russ.). doi:10.29296/24999490-2021-04-09.
18. Vorontsova T. S., Vasileva N. N., Butolin E. G., Ivanov V. G., Isakova L. S. Effects of rotating electric fields on liver biopolymers: an experimental study. *Ekologiya cheloveka*. 2023;30(2):129-138 (in Russ.). doi:10.17816/humeco111558.
19. Jiang M., Li X., Zhang J., Lu Y., Shi Y., Zhu C., Liu Y., Qin B., Luo Z., Du Y., Luo L., Peng L., You J. Dual Inhibition of Endoplasmic Reticulum Stress and Oxidation Stress Manipulates the Polarization of Macrophages under Hypoxia to Sensitize Immunotherapy. *ACS Nano*. 2021;15(9):14522-14534. doi:10.1021/acsnano.1c04068.
20. Shchegravina E. S., Sachkova A. A., Usova S. D., Nyuchev A. V., Gracheva Y. A., Fedorov A.

Y. Target Delivery Using Carbohydrate Systems: Expectations and Reality. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2021;47(1):76-105 (in Russ.). doi:10.31857/S013234232101022X.

21. Piccoli M., Coviello S., Canali M.E., Rota P., Rocca P., Cirillo F., Lavota I., Tarantino A., Ciconte G., Pappone C., Ghirildi A., Anastasia L. Neu3 Sialidase Activates the RISK Cardioprotective Signaling Pathway during Ischemia and Reperfusion Injury (IRI). *Int J Mol Sci*. 2022;23(11):6090. doi:10.3390/ijms23116090.

22. Fougerat A., Pan X., Smutova V., Heveker N., Cairo C. W., Issad T., Larrivée B., Medin J. A., Pshezhetsky A. V. Neuraminidase 1 activates insulin receptor and reverses insulin resistance in obese mice. *Mol. Metab*. 2018;12:76-88. doi:10.1016/j.molmet.2018.03.017.

23. Miyagi T., Yamamoto K. Sialidase NEU3 and its pathological significance. *Glycoconj J*. 2022;39(5):677-683. doi:10.1007/s10719-022-10067-7.

24. Bozic J., Markotic A., Cikes-Culic V., Novak A., Borovac J. A., Vucemilovic H., Trgo G., Ticinovic K. T. Ganglioside GM3 content in skeletal muscles is increased in type 2 but decreased in type 1 diabetes rat models: implications of glycosphingolipid metabolism in pathophysiology of diabetes. *J*

Diabetes. 2018;10(2):130-139. doi:10.1111/1753-0407.12569.

25. Serna I., Beveridge M., Wilke M., Ryan E., Clandinin M., Mazurak V. Interorgan Metabolism of Ganglioside Is Altered in Type 2 Diabetes. *Biomedicines*. 2022;10(12):3141. doi:10.3390/biomedicines10123141.

26. Jennemann R., Kaden S., Volz M., Nordström V., Herzer S., Sandhoff R., Gröne H-J. Gangliosides modulate insulin secretion by pancreatic beta cells under glucose stress. *Glycobiology*. 2020;30(9):722-734. doi: 10.1093/glycob/cwaa022.

27. Baud G., Raverdy V., Bonner C., Daoudi M., Caiazzo R., Pattou F. Sodium glucose transport modulation in type 2 diabetes and gastric bypass surgery. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2016; 12 (6): 1206-1212.

28. Conte M., Cosorich I., Ferrarese R., Cencicchio M., Nobili A. et al. Alterations of the intestinal mucus layer correlate with dysbiosis and immune dysregulation in human Type 1 Diabetes. *EBioMedicine*. 2023;91:104567. doi:10.1016/j.ebiom.2023.104567.

29. Miyazawa T., Burdeos G., Itaya M., Nakagawa K., Miyazawa T. Vitamin E: Regulatory Redox Interactions. *IUBMB Life*. 2019;71(4):430-441. doi:10.1002/iub.2008.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ В УСЛОВИЯХ ЮЖНОГО БЕРЕГА КРЫМА

Дудченко Л. Ш.¹, Белоглазов В. А.², Кумельский Е. Д.², Яцков И. А.², Корзинина А. В.²

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации имени И. М. Сеченова», 298603, ул. Мухина, 10/3, Ялта, 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: Кумельский Евгений Дмитриевич, старший преподаватель кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: ekum.rk@yandex.ru

For correspondence: Eugeny D. Kumelskiy, senior teacher of department of Public Health and Healthcare, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: ekum.rk@yandex.ru

Information about authors:

Dudchenko L. Sh., <https://orcid.org/0000-0002-1506-4758>

Beloglazov V. A., <https://orcid.org/0000-0001-9640-754X>

Kumelskiy E. D., <https://orcid.org/0000-0001-5090-4516>

Yatskov I. A., <https://orcid.org/0000-0002-5486-7262>

Korzinina A. V., <https://orcid.org/0009-0000-0939-9845>

РЕЗЮМЕ

Контролируемое течение бронхиальной астмы (БА) в исследованиях отмечается у 25-68% пациентов, однако, в реальной клинической практике, вероятно, данный уровень значительно ниже. Санаторно-курортное лечение является перспективным методом увеличения контроля БА, однако данные о его влиянии на различные звенья патогенеза астмы скудны. Цель. Оценка влияния санаторно-курортного лечения на клинико-функциональные показатели и состояние системного воспаления у больных с БА в постковидном периоде в условиях Южного берега Крыма. Материалы и методы. В исследование были включены пациенты с диагнозом БА. Пациенты (n=73) проходили санаторно-курортное лечение в отделении пульмонологии АНИИ им. Сеченова в г. Ялта. Перед поступлением и после проведения санаторно-курортного лечения, был произведен опрос по шкале AQLQ, а также выполнен забор плазмы крови с целью дальнейшего проведения его анализа. Изучали уровень эозинофилов и С-реактивного белка. Также были проведены функциональные исследования, в частности, пульсоксиметрия (SpO₂), спирография с определением форсированной жизненной ёмкости лёгких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ, тест с 6-минутной ходьбой (Т6МХ). Результаты. Санаторно-курортное лечение положительно повлияло на уровень качества жизни больных с астмой. Так, интегральный показатель AQLQ увеличился с 4,18 баллов до 4,38 баллов. Были выявлены улучшения показателей внешнего дыхания. ФЖЕЛ увеличилась с 92,3% до 95,9% (p = 0,01), ОФВ1 возрос с 78,1% до 82,1%, (p = 0,001). Уровень СРБ достоверно не менялся. Заключение. Санаторно-курортное лечение больных с БА в постковидном периоде в условиях ЮБК является эффективным методом для поддержания должного уровня контроля БА вне обострений, однако не влияет на уровень системного воспаления, что требует дополнительного изучения и разработки новых подходов к методикам санаторно-курортного лечения.

Ключевые слова: бронхиальная астма, санаторно-курортное лечение, COVID-19, Южный берег Крыма, системное воспаление.

THE EFFECTIVENESS OF SANATORIUM TREATMENT OF PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AFTER COVID-19 IN THE CONDITIONS OF THE SOUTHERN COAST OF CRIMEA

Dudchenko L. Sh.¹, Beloglazov V. A.², Kumelskiy E. D.², Yatskov I. A.², Korzinina A. V.²

¹Academic Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named after I. M. Sechenov, Yalta, Russia

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

SUMMARY

A controlled bronchial asthma (BA) has been observed in studies in 25-68% of patients, however, in clinical practice, this level is likely to be lower. Spa treatment is a promising method of increasing the control of BA, however, data

on its effect on various links of pathogenesis of asthma are scarce. The aim to evaluate the effect of spa treatment on clinical and functional parameters and systemic inflammation in patients with BA in the postcovid period in conditions of Southern coast of Crimea. Material and methods. Patients (n=73) with BA underwent spa treatment in the Sechenov Institution in Yalta. Before and after treatment, an AQLQ scale survey was conducted. The levels of eosinophils and C-reactive protein (CRP) were studied. Functional studies were also conducted, pulse oximetry (SpO₂), spirometry with the evaluation of forced vital capacity (LVEF), forced expiratory volume in the first second (OFV1), the ratio of OFV1/VVC, a test with 6-minute walking (T6MX). Results. Sanatorium treatment has had a positive effect on the life quality of patients with asthma. Integral indicator of AQLQ increased from 4.18 points to 4.38 points. Improvements in respiratory parameters were revealed. VVC increased from 92.3% to 95.9% ($p = 0.01$), OFV1 increased from 78.1% to 82.1% ($p = 0.001$). The level of CRP did not significantly change. Conclusion. Spa treatment of patients with BA in the postcovid period is effective method for maintaining an adequate level of asthma control, however, it does not affect the level of systemic inflammation, which requires additional study.

Key words: bronchial asthma, sanatorium treatment, COVID-19, Southern coast of Crimea, systemic inflammation.

Одним из наиболее распространённых заболеваний дыхательной системы в мире является БА. В мире от данного заболевания страдают около 360 млн человек, в России – около 2 млн. Данное заболевание вносит весомый вклад в уровни инвалидности и смертности населения [1].

Санаторно-курортное лечение является одним из ведущих подходов к контролю течения различных заболеваний и улучшению качества жизни пациентов [2]. Данный метод лечения также активно применяется и при БА [3]. Так, после проведенного классического санаторно-курортного лечения в г. Евпатория, жизненная емкость легких пациентов увеличилась на 5,3%; минутный объем дыхания увеличился на 53,3%; резервный объем выдоха вырос на 67,1%, объем форсированного выдоха увеличился на 5,5%, мгновенная объемная скорость при 75% увеличилась на 5,8%, а так же улучшилась общая работоспособность исследуемых на 12,9% [4].

Однако, не смотря на изобилие различных медикаментозных и немедикаментозных методов и подходов к лечению БА, сегодня не удается достичь однозначного контроля над течением данного заболевания у большинства пациентов [5]. Контролируемое течение БА в исследованиях отмечается у 25-68% пациентов, однако, в реальной клинической практике, вероятно, данный уровень значительно ниже [6; 7]. Основными причинами недостижения контроля БА у пациентов являются: низкая приверженность пациентов к лечению [8], недостаточно глубокое понимание врачами патогенеза и фенотипов БА, выражающееся в отсутствии воздействия терапии на отдельные звенья патогенеза БА и коморбидных состояний [7; 9]. Данный факт диктует необходимость поиска новых методик для достижения полноценного контроля над БА у пациентов.

С позиций персонализированной медицины, при прогнозировании характера течения БА необходимо учитывать фенотипы и эндотипы заболевания, степень выраженности и особенности

иммунологических нарушений, в том числе системного воспаления [10; 11].

Одним из факторов, которым нельзя пренебрегать при выборе методов лечения БА, является перенесенная новая коронавирусная инфекция в анамнезе. Так, системное низкоинтенсивное воспаление (НИВ), выявленное у большинства пациентов, перенесших COVID-19, выступает важным патогенетическим фактором развития кардиоваскулярных и метаболических нарушений, существенно затрудняя достижение контроля течения основного заболевания [12-14]. Все вышеизложенное определяет приоритетность разработки методов борьбы с НИВ при ведении пациентов в постковидном периоде, в частности у пациентов с БА.

Цель работы: оценка влияния санаторно-курортного лечения на клинико-функциональные показатели и состояние системного воспаления у больных с БА в постковидном периоде в условиях Южного берега Крыма.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены пациенты с верифицированным диагнозом БА. Пациенты (n=73) проходили санаторно-курортное лечение в отделении пульмонологии ГБУЗ РК «АНИИ им. Сеченова» в г. Ялта. Критериями включения в исследование были: верифицированный диагноз «Бронхиальная астма» 1-2 степени терапии, а также перенесенная инфекция SARS-CoV-2 в анамнезе, по данным медицинской документации.

Критериями исключения явились: возраст более 75 лет, астеновегетативный синдром и одышка, не связанные с БА, повышение биохимических маркеров, свидетельствующих о наличии острой патологии. Все пациенты включались в исследование только после подписания информированного согласия.

Статистические данные обрабатывались в программе IBM SPSS Statistics 27. Оценку достоверности различий изучаемых показателей до и

после проведения санаторно-курортного лечения рассчитывали при помощи критерия Т (Уилкоксона) для связанных выборок.

Протокол исследования (№ 7) одобрен Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», (г. Симферополь) 23 июня 2023 г. Для оценки степени контроля астмы оценивали субъективное восприятие пациентом его болезни (оценка качества жизни) и объективные методики.

Перед поступлением в пульмонологическое отделение и после проведения санаторно-курортного лечения, пациентам был произведен опрос по шкале Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) с целью оценки субъективного восприятия заболевания, а также выполнен забор биологического материала (плазмы крови) с целью дальнейшего проведения его анализа. Изучали уровень эозинофилов и СРБ. Также были проведены функциональные исследования, в частности, пульсоксиметрия (SpO_2), спирография с определением форсированной жизненной ёмкости лёгких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ, тест с 6-минутной ходьбой (Т6МХ).

Шкала AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire) широко используется для оценки качества жизни у больных с БА [15]. Критериями качества жизни согласно опросника AQLQ являются: А (ограничение активности), включающая в себя субъективную оценку повседневной активности. Прямой критерий: чем выше показатель, тем выше повседневная активность. Далее критерий С (симптоматика): субъективная оценка выраженности основных симптомов бронхиальной астмы. Обратный критерий: чем выше показатель, тем менее выражены симптомы. Третий критерий - Е (эмоциональная сфера). Субъек-

тивная оценка негативного влияния бронхиальной астмы на эмоциональную сферу пациента. Обратный критерий: чем выше показатель, тем менее выражены негативные влияния бронхиальной астмы на эмоциональную сферу пациента. Четвертый критерий – S учитывает влияние окружающей среды на самочувствие пациента. Обратный критерий: чем выше показатель, тем менее выражены негативные влияния окружающей среды на течение БА у пациента. По результатам изучения всех критериев, формируется общий интегральный показатель, характеризующий уровень качества жизни исследуемого. Чем выше интегральный результат, тем выше качество жизни у пациента с БА [16; 17].

Для определения уровня СРБ были использованы наборы для ИФА производства Cloud Clone corp. (Ухань, Хубей, Китай).

На этапе санаторно-курортного лечения (длительность 21 ± 3 дня) пациенты получали небулайзерную терапию бронхолитиками и муколитиками по необходимости; галоингаляционную терапию аппаратом «Галонерб»; занятия на дыхательных тренажёрах с инспираторной нагрузкой «Coach 2»; высокочастотную осцилляцию грудной клетки; тренировки диафрагмального дыхания; гипоксически-гиперкапнические тренировки; массаж грудной клетки; лечебную физкультуру (дыхательный комплекс); терренкуры; климатотерапию (круглосуточная или дозированная аэротерапия); воздушные и солнечные ванны; морские купания.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании приняли участие 14 мужчин и 59 женщин. Средний возраст исследуемых составил 65 ($\sigma = 8,7$ лет). В таблице 1 представлены результаты прохождения пациентами опросника AQLQ.

Таблица 1. Оценка качества жизни пациентов у пациентов с БА до и после санаторно-курортного лечения при помощи опросника AQLQ (М (Q1-Q3)).

Table 1. Assessment of quality of life in patients with bronchial asthma before and after sanatorium treatment according to AQLQ survey (M (Q1-Q3)).

Критерий	Значения (n=73)		p
	Поступление	Выписка	
AQLQ A, б	4,05 (3,53-5,22)	4,34 (3,67-5,37)	0,04*
AQLQ C, б	4,37 (3,39-5,17)	4,62 (3,58-5,69)	0,04*
AQLQ E, б	4,40 (3,51-5,45)	4,72 (3,75-5,87)	0,03*
AQLQ S, б	3,38 (2,44-4,75)	3,64 (1,93-5,25)	0,07
Интегральный результат AQLQ	4,18 (3,27-4,99)	4,38 (3,37-5,15)	0,02*

Примечание: Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ), уровень ограничения активности (AQLQ A), критерий симптомов астмы (AQLQ C), критерий эмоционального состояния (AQLQ E), критерий оценки влияния окружающей среды на течения заболеваний (AQLQ S). *- результаты достоверны при $p < 0,05$

Исходя из результатов, представленных в таблице 1, можно отметить, что качество жизни пациентов с БА после прохождения курса санаторно-курортного лечения в условиях Южного Берега Крыма по некоторым критериям (ACES) шкалы AQLQ претерпело достоверные изменения. Так, балл, характеризующий критерий ограничения активности достоверно вырос на 8,4% ($p=0,04$). Балл, отражающий оценку субъективного восприятия симптомов БА пациентом, вырос на 5,4% ($p=0,04$). Критерий, характеризующий

эмоциональное состояние у пациентов с БА, достоверно возрос на 6,8% ($p=0,03$). Показатель, характеризующий влияние окружающей среды на течение и контроль заболевания, достоверно не изменялся у исследуемых. Общее качество жизни пациентов, по результатам подсчёта интегрального показателя AQLQ также достоверно улучшилось на 4,5% ($p=0,02$).

В таблице 2 представлены результаты, характеризующие объективные методы обследования пациентов, характеризующие уровень контроля БА.

Таблица 2. Оценка объективных инструментальных и лабораторных критериев уровня контроля БА у пациентов до и после санаторно-курортного лечения (М (Q1-Q3)).

Table 2. Assessment of objective instrumental and laboratory criteria of level of bronchial asthma control in patients before and after spa treatment (M (Q1-Q3)).

Критерий	Значения (n=73)		p
	Поступление	Выписка	
SpO ₂ , %	95,0 (93,0-97,0)	96,0 (94,0-98,0)	0,001*
ФЖЕЛ, %	92,3 (75,8-105,4)	95,9 (83,2-114,6)	0,01*
ОФВ ₁ , %	78,1 (57,4-92,1)	82,1 (64,3-97,2)	0,001*
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	71,7 (58,7-77,1)	71,1 (63,2-76,9)	0,17
Эозинофилы, %	4,9 (3,4-6,8)	4,4 (3,2-5,6)	0,34
СРБ, мг/л	3,86 (3,1-4,6)	3,73 (2,9-4,5)	0,12
Т6МХ, шагов	493 (445-524)	520 (468-530)	0,01*

Примечание: сатурация кислорода в крови (SpO₂), функциональная жизненная ёмкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁), С-реактивный белок (СРБ), тест с 6-минутной ходьбой (Т6МХ). *- $p<0,05$, результаты достоверны

Исходя из данных, представленных в таблице 2, можно отметить, что объективные критерии течения и контроля астмы также претерпевали достоверные изменения. Так, уровень SpO₂ достоверно увеличился на 1% ($p=0,001$). По результатам спирографии также были выявлены достоверные изменения. Так, показатель ФЖЕЛ увеличился на 3,8% ($p=0,01$). Уровень ОФВ₁ также достоверно увеличился на 4,0% ($p=0,001$). Также были отмечены достоверные отличия при проведении Т6МХ теста: количество шагов, которые пациенты могли пройти за 6 минут увеличилось на 5,2% ($p=0,01$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Основной целью лечения бронхиальной астмы является достижение адекватного уровня её контроля, который будет выражаться в снижении количества и интенсивности обострений, повышении качества жизни пациентов [18].

Санаторно-курортное лечение в условиях Южного берега Крыма позитивно влияло на уровень качества жизни пациентов с БА практически

по всем критериям, составляющим AQLQ. Критерий оценки ограничения активности достоверно увеличился, что, вероятно свидетельствует о позитивном влиянии дозированных физических нагрузок во время санаторно-курортного лечения на активность пациента в целом. Показатель, характеризующий оценку субъективного восприятия симптомов БА пациентом, также вырос, что, вероятно, связано с повышением уровня контроля БА, которого удалось достичь во время лечения. Это, вероятно, связано с наблюдением медицинским персоналом за своевременностью приема препаратов и соответствии предписанным дозировкам, а также благоприятным воздействием немедикаментозных лечебных процедур, которые проводились в рамках санаторно-курортного лечения. Эмоциональное состояние у пациентов с БА также улучшалось после санаторно-курортного лечения. В увеличении данного показателя, вероятно, сыграло роль улучшение контроля над симптомами астмы, живописное местоположение стационара, морские купания и процедуры. Достоверных изменений уровня критерия S не было

выявлено. Общее качество жизни пациентов, согласно результатам изучения интегрального показателя AQLQ, также достоверно улучшилось что свидетельствует о положительном влиянии санаторно-курортного лечения в условиях Южного Берега Крыма на уровень качества жизни у больных БА, перенесших новую коронавирусную инфекцию, в целом и подтверждает мнение исследователей об эффективности данного метода лечения [19]. Вероятно, благоприятное воздействие лечебных процедур в рамках санаторно-курортного лечения, отдых, сыграли роль в улучшении данных показателей.

Ефименко Н. В. и соавторы провели исследование у постковидных больных с целью оценки эффективности санаторно-курортного лечения в условиях курортного учреждения г. Пятигорска [20]. По результатам изучения эффективности санаторно-курортного лечения, было отмечено, что у 79,3% исследуемых наблюдалась позитивная динамика показателей, характеризующих функциональное состояние кардиореспираторной системы при выполнении физической нагрузки [20]. Результаты исследования подтверждают данные, полученные в настоящем исследовании о том, что комплексное санаторно-курортное лечение, которое включает в себя воздействие природных и физических факторов на организм пациентов, перенесших вирусную инфекцию COVID-19, способствовали повышению общего адаптационного потенциала исследуемых, улучшению функционального состояния дыхательной и сердечно-сосудистой систем, коррекции вегетативного дисбаланса и повышению толерантности к физической нагрузке. Данные эффекты санаторно-курортного лечения, вероятно, связаны с их саногенетическим, адаптогенным воздействием на регуляторные системы организма [20].

Результаты настоящего исследования подтверждают результаты предыдущих работ, в которых отмечается положительная роль санаторно-курортного лечения в условиях Южного Берега Крыма на показатели внешнего дыхания у больных, что будет являться фактором, способствующим увеличению уровня контроля БА, в особенности, у постковидных пациентов [21].

Однако, несмотря на положительную динамику представленных объективных и субъективных показателей, обращает на себя внимание, что классическое санаторно-курортное лечение не оказывало достоверного влияния на уровень эозинофилов в крови и на уровень СРБ, который является маркером системного воспаления. Так, до начала санаторно-курортного лечения, уровень данного белка у исследуемых составлял 3,86 мг/л, а после проведенного лечения находился на уровне 3,73 мг/л ($p=0,12$). Данный уровень СРБ

соответствует низкоинтенсивному воспалению (3-10 мг/л) [22]. Постоянное воздействие системного воспаления оказывает неблагоприятное воздействие на течение бронхиальной астмы за счет дисбаланса провоспалительных и противовоспалительных медиаторов, что приводит к дисбалансу в иммунной системе и потенцированию БА [23]. Уровень постоянного системного воспаления может быть составляющей дисбаланса эндотоксин-связывающих систем организма [24], коморбидных патологий, в частности, ожирения [25], а также следствием перенесенной коронавирусной инфекции, в особенности дельта-варианта коронавируса [26].

Таким образом, субъективные и объективные методики обследования подтверждают частичную эффективность санаторно-курортного лечения пациентов с БА, перенесших новую коронавирусную инфекцию, в условиях ЮБК. Однако, выявлено, что классическое санаторно-курортное лечение не влияет на коррекцию системного воспаления и не оказывает значительного влияния на коморбидную патологию, что вероятно, может затруднить достижение целевых показателей контроля БА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам исследования выявлены достоверные различия как субъективных (шкала AQLQ) так и объективных (SpO_2 , ФЖЕЛ, ОФВ₁, Т6МХ) показателей, характеризующих улучшение уровня контроля бронхиальной астмы до и после санаторно-курортного лечения в условиях ЮБК. Однако, уровень СРБ, соответствовавший низкоинтенсивному воспалению, не претерпел достоверных изменений после проведенного санаторно-курортного лечения. Таким образом, можно отметить, что комплексное санаторно-курортное лечение больных с БА в постковидном периоде в условиях ЮБК является эффективным методом для поддержания должного уровня контроля БА вне обострений, однако не влияет на уровень системного воспаления, что требует дополнительного изучения и разработки новых подходов к методикам санаторно-курортного лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Плотникова П. А., Павлова В. Н., Джейранян С. Д., Тетерлева И. А. Бронхиальная астма: аспекты эпидемиологии, факторы риска, вариабельность клинической картины, прогноз. Студенческий 2021;41-2(169):23-25.

2. Гвозденко Т. А. Место профилактики и восстановительного лечения в сохранении здоровья. *Здоровье. Медицинская экология. Наука* 2014;2(56):6-8.
3. Пирогова М. Е., Беляева С. Н., Савченко В. М., Бобрик Ю. В. Влияние аэропалеонтологических факторов воздушной среды Южного берега Крыма на результаты санаторно-курортного лечения больных бронхиальной астмой. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2019;96(2):18-26. doi:10.17116/kurort20199602118.
4. Гостева Б. О., Ильясова Г. Ш., Иванов С. В. Роль комплексных профилактических мероприятий в лечении бронхиальной астмы на санаторно-курортном лечении в городе Евпатория. *Современные аспекты формирования ЗОЖ у молодого поколения: Сборник материалов II всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых; Май 15, 2020; Ростов-на-Дону. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_43039462_14354379.pdf (Дата обращения: 15.02.2025)*
5. Пономарева А. В., Яковлев М. Ю., Фесюн А. Д. и др. Медикаментозные и немедикаментозные методы лечения и реабилитации у детей с бронхиальной астмой (обзор). *Russian Journal of Rehabilitation Medicine*. 2021;(3):44-63.
6. Перельман Н. Л. Сравнительная характеристика качества жизни больных бронхиальной астмой с различными типами гиперреактивности дыхательных путей на физические стимулы. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2021;(81):55-61. doi:10.36604/1998-5029-2021-81-55-61.
7. Головачева Г. А. Анализ основных причин неконтролируемого течения бронхиальной астмы. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2009;87(4):128-130.
8. Собко Е. В., Крапошина А. Ю., Демко И. В. Проблема достижения контроля над бронхиальной астмой. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2011;(40):37-40.
9. Овчаренко С. И., Акулова М. Н., Смулевич А. Б. Что может улучшить контроль течения бронхиальной астмы. *Consilium Medicum*. 2010;12(3):62-67.
10. Ивашенко А. С., Дудченко Л. Ш., Каладзе Н. Н., Мизин В. И. Фенотипы бронхиальной астмы на санаторно-курортном этапе и персонализированные программы медицинской реабилитации. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2020;97(1):13-24. doi:10.17116/kurort20209701113.
11. Бабанов С. А., Стрижаков Л. А., Байкова А. Г., и др. Клинико-иммунологические особенности и прогнозирование при различных фенотипах профессиональной бронхиальной астмы. *Медицина труда и промышленная экология*. 2021;61(7):436-441. doi:10.31089/1026-9428-2021-61-7-436-441.
12. Белоглазов В. А., Яцков И. А., Усеинова Р. Х. Низкоинтенсивное воспаление в постковидном периоде как стратегическая цель лечения и реабилитации. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024;9(2):24-34. doi:10.29413/ABS.2024-9.2.3.
13. León-Pedroza J. I., González-Tapia L. A., del Olmo-Gil E., Castellanos-Rodríguez D., Escobedo G., González-Chávez A. Low-grade systemic inflammation and the development of metabolic diseases: from the molecular evidence to the clinical practice. *Cir Cir*. 2015;83(6):543-51. doi:10.1016/j.circir.2015.05.041.
14. Abdulan I. M., Feller V., Oancea A., Maștaleru A., Alexa A. I., Negru R., Cumpăt C. M., Leon M. M. Evolution of Cardiovascular Risk Factors in Post-COVID Patients. *J Clin Med*. 2023;12(20):6538. doi:10.3390/jcm12206538.
15. Juniper E. F., Svensson K., Mörk A. C., et al. Modification of the asthma quality of life questionnaire (standardised) for patients 12 years and older. *Health Qual Life Outcomes*. 2005;(3):58. doi:10.1186/1477-7525-3-58.
16. Собко Е. А., Демко И. В., Крапошина А. Ю. и др. Оценка показателей качества жизни и роли приверженности в достижении контроля при бронхиальной астме тяжелого течения. *Медицинский совет*. 2021;(16):45-51. doi:10.21518/2079-701X-2021-16-45-51.
17. Лещенко И. В. Контроль над бронхиальной астмой: актуальная проблема и ее решение в реальной клинической практике. *Пульмонология*. 2019;29(3):346-352. doi:10.18093/0869-0189-2019-29-3-346-352.
18. Баркалов С. А., Моисеев С. В., Требунцева Л. В. Модель интегральной оценки AQLQ, основанная на латентных переменных. *Проектное управление в строительстве*. 2019;4(17):91-96.
19. Дудченко Л. Ш., Каладзе Н. Н., Юсупалиева М. М. Реабилитация больных бронхиальной астмой с фиксированной обструкцией на санаторно-курортном этапе. *Физическая и реабилитационная медицина*. 2022;4(1):41-46. doi:10.26211/2658-4522-2022-4-1-41-46.
20. Ефименко Н. В., Абрамцова А. В., Симонова Т. М., Семухин А. Н. Оценка функционального состояния кардиореспираторной системы у пациентов после перенесенной COVID-19 пневмонии при проведении медицинской реабилитации на курорте. *Современные вопросы биомедицины*. 2021;1(14):2. doi:10.51871/2588-0500_2021_05_01_2.
21. Дудченко Л. Ш., Григорьев П. Е., Соловьева Е. А., Андреева Г. Н. Реабилитация боль-

ных после новой коронавирусной инфекции с акцентом на респираторную терапию. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2023;13(2):14-19. doi:10.29039/2224-6444-2023-13-2-14-19.

22. Андреев К. А., Горбенко А. В., Скирденко Ю. П. и др. Маркеры хронического низкоинтенсивного воспаления у здоровых респондентов. Современные проблемы науки и образования. 2024;(1):26. doi:10.17513/spno.33285.

23. Демко И. В., Собко Е. А., Чубарова С. В., Кублик Е. С., Минеева Е. С., Эйдемиллер Н. С. Взаимосвязь показателей системного воспаления и клеточного состава индуцированной мокроты при сочетании бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. РМЖ. 2020;(4):11-15.

24. Белоглазов В. А., Попенко Ю. О., Шадчнева Н. А., и др. Интегральные показатели антиэндоксинного иммунитета и системного воспаления у больных бронхиальной астмой при различных биофенотипах воспаления. Патогенез. 2020; 18(1):58-64. doi:10.25557/2310-0435.2020.01.58-64.

25. Кытикова О. Ю., Гвозденко Т. А., Антонюк М. В. Роль системного воспаления при бронхиальной астме и ожирении. Клиническая медицина. 2018;96(9):784-790. doi:10.18821/0023-2149-2018-96-9-784-790.

26. Военнов О. В., Зубеев П. С., Мокров К. В., Фёдоров М. Е., Гундерчук О. Н. Влияние системного воспаления на риск развития острой дыхательной недостаточности и летального исхода у пациентов с COVID-19. Медицинский вестник МВД. 2024;(3):22-26. doi:10.52341/20738080_2024_130_3_22.

REFERENCES

1. Plotnikova P. A., Pavlova V. N., Jeyranyan S. D., Teterleva I. A. Bronchial asthma: aspects of epidemiology, risk factors, variability of the clinical picture, prognosis. Student's 2021;41-2(169): 23-25. (In Russ.).

2. Gvozdenko T. A. The place of prevention and restorative treatment in maintaining health. Health. Medical ecology. Nauka 2014;2(56):6-8. (In Russ.).

3. Pirogova M. E., Belyaeva S. N., Savchenko V. M., Bobrik Yu. V. The influence of aeropalinological factors of the air environment of the Southern coast of Crimea on the results of sanatorium treatment of patients with bronchial asthma. Issues of balneology, physiotherapy and therapeutic physical education. 2019;96(2):18-26. (In Russ.). doi:10.17116/kurort20199602118.

4. Gosteva B. O., Ilyasova G. Sh., Ivanov S. V. The role of comprehensive preventive measures in the treatment of bronchial asthma in sanatorium-resort

treatment in the city of Yevpatoria. Modern aspects of the formation of healthy lifestyle among the younger generation: Collection of materials of the II All-Russian Scientific and Practical Conference of Students and young scientists; May 15, 2020; Rostov-on-Don. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_43039462_14354379.pdf. (Accessed 02.15.2025). (In Russ.).

5. Ponomareva A. V., Yakovlev M. Yu., Fesyun A. D. and others. Medicinal and non-medicinal methods of treatment and rehabilitation in children with bronchial asthma (review). Russian Journal of Rehabilitation Medicine. 2021;(3):44-63. (In Russ.).

6. Perelman N. L. Comparative characteristics of the quality of life of patients with bronchial asthma with various types of respiratory tract hyperreactivity to physical stimuli. Bulletin of physiology and pathology of respiration. 2021;(81):55-61. (In Russ.). doi:10.36604/1998-5029-2021-81-55-61.

7. Golovochesova G. A. Analysis of the main causes of uncontrolled bronchial asthma. Siberian Medical Journal (Irkutsk). 2009;87(4):128-130. (In Russ.).

8. Sobko E. V., Kraposhina A. Yu., Demko I. V. The problem of achieving control over bronchial asthma. Bulletin of physiology and pathology of respiration. 2011;(40):37-40. (In Russ.).

9. Ovcharenko S. I., Akulova M. N., Smulevich A. B. What can improve the control of bronchial asthma. Consilium Medicum. 2010;12(3):62-67. (In Russ.).

10. Ivashchenko A. S., Dudchenko L. Sh., Kaladze N. N., Mizin V. I. Phenotypes of bronchial asthma at the sanatorium stage and personalized medical rehabilitation programs. Issues of balneology, physiotherapy and therapeutic physical education. 2020;97(1):13-24. (In Russ.). doi:10.17116/kurort20209701113.

11. Babanov C. A., Strizhakov L. A., Baykova A. G., et al. Clinical and immunological features and prognosis in various phenotypes of occupational bronchial asthma. Occupational medicine and industrial ecology. 2021;61(7):436-441. (In Russ.). doi:10.31089/1026-9428-2021-61-7-436-441.

12. Beloglazov V. A., Yatskov I. A., Useinova R. H. Low-intensity inflammation in the postcovid period as a strategic goal of treatment and rehabilitation. Acta Biomedica Scientifica. 2024;9(2):24-34. (In Russ.). doi:10.29413/ABS.2024-9.2.3.

13. León-Pedroza J. I., González-Tapia L. A., del Olmo-Gil E., Castellanos-Rodríguez D., Escobedo G., González-Chávez A. Low-grade systemic inflammation and the development of metabolic diseases: from the molecular evidence to the clinical practice. Cir Cir. 2015;83(6):543-51. (In Russ.). doi:10.1016/j.circir.2015.05.041.

14. Abdulan I. M., Feller V., Oancea A., Maștaleru A., Alexa A. I., Negru R., Cumpăt C. M., Leon M. M. Evolution of Cardiovascular Risk Factors in Post-COVID Patients. *J Clin Med*. 2023;12(20):6538. doi:10.3390/jcm12206538.
15. Juniper E. F., Svensson K., Mörk A. C., et al. Modification of the asthma quality of life questionnaire (standardised) for patients 12 years and older. *Health Qual Life Outcomes*. 2005;(3):58. doi:10.1186/1477-7525-3-58.
16. Sobko E. A., Demko I. V., Kraposhina A. Yu. and others. Assessment of quality of life indicators and the role of adherence in achieving control in severe bronchial asthma. *Medical advice*. 2021;(16):45-51. (In Russ.). doi:10.21518/2079-701X-2021-16-45-51.
17. Leshchenko I. V. Control of bronchial asthma: the actual problem and its solution in real clinical practice. *Pulmonology*. 2019;29(3):346-352. (In Russ.). doi:10.18093/0869-0189-2019-29-3-346-352.
18. Barkalov S. A., Moiseev S. V., Trebuntseva L. V. The model of integral estimation of AQLQ based on latent variables. *Project management in construction*. 2019;4(17):91-96. (In Russ.).
19. Dudchenko L. Sh., Kaladze N. N., Yusupalieva M. M. Rehabilitation of patients with bronchial asthma with fixed obstruction at the sanatorium stage. *Physical and rehabilitation medicine*. 2022;4(1):41-46. (In Russ.). doi:10.26211/2658-4522-2022-4-1-41-46.
20. Efimenko N. V., Abramtsova A. V., Simonova T. M., Semukhin A. N. Assessment of the functional state of the cardiorespiratory system in patients after COVID-19 pneumonia during medical rehabilitation at the resort. *Modern issues of biomedicine*. 2021;1(14):2. (In Russ.). doi:10.51871/2588-0500_2021_05_01_2.
21. Dudchenko L. Sh., Grigoriev P. E., Solovyova E. A., Andreeva G. N. Rehabilitation of patients after a new coronavirus infection with an emphasis on respiratory therapy. *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2023;13(2):14-19. (In Russ.). doi:10.29039/2224-6444-2023-13-2-14-19.
22. Andreev K. A., Gorbenko A. V., Skirdenko Yu. P. and others. Markers of chronic low-intensity inflammation in healthy respondents. *Modern problems of science and education*. 2024;(1):26. doi:10.17513/spno.33285.
23. Demko I. V., Sobko E. A., Chubarova S. V., Kublik E. S., Mineeva E. S., Eidemiller N. S. Interrelation of indicators of systemic inflammation and cellular composition of induced sputum in a combination of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Permanent residence*. 2020;(4):11-15.
24. Beloglazov V. A., Popenko Yu. O., Shadchneva N. A., and others. Integral indicators of antiendotoxin immunity and systemic inflammation in patients with bronchial asthma with various biophenotypes of inflammation. *Pathogenesis*. 2020;18(1):58-64. doi:10.25557/2310-0435.2020.01.58-64. (In Russ.).
25. Kytikova O. Yu., Gvozdenko T. A., Antonyuk M. V. The role of systemic inflammation in bronchial asthma and obesity. *Clinical medicine*. 2018;96(9):784-790. (In Russ.). doi:10.18821/0023-2149-2018-96-9-784-790.
26. Voennov O. V., Zubeev P. S., Mokrov K. V., Fedorov M. E., Gunderchuk O. N. The effect of systemic inflammation on the risk of acute respiratory failure and death in patients with COVID-19. *Medical Bulletin of the Ministry of Internal Affairs*. 2024;(3):22-26 (In Russ.). doi:10.52341/20738080_2024_130_3_22.

НЕЙРОННАЯ СЕТЬ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ТЕРМИЧЕСКИМИ ОЖОГАМИ КОЖИ

Коновалова А. А., Цепелев В. Л.

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»), 672000, ул. Горького, д. 39 а, Чита, Россия

Для корреспонденции: Коновалова Алина Анатольевна, аспирант кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», e-mail: kuzmina-aa@mail.ru

For correspondence: Alina A. Konovalova, postgraduate student of the Department of Hospital Surgery with the course of Pediatric Surgery, Chita State Medical Academy, e-mail: kuzmina-aa@mail.ru

Information about authors:

Konovalova A. A., <https://orcid.org/0009-0007-2565-0359>

Tsepelev V. L., <https://orcid.org/0000-0002-2166-5154>

РЕЗЮМЕ

Цель исследования - разработать модель ранней диагностики острого повреждения почек (ОПП) у больных с термическими ожогами кожи путем нейросетевого анализа данных. Материал и методы. В настоящее исследование включены 109 пациентов, из них 74 с термическими ожогами кожи I-III степени, общая площадь кожного поражения составила 30%. Уровень цистатина С (Cyst.C), миоглобина (МВ), кальпротектина (MRP8/14), молекул межклеточной адгезии (ICAM, VCAM), концентрация миелопероксидазы (МРО) определен посредством мультиплексного анализа на проточном цитофлуориметре. Результаты. При поступлении пациента в стационар были определены общепринятые критерии диагностики острого повреждения почек, такие как концентрация креатинина и уровень суточного диуреза. А также была определена концентрация биомаркеров острого повреждения почек, которые повышается при остром повреждении почек. В современной медицине прогрессивным направлением развитием прогнозировании ОПП возможен посредством искусственного интеллекта. Для создания нейронной сети в многослойный перцептон были включены маркеры острого повреждения почек в сыворотке крови: Cyst.C; МВ; MRP8/14; ICAM; VCAM; МРО. На основе разработанной модели определяли вероятность развития ОПП у больных с термическими ожогами кожи, при анализе показателей, выявленных в сыворотке крови, где точность прогноза разработанной модели составила 96,3%. Заключение. Применение нейронной сети для ранней диагностики острого повреждения почек обладает высокой степенью точности. Данную технологию следует использовать для оптимизации введения больных с обширными и/или глубокими ожогами кожи, что может позволить снизить число летальных исходов от острого повреждения почек при термических ожогах кожи.

Ключевые слова: термические ожоги, острое повреждение почек, нейронная сеть, цистатин С, миоглобин, кальпротектин, молекулы межклеточной адгезии, миелопероксидаза.

NEURAL NETWORK FOR FORECASTING ACUTE KIDNEY INJURY IN PATIENTS WITH THERMAL SKIN BURNS

Konovalova A. A., Tsepelev V. L.

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

SUMMARY

The aim of the study was to develop a method for predicting early acute kidney injury (AKI) in patients with thermal skin burns by neural network data analysis. Material and methods. 109 patients were included in the study, 74 of them with thermal skin burns of I-III degree. The levels of cystatin C (Cyst.C), myoglobin (MB), calprotectin (MRP8/14), intercellular adhesion molecules (ICAM, VCAM), myeloperoxidase (MPO) were determined by multiplex analysis on a flow cytometer. Results. Upon admission to the hospital, generally accepted criteria for the diagnosis of acute kidney injury, such as creatinine concentration and daily diuresis, were determined. The concentration of biomarkers of acute kidney injury, which increases with acute kidney injury, was also determined. In modern medicine, the progressive development of AKI prediction is possible through artificial intelligence. To create a neural network, markers of acute origin with an access point in blood crosslinking were included in the multidisciplinary perceptron: Cyst.C; MB; MRP8/14; ICAM; VCAM; MPO. Based on the developed model, the probability of developing AKI in patients with thermal skin burns was determined by analyzing the indicators detected in blood serum, where the accuracy of the forecast of the developed model was 96.3%. Conclusion. The use of a neural network for early diagnosis of acute kidney injury has a high degree of accuracy. This technology should be used.

Key words: thermal burns, acute kidney injury, neural network, cystatin C, myoglobin, calprotectin, intercellular adhesion molecules, myeloperoxidase.

При оценке структуры травматизма – термические ожоги кожи занимают лидирующее место. К сожалению, диагностика и прогнозирование острого повреждения почек (ОПП) часто пропущенный этап ведения больных с термическими ожогами кожи, что более в четверти случаев приводит к летальному исходу [1]. Частота ОПП возрастает при увеличении глубины и площади поражения кожи [2]. Диагностика ОПП основывается на определении повышения уровня сывороточного креатинина и снижение объема суточного диуреза. Важно, что имеется ряд недостатков в использовании данных показателей при диагностике ОПП [3]. Демографические, антропометрические показатели, наличие хронических заболеваний при котором происходит коррективками лекарственными препаратами влияют на изменения уровня креатинина. В лечении пациентов с термической травмой проводят гормональную, инфузионную, антибактериальную терапию, которая оказывает влияние на такой показатель как креатинин сыворотки крови, тем самым происходит искажения полученных данных и промедление в диагностике ОПП. Имеются данные, что возрастание концентрации креатинина происходят тогда, когда гибнут более половины нефронов почечной ткани [4]. При обширных и/или глубоких ожогах суточный диурез снижается, в том числе и за счёт снижения объема циркулирующей крови и сосудистого выпота с кожных покровов, что не в полной мере может указывать на ОПП [5]. В практической медицине при термических ожогах важно не столько диагностировать острое повреждение почек, сколько спрогнозировать его, что позволит снизить вероятность летального исхода.

Современным направлением в диагностике острого повреждения почек служит изучение уровня новых биомаркеров, которые могут выявить начавшееся ОПП и отразить динамику состояния почечной паренхимы при разных стадиях течения ожоговой болезни [6].

Перспективным направлением в прогнозировании ОПП после получения термической травмы становится разработка и внедрение инновационных технологий, которые основываются на использовании искусственного интеллекта. Последний представляет собой способность машин выполнять особенные интеллектуальные задачи для прогнозирования и диагностики заболеваний.

В направлении медицины это может улучшить эффективность и качество лечения. Один из ключевых аспектов искусственного интеллекта является машинное обучение, которое позволяет системам не просто решать отдельные задачи, но и обучаться на основе данных, что позволяет сделать их адаптивно более точными в прогнозах.

Машинное обучение позволяет анализировать большие объемы медицинских данных, на основе анализа можно создать алгоритмы, которые могут предсказать исход заболевания или вероятность возникновения осложнения.

Одной из самых продвинутых форм машинного обучения — это нейронные сети, которые представляют собой сложные математические модели, способные выявлять линейные и нелинейные зависимости между переменными [7]. Нейронные сети состоят из слоев, каждый из которых выполняет определенные функции обработки баз данных. Эти слои могут быть редактированы, в зависимости от поставленных целей, что называется архитектурой сети. В настоящее время самый распространенный вариант типа нейронной сети в медицине служит – многослойный перцептон. Смысл данного типа заключён в наличии входного и выходного слоя, которые связаны посредством многочисленных скрытых слоев. У каждого нейрона имеется свой вес, который отображает важность информации, которую он несет и передает другому нейрону. Каждый нейрон в одном слое связан с следующим нейроном в следующем слое [8].

Главная задача нейронной сети оптимизировать веса нейронов таким образом, чтобы построенная система могла давать точные предсказания на основе новых данных. Современные исследования показывают, что применение искусственного интеллекта и нейронных сетей в медицине, могут привести к быстрому прогнозированию осложнений, в связи с этим и прогнозирование развития ОПП у больных с ожогами может стать лучше [9].

Цель исследования - разработать модель ранней диагностики острого повреждения почек (ОПП) у больных с термическими ожогами кожи путем нейросетевого анализа данных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 109 пациентов, 74 из которых получили тяжёлую термическую травму I, II и III степени с площадью поражения кожных покровов 33,0(30,0; 45,0)%, из которой не менее 15% глубокого ожога. На базах ГУЗ «Городская клиническая больница №1» г. Читы и ГУЗ «Краевая клиническая больница» пациенты проходили лечение в период с сентября 2021 года по декабрь 2024 года. В группе пациентов с термическими ожогами кожи 47 (63,5%) были мужчины и 27 (36,5%) женщины, возраст составил 42,0 (21,0; 53,5) года. Группу контроля была составлена из 35 здоровых людей, средний возраст 36,0 (28; 53) лет, в отношении 21 (60,0) % мужчин, 14 (40,0) % женщин. Пациенты принимали участие в исследовании добровольно, в соответствии с по-

зициями биомедицинской этики и по эталону Хельсинкской декларации. Проведена независимая этическая экспертиза на базе ФГБУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, протокол №117 от ноября 2021 г. Для достоверности результатов были введены принципы исключения, в которые включены аномалии и заболевания почек: хроническая болезнь почек, хронические заболевания почек (гипертоническая нефропатия, амилоидоз почек, подагрическая нефропатия, тубуло-интерстициальный нефрит, стеноз почечной артерии, неконтролируемая артериальная гипертензия, гломерулонефрит, гидронефроз, мочекаменная болезнь, аномалии мочевыделительной системы), болезни системными заболеваниями (склеродермией, васкулитом, сахарным диабетом, сочетанные и комбинированные травмы, в том числе ожоговая ингаляционная травма, возраст пациентов младше 15 и старше 70 лет, наличие онкологических заболеваний, беременность, острые заболевания (респираторно-вирусная, гнойно-воспалительная инфекция).

Исследование включало определение уровней цистатина С, миоглобина, кальпротектина, молекул межклеточной адгезии (ICAM, VCAM), миелопероксидазы. Биологический материал был взят в момент поступления, после катетеризации периферической вены. Измерения проводили методом мультиплексного анализа на проточном цитофлуориметре CytoFlex LX (Beckman Coulter, США) с использованием наборов Human Kidney Function Panel 1 Mix and Match Subpanel (For Urine Sample) (BioLegend, США). Анализ выполняли в программе BioLegend's LEGENDplex™ data analysis software v8.0 (BioLegend, США) согласно инструкции фирмы-производителя [10]. Определение уровня креатинина в сыворотке венозной крови проводили кинетическим методом Яффе с пикриновой кислотой на аппарате AU-680.

Вторым этапом была произведена статистическая обработка с помощью пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Corporation, USA). Нормальность распределения количественных признаков оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Учитывая распределение признаков отличное от нормального во всех исследуемых группах, статистическую обработку полученных данных проводили непараметрическим методом Манна-Уитни с учетом поправки Бонферрони для сравнения исследуемой группы с группой контроля. Для попарного сравнения периодов ожоговой болезни между собой использовали стандартизованную оценку Z-score [9]. Для определения корреляционных связей между исследуемыми параметрами использовали коэффи-

циент Спирмена. Силу связи между исследуемыми параметрами определяли по шкале Чеддока [9]. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При поступлении пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии был проанализирован уровень сывороточного креатинина – 96,0 (85; 103) мкмоль/л, $U=297,0$, $p < 0,001$, но на вторые сутки значение изменилось до 134,0 (124; 147) мкмоль/л $U=34,0$, $p < 0,001$, показатель Z-score, составил $Z=-7,1$; $p < 0,001$. В группе здоровых пациентов уровень креатинина был равен 75,0 (71; 77) мкмоль/л.

При поступлении за 24 часа объем мочи у пациентов был равен 400,0 (350; 512) мл $U=0,0$; $p < 0,001$, при этом в группе контроля 2000,0 (1950; 2100) мл.

По уровню креатинина был произведен расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ), который был равен 81,0 (67; 94) мл/мин $U=426,0$, $p < 0,001$, затем показатель снизился до значений 52,0 (40; 64) мл/мин $U=34,0$, $p < 0,001$ и $Z=-7,1$; $p < 0,001$. В группе контроля СКФ равна 103,0 (93; 112) мл/мин.

При расчете тестовой статистики отобранных показателей, выявлено, что в период ожогового шока концентрация белков увеличивалась в отличие от группы контроля. Цистатин С показал значения выше в 1,6 раза, миоглобин в 64 раз, кальпротектин в 26 раз, ICAM в 2,8 раза, VCAM в 1,5 раза, миелопероксидаза в 1,6 раза (табл.1).

При анализе полученных данных выявлены взаимосвязи между клиническими общепринятыми показателями и белками, включенными в нейросеть. Заметная обратная связь выявлена между СКФ и цистатином С ($rs=-0,5$; $p < 0,001$) и СКФ с кальпротектином ($rs=-0,5$; $p < 0,001$).

Уровень диуреза и миоглобин показал обратную умеренную связь ($rs=-0,5$; $p < 0,001$).

В качестве входных нейронов были включены: цистатин С (Cyst.C), миоглобин (MB), кальпротектин (MRP8/14), молекулы межклеточной адгезии (ICAM, VCAM), миелопероксидаза (MPO), а также данные об концентрации креатинина в сыворотке крови, как основного общепринятого критерия диагностики ОПП. За точку отсчета считали значения креатинина при ОПП выше 110 мкмоль/л.

В архитектуру многослойного перцептона мы включили 2 скрытых слоя, что является оптимальным для числа входных нейронов, которых пять и соответствуют количеству исследуемых параметров. Автоматический выбор архитектуры сети включил 4 нейрона в первый слой и 3 нейрона во второй, которые позволяют опре-

Таблица 1. Уровень биомаркеров ОПП, кальпротектина, молекул межклеточной адгезии и миелопероксидазы в сыворотке крови у больных с термическими ожогами кожи.

Table 1. The level of biomarkers of AKI, calprotectin, intercellular adhesion molecules, and myeloperoxidase in blood serum in patients with thermal skin burns.

Показатель	Группа контроля (n=35)	Период ожогового шока (n=74)	Критерии Манна-Уитни
Цистатин С нг/мл	736 (578; 966)	1388 (1063; 3149)	U=233 p<0,001
Миоглобин нг/мл	44 (35; 66)	2856 (1842; 4293)	U=0 p<0,001
Кальпротектин нг/мл	70 (51; 83)	1874 (1265; 2330)	U=0 p<0,001
ICAM нг/мл	269 (213; 339)	764 (724; 868)	U=60 p<0,001
VCAM нг/мл	743 (462; 813)	1122 (992; 1258)	U=48 p<0,001
Миелопероксидаза нг/мл	200 (81; 414)	318 (211; 424)	U=960 P=0,029

делить раннюю диагностику ОПП. Нами была включена сигмоидная функция активации, которая позволяет искать взаимосвязи взвешенных сумм в обоих скрытых слоях. В завершающем выходном слое использовали сигмоид, в связи с тем, что функция действий переменных опосредована и переводит их в значения (0; 1), что согласуется с первичным дизайном исследования. Для проверки ошибок была анализирована сумма квадратов. Выходной слой содержит две целевые переменные, которые являются зависимыми: наличие или отсутствие ОПП (рисунок 1). Из 109 пациентов

группы, которые не имели ОПП, результат расчета оказался отрицательным у 38 пациентов, положительным у 3; у 67 пациентов имеющие ОПП результат положительный, а у 1 отрицательный результат, при имеющемся ОПП. Безошибочность прогноза полученной модели составила 96,3%; чувствительность 100,0%; специфичность 97,6%. Площадь под кривой - 0,98 [95% ДИ 0,97-1,00], p<0,001. Принимая во внимания прогноз модели, который приближен к 100%, можно акцентировать внимание, что разработанная нейронная сеть обладает высокой результативностью.

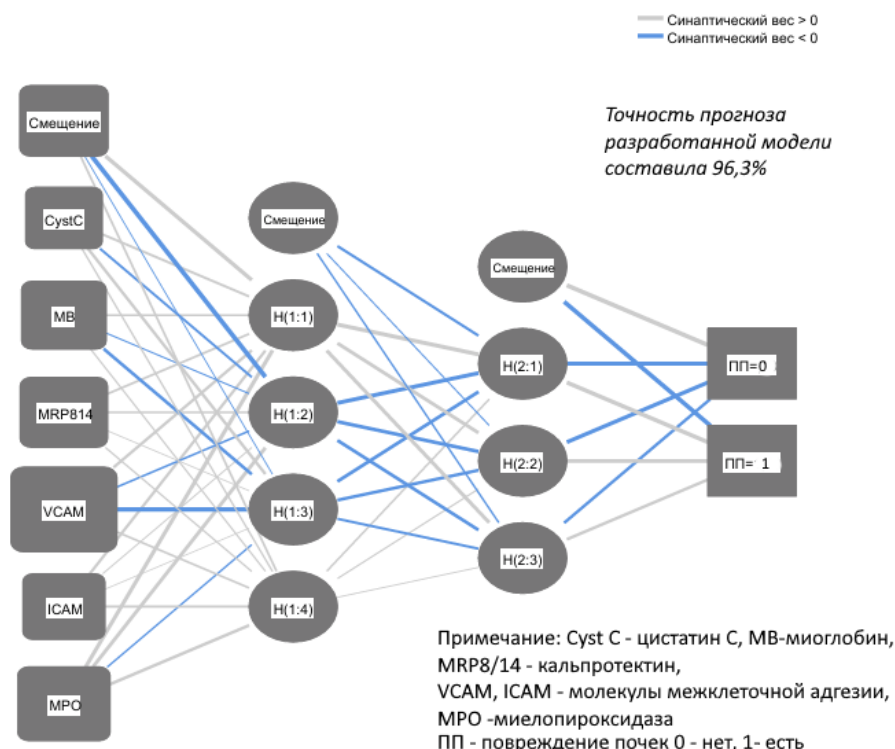


Рис. 1. Структура многослойного перцептона, позволяющего прогнозировать развитие острого повреждения почек.

Fig.1. The structure of a multilayer perceptron that allows forecasting the development of acute kidney injury

Наглядная информативность нейросети для диагностики ОПП обозначена на графике ROC-анализа (рис.2).

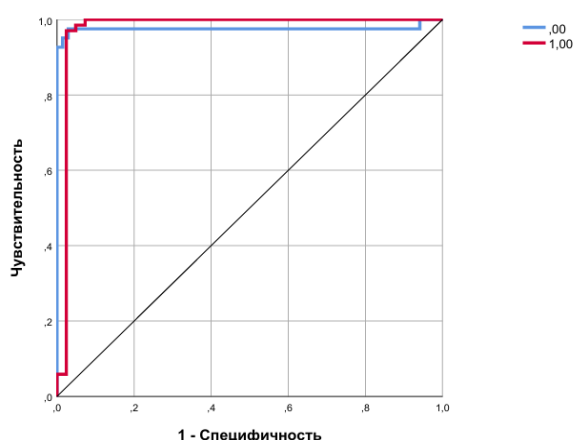


Рис. 2. ROC-анализ информативности многослойного перцептрона в ранней диагностике ОПП. ROC-AUC = 0,99 [95 % ДИ 0,97-1,00], $p < 0,001$
Fig. 2. ROC analysis of the informative value of a multilayer perceptron in the early diagnosis of AKI. ROC-AUC = 0.99 [95% CI 0.97-1.00], $p < 0.001$

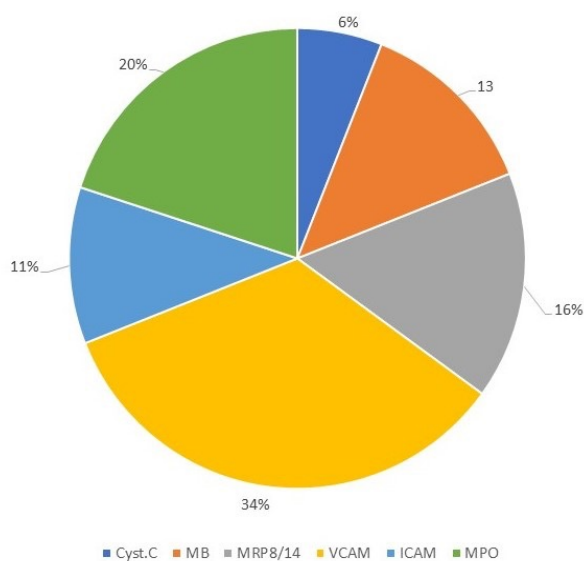


Рис. 3. Важность нейронов в структуре разработанной модели
Fig. 3. The importance of neurons in the structure of the developed model

Важность нейронов в структуре разработанной модели указывает на наибольшую значимость VCAM, миелопероксидазы, ICAM, кальпротектина в качестве маркеров развития ОПП (рис. 3).

В ходе проверки работы полученной нейронной сети, при выборке пациентов, сформированных методом RANDOMIZE из 33 человек, процент ошибочных предсказаний составил 3,7%

(1/33), что соизмеримо с результатами на этапе обучения нейронной сети.

ОБСУЖДЕНИЕ

Термические ожоги кожи имеют большой вариационный ряд осложнений, из которых около 30% занимает острое повреждение почек. Общепринятые диагностические критерии по классификации KDIGO 2021 года, такие как концентрация креатинина и объем диуреза при ожоговой болезни не отражают полную картину острого повреждения почек [2]. Наши проведенные исследования также подтверждают эти данные, когда оценивалась концентрация креатинина рост был отмечен после 48 часов после получения термической травмы, что может прослужить промедлением начала терапии и неблагоприятным исходом. Объем суточного диуреза в первые сутки едва достигал объема 500 мл, но при этом ОПП развивается не у всех больных. Для того, чтобы диагностировать ОПП в первые сутки после получения травмы необходим поиск новых биомаркеров.

Для построения нейронной сети были отобраны показатели такие как: цистатин с, миоглобин, кальпротектин, молекулы межклеточной адгезии (ICAM, VCAM), миелопероксидаза.

При проведении тестовой статистики мы отмечали статистически значимую разницу концентрации белков при течении ожогового шока с группой контроля, а затем выявили корреляционную взаимосвязь с креатинином, диурезом и функциональным показателем – скоростью клубочковой фильтрации. Данные связи позволяют использовать полученные данные белков как предикторы развития ОПП.

Цистатин с – белок, который секретируется всеми ядерными клетками, в 90% полностью реабсорбируется в почках. При термических ожогах кожи был исследован, выявлена взаимосвязь, которая отражает СКФ, наши исследования полностью подтверждают эти данные [11; 12].

Так же наши данные подтверждают исследования и о миоглобине, который относится к классу гемопротеинов и обладает большой связывающей способностью кислорода, в отличие от гемоглобина. В связи с чем легко транспортирует кислород к скелетным мышцам, которые вырабатывают энергию за счет сложных реакций. При глубоких термических ожогах, миоглобин активно приобретает свободную форму, за счет чего концентрация белка в сыворотке крови увеличивается, а затем фильтруется почками, но при большой молекулярной массе оказывает негативное действие на почечные каналы забивая их [13].

Цистатин с и миоглобин изучены при остром повреждении почек при термических ожогах

кожи в период ожогового шока, но следующие показатели, использованные нами не исследованы в аспекте ОПП при термических ожогах кожи. В связи с их патогенетической ролью, мы их не можем назвать биомаркерами ОПП, но при этом они являются значимыми звеньями патогенеза в развитии ОПП. Если оценить тестовую статистику, то можно выделить цистатин С как один из важных прогностических критериев для диагностики повреждения почек, но множественный компьютерный анализ нам показывает отличную картину от нашего привычного мировоззрения, отдав предпочтения молекулам межклеточной адгезии.

Молекулы межклеточной адгезии, представляют собой белок, который связанный с мембранной клеток, тем самым обеспечивают механическое воздействие клеток между собой. Молекула ICAM является гликопротеином, который экспрессируется на поверхности клеток. Известна иммунная функция, когда, находясь на эндотелиальных клетках помогает адгезировать и менять форму лейкоцитов, что может происходить и при термических ожогах кожи [14]. Данный механизм активизируется в ответ на медиаторы воспаления, количество которых увеличивается в почках при течении ожоговой болезни [15]. Молекула VCAM, чаще всего рассматривается при вторично-опосредованных воспалительных процессах в почечных тканях, так как сама молекула относится к белкам иммунного происхождения и экспрессируется в ответ на поражения эндотелия [16]. Как раз данная молекула показывает самую большую значимость в прогнозировании развития острого повреждения почек, но при это не большие увеличения при оценки тестовой статистики.

В контексте развития ОПП интересны и белки острой фазы воспаления, которые как выяснилось оказывают воздействие на повреждение почек. Кальпротектин, который высвобождается в активированных нейтрофилах, увеличивается при активизации иммунного ответа. Повышение концентрации и взаимосвязь с общими диагностическими критериями подтверждает это, так же исследователи отмечают, что данный показатель отражает в достаточной степени поражения почек при сердечно-сосудистых заболеваниях [17].

Важно отметить, что каждый биомаркер отражает свою топографическую роль, при возникновении острого повреждения почек, поэтому при применении нейронных сетей все показатели являлись важными при прогнозировании ОПП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение искусственного интеллекта для ранней диагностики острого повреждения почек

при возникновении термических ожогов кожи обладает высокой степенью точности 96%. Несомненно, что в наших реалиях данный метод диагностики не может использоваться повсеместно, потому что, во-первых, данные биомаркеры широко не используются в клинической практике, во-вторых, нет профильного обучения специалистов, которые могли бы работать с данным программным обеспечением. Поэтому в скором времени нами планируется создание мобильного приложения, позволяющего в считанные секунды оценить вероятность развития ОПП на основании анализа указанных маркеров. Данную технологию можно рассматривать для оптимизации диагностики ОПП у пациентов с термическими ожогами кожи, что позволит снизить частоту развития острого повреждения почек и улучшить исходы заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Chen B., Zhao J., Zhang Z. et al. Clinical characteristics and risk factors for severe burns complicated by early acute kidney injury. *Burns*. 2020;46(5):1100-1106. doi:10.1016/j.burns.2019.11.018.
2. Шилова Е. М., Смирнова А. В., Козловская Н. Л. Нефрология. ГЭОТАР-Медиа; 2020.
3. Малярчиков А. В., Шаповалов К. Г., Лукьянов С. А., Терешков П. П., Казанцева Л. С. Острое почечное повреждение у больных пневмониями на фоне гриппа А/Н1N1. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021;6(3):53-59. doi:10.29413/ABS.2021-6.3.5.
4. Khandelwal A., Satariano M., Doshi K. Management and outcomes of acute kidney injury due to burns: a literature review. *Journal of Burn Care Research*. 2024;45(2):323-337. doi:10.1093/jbcr/irad121.
5. Desai R.J., Kazarov C.L., Wong A., Kane-Gill S.L. Kidney Damage and Stress Biomarkers for Early Identification of Drug-Induced Kidney Injury: A Systematic Review. *Drug Saf*. 2022;45(8):839-852. doi:10.1007/s40264-022-01202-2.
6. Бенуа С. В., Чичча Э. А. Цистатин С как биомаркер хронической болезни почек: последние разработки. Экспертный обзор молекулярной диагностики. 2020;20(10):1019-1026. doi:10.1080/14737159.2020.1768849.
7. Yanamala A. K., Y. Suryadevara S. Emerging Frontiers: Data Protection Challenges and Innovations in Artificial Intelligence. *International Journal of Machine Learning Research in Cybersecurity*

and Artificial Intelligence. 2024;15(1):74-102. doi:10.24989/ocg.v341.21.

8. Mfetoum I. M., Ngoh, S. K., Molu R. J., Nde Kenfack B. F., Onguene, R., Naoussi, S. R., Berhanu M. A multilayer perceptron neural network approach for optimizing solar irradiance forecasting in Central Africa with meteorological insights. *Scientific Reports*. 2024;14(1):3572. doi:10.1038/s41598-024-54181-y.

9. Мудров В. А. Алгоритмы статистического анализа количественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020; 1: 140–150. DOI: 10.52485/19986173_2020_1_140.

10. Lehmann J. S., Rughwani P., Kolenovic M., Ji S., Sun B. LEGENDplex™: Bead-assisted multiplex cytokine profiling by flow cytometry. *Methods Enzymol*. 2019;629:151-176. doi:10.1016/bs.mie.2019.06.001.

11. Haines R. W., Fowler A. J., Liang K., Pearse R. M., Larsson A. O., Puthucherry Z., Prowle J. R. Comparison of cystatin C and creatinine in the assessment of measured kidney function during critical illness. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2023;18(8):997-1005. doi:10.2215/CJN.0000000000000203

12. Khandelwal A., Satariano M., Doshi K., Aggarwal P., Avasarala V., Sood A., Bansal S., Neyra JA., Raina R Management and Outcomes of Acute Kidney Injury due to Burns: A Literature Review. *J Burn Care Res*. 2024; 4;45(2):323-337. doi: 10.1093/jbcr/irad121.

13. Folkestad T., Brurberg K. G., Nordhuus K. M., Tveiten C. K., Guttormsen A. B., Os I., Beitland S. Acute kidney injury in burn patients admitted to the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020 Jan 2;24(1):2. doi:10.1186/s13054-019-2710-4.

14. Tomita-Yagi A., Ozeki-Okuno N., Watanabe-Uehara N., Komaki K., Umehara M., Sawada-Yamauchi H., Kusaba T. The importance of proinflammatory failed-repair tubular epithelia as a predictor of diabetic kidney disease progression. *Iscience*. 2024; 27(2). doi:10.1016/j.isci.2024.109020.

15. Hu W., Zhao J., Hu Y., Song S., Chen X., Sun Y. Huangqi Jiuni decoction prevents acute kidney injury induced by severe burns by inhibiting activation of the TNF/NF-κB pathway. *Journal of Ethnopharmacology*/2024;320:117344. doi:10.1016/j.jep.2023.117344.

16. Bilen A., Calik I., Yayla M., Dincer B., Tavaci T., Cinar I., Mercantepe F. Does daily fasting shielding kidney on hyperglycemia-related inflammatory cytokine via TNF-α, NLRP3, TGF-β1 and VCAM-1 mRNA expression. *International*

journal of biological macromolecules. 2021;190:911-918. doi:10.1016/j.ijbiomac.2021.08.216.

17. Hasheminejad M., Dadras A., Toloui A., Bazargani B., Ataei N., Ramawad H. A., Hosseini M. Urinary Calprotectin as a Biomarker in the Early Diagnosis of Pediatric Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Pediatrics Review*. 2024; 12(3):223-232. doi: 10.32598/jpr.12.3.1169.1.

REFERENCES

1. Chen B., Zhao J., Zhang Z. and al. Clinical characteristics and risk factors of severe burns complicated by early acute kidney injury. *Burns*. 2020;46(5):1100-1106. doi:10.1016/J.Burns.2019.11.018.

2. Shilova E. M., Smirnova A. V., Kozlovskaya N. L. *Nephrology*. GEOTAR- media. 2020. (In Russ.).

3. Malyarchikov A. V., Shapovalov K. G., Lukyanov S. A., Tereskov P. P., Kazantseva L. S. Acute mental shock from a large immersion in influenza A/H1N1. *The Scientific Law of biomedicine*. 2021;6(3):53-59. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2021-6.3.5.

4. Khandelwal A., Satariano M., Doshi K. Treatment and outcomes of acute kidney injury due to burns: a literature review. *Journal of Research in the field of burns treatment*. 2024;45(2):323-337. doi:10.1093/jbcr/irad121.

5. Desai R. J., Kazarov C. L., Wong A., Kane-Gill S. L. Kidney Damage and Stress Biomarkers for Early Identification of Drug-Induced Kidney Injury: A Systematic Review. *Drug Saf*. 2022;45(8):839-852. doi:10.1007/s40264-022-01202-2.

6. Benois S. V., Ciccio E. A. Cystatin C as a biomarker of chronic kidney disease: recent developments. *Expert review of molecular diagnostics*. 2020;20(10):1019-1026. doi:10.1080/14737159.2020.1768849.

7. Yanamala A. K., Y. Suryadevara S. Emerging Frontiers: Data Protection Challenges and Innovations in Artificial Intelligence. *International Journal of Machine Learning Research in Cybersecurity and Artificial Intelligence*. 2024;15(1):74-102. doi:10.24989/ocg.v341.21.

8. Mfetoum I. M., Ngoh, S. K., Molu R. J., Nde Kenfack B. F., Onguene, R., Naoussi, S. R., Berhanu M. A multilayer perceptron neural network approach for optimizing solar irradiance forecasting in Central Africa with meteorological insights. *Scientific Reports*. 2024;14(1):3572. doi:10.1038/s41598-024-54181-y.

9. Mudrov V. A. Algorithms for statistical analysis of quantitative features in biomedical research using the SPSS software package. *Zabaikalsky Medical Bulletin*. 2020;1:140-150. (In Russ.). doi:10.52485/19986173_2020_1_140.

10. Lehmann J. S., Rughwani P., Kolenovic M., Ji S., Sun B. LEGENDplex™: Bead-assisted multiplex cytokine profiling by flow cytometry. *Methods Enzymol.* 2019;629:151-176. doi:10.1016/bs.mie.2019.06.001.
11. Haines R. V., Fowler A. J., Liang K., Pierce R. M., Larsson A. O., Putucheari Z., Prole J. R. Comparison of cystatin C and creatinine in the assessment of renal function during critical conditions. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2023;18(8):997-1005. doi: 10.2215/CJN.00000000000000203
12. Khandelwal A., Satariano M., Doshi K., Aggarwal P., Avasarala V., Sood A., Bansal S., Neira J., Raina R. Treatment and outcomes of acute kidney injury due to burns: a literature review. *J Recommendations for the treatment of burns.* 2024; 4;45(2):323-337. doi:10.1093/jbcr/irad121.
13. Volkestad T., Brurberg K. G., Nordhuus K. M., Tveiten K. K., Guttormsen A. B., Os I., Beitland S. Acute kidney injury in burn patients admitted to the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *A critical case.* January 2, 2020, 24(1):2. doi:10.1186/s13054-019-2710-4.
14. Tomita-Yagi A., Ozeki-Okuno N., Watanabe-Uehara N., Komaki K., Umehara M., Sawada-Yamauchi H., Kusaba T. The importance of proinflammatory failed-repair tubular epithelia as a predictor of diabetic kidney disease progression. *Iscience.* 2024;27(2). doi 10.1016/j.isci.2024.109020.
15. Hu W., Zhao J., Hu Y., Song S., Chen X., Sun Y. Huangqi Jiuni decoction prevents acute kidney injury induced by severe burns by inhibiting activation of the TNF/NF-κB pathway. *Journal of Ethnopharmacology/2024;320:117344.* doi:10.1016/j.jep.2023.117344.
16. Bilen A., Calik I., Yayla M., Dincer B., Tavaci T., Cinar I., Mercantepe F. Does daily fasting shielding kidney on hyperglycemia-related inflammatory cytokine via TNF-α, NLRP3, TGF-β1 and VCAM-1 mRNA expression. *International journal of biological macromolecules.* 2021;190:911-918. doi:10.1016/j.ijbiomac.2021.08.216.
17. Hasheminejad M., Dadras A., Toloui A., Bazargani B., Ataei N., Ramawad H. A., Hosseini M. Urinary Calprotectin as a Biomarker in the Early Diagnosis of Pediatric Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Pediatrics Review.* 2024; 12(3):223-232. doi:10.32598/jpr.12.3.1169.1.

ИЗУЧЕНИЕ СИСТЕМНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ СУРЬМОЙ НА ФОНЕ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИИ. ПРОФИЛАКТИКА МЕЛАТОНИНОМ

Оганесян Д. Х.^{1,2}, Кабисов О. Т.², Брин В. Б.^{1,2}, Тебиева Д. М.¹.

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава РФ), ул. Пушкинская 40, 362025, РСО-Алания, г. Владикавказ, Россия.

²Институт биомедицинских исследований – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук» (ФГБУН Институт биомедицинских исследований ВНИЦ РАН), ул. Вильямса 1, 362025, РСО-Алания, с. Михайловское, Россия.

Для корреспонденции: Оганесян Давид Хачатурович, к.м.н., доцент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава РФ, старший научный сотрудник, ФГБУН Институт биомедицинских исследований ВНИЦ РАН, e-mail: datosever@mail.ru

For correspondence: David Kh. Oganessian, PhD, Associate Professor of the Department of Normal Physiology, North Ossetian State Medical Academy, Senior Researcher, Institute of Biomedical Research is a branch of the Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, e-mail: datosever@mail.ru

Information about authors:

Oganessian D. Kh., <https://orcid.org/0000-0002-6097-438X>

Kabisov O. T., <https://orcid.org/0000-0003-0823-682X>

Brin V. B., <https://orcid.org/0000-0001-8382-3210>

Tebieva D. M., <https://orcid.org/0009-0009-0342-8946>

РЕЗЮМЕ

Целью данного исследования было изучение влияния интоксикации сурьмой на параметры системной гемодинамики у крыс на фоне гиперкальциемии и применения мелатонина. Материал и методы. Эксперимент проводился на 75 крысах-самцах линии Вистар, разделенных на 7 групп. В течение 30 дней животным вводили хлорид сурьмы (3 мг/кг), витамин D₃ (3000 МЕ/100 г) и мелатонин (10 мг/кг) как по отдельности, так и в комбинации. Гиперкальциемия создавалась с помощью витамина D₃. Основные параметры гемодинамики – среднее артериальное давление (САД), частота сердечных сокращений (ЧСС), сердечный индекс (СИ), ударный индекс (УИ) и удельное периферическое сосудистое сопротивление (УПСС) – измерялись с помощью инвазивных методов. Результаты. Результаты показали, что интоксикация сурьмой вызывает значительное повышение САД и УПСС, а также снижение сердечного и ударного индексов, что свидетельствует о развитии гипокINETического типа кровообращения. Введение мелатонина и витамина D₃ по отдельности смягчало токсические эффекты сурьмы, снижая гипертензивное действие и улучшая сердечную функцию. Однако наиболее выраженный положительный эффект наблюдался при комбинированном применении мелатонина и витамина D₃, что привело к нормализации САД и значительному восстановлению сердечной функции. Заключение. Исследования подтверждают, что мелатонин и витамин D₃ могут быть эффективными средствами для снижения токсического воздействия сурьмы на сердечно-сосудистую систему, особенно при их совместном применении. Это открывает перспективы для дальнейшего изучения их защитных механизмов и возможного использования в практике.

Ключевые слова: сурьма, системная гемодинамика, гиперкальциемия, мелатонин, витамин D₃, кардиотоксичность.

STUDY OF SYSTEMIC HEMODYNAMIC PARAMETERS IN ANTIMONY INTOXICATION AGAINST THE BACKGROUND OF HYPERCALCEMIA UNDER THE CONDITIONS OF MELATONIN ADMINISTRATION

Oganessian D. Kh.^{1,2} Kabisov O. T.² Brin V. B.^{1,2} Tebieva D. M.¹

¹North Ossetian State Medical Academy, North Ossetia, Vladikavkaz, Russia

²Institute of Biomedical Research is a branch of the Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, North Ossetia-Alania, Mikhaylovskoye village, Russia

SUMMARY

The aim of this study was to investigate the effects of antimony intoxication on systemic hemodynamic parameters in rats against the background of hypercalcemia and melatonin administration. Material and methods. The experiment was conducted on 75 male Wistar rats divided into 7 groups. Over 30 days, the animals were administered antimony chloride (3 mg/kg), vitamin D₃ (3000 IU/100 g), and melatonin (10 mg/kg) both individually and in combination. Hypercalcemia was induced using vitamin D₃. Key hemodynamic parameters, such as mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), cardiac index (CI), stroke index (SI), and total peripheral resistance (TPR), were measured using invasive methods. Results. The results showed that antimony intoxication caused a significant increase in MAP and TPR, as

well as a decrease in CI and SI, indicating the development of a hypokinetic type of circulation. The administration of melatonin and vitamin D₃ individually mitigated the toxic effects of antimony, reducing hypertensive effects and improving cardiac function. However, the most pronounced positive effect was observed with the combined use of melatonin and vitamin D₃, which led to the normalization of MAP and significant restoration of cardiac function. Conclusion. The findings confirm that melatonin and vitamin D₃ can be effective in reducing the toxic effects of antimony on the cardiovascular system, particularly when used in combination. This opens prospects for further research into their protective mechanisms and potential clinical applications.

Key words: antimony, systemic hemodynamics, hypercalcemia, melatonin, vitamin D₃, cardiotoxicity.

Сурьма широко используется в различных отраслях промышленности, что делает ее значимым элементом в контексте экологических рисков. Основные области применения сурьмы включают: производство огнеупорных материалов, металлургию, производство полупроводников, пиротехники и боеприпасов. Сурьма может попадать в окружающую среду как естественным путем (например, при выветривании горных пород), так и в результате антропогенной деятельности. Основные источники загрязнения окружающей среды сурьмой включают: промышленные выбросы, отходы электроники, сельское хозяйство, автотранспорт.

Концентрация сурьмы в природных водах обычно невелика (менее 1 мкг/л), однако вблизи промышленных объектов или мест добычи сурьмяных руд может значительно повышаться. В почвах содержание сурьмы варьируется от 0,2 до 10 мг/кг, но в загрязненных районах может достигать сотен мг/кг.

Избыточное поступление сурьмы в организм человека может происходить в случаях профессионального воздействия. Например, работники горнодобывающей, металлургической и химической промышленности подвержены риску ингаляционного и кожного контакта с соединениями сурьмы. Употребление воды или продуктов, загрязненных сурьмой, особенно в районах с высокой антропогенной нагрузкой, ведет к энтеральному поступлению металла. Люди, живущие рядом с заводами или шахтами, могут подвергаться повышенному воздействию сурьмы через воздух, воду и почву.

Биологическая роль сурьмы в организме человека до сих пор остается недостаточно изученной. Хотя суточная потребность человека в сурьме оценивается в 50 мкг, нет убедительных доказательств того, что сурьма является необходимым микроэлементом для человека. Вопрос о том, насколько сурьма вредна для здоровья, остается спорным, что связано с ограниченным пониманием механизмов ее воздействия на организм [1].

Известно, что сурьма образует прочные связи с серой, взаимодействуя с сульфгидрильными группами ферментов, что приводит к наруше-

нию множества биохимических процессов. Это обуславливает ее высокую токсичность и потенциальную опасность для здоровья. Накопление сурьмы в организме может угнетать активность ферментов, участвующих в жировом, белковом и углеводном обмене, что приводит к дисфункции различных органов и систем [2].

Соединения сурьмы преимущественно поглощаются через дыхательные пути и пищеварительный тракт, после чего распределяются по легким, печени, почкам и сердцу, вызывая воспалительные процессы и ингибирование активности ферментов [3].

Влияние сурьмы на сердечно-сосудистую систему представляет особый интерес. Исследования показывают, что попадание в организм сурьмы может вызывать повреждение миокарда за счет активации перекисного окисления липидов. Установлена четкая зависимость «доза-эффект» между концентрацией сурьмы и уровнем биомаркеров окислительного стресса [4]. Кроме того, сурьма способна влиять на кальциевые токи в кардиомиоцитах, что может приводить к удлинению интервала QT и развитию опасных для жизни аритмий. Это особенно актуально для пациентов, получающих препараты сурьмы для лечения лейшманиоза [5].

Также имеются данные о том, что сурьма, подобно мышьяку, способна вызывать стресс эндоплазматического ретикулума, что сопровождается высвобождением ионов кальция из внутриклеточных депо. Кальций, являясь универсальным внутриклеточным мессенджером, играет ключевую роль в регуляции апоптоза и других клеточных процессов. Нарушение кальциевого гомеостаза может привести к серьезным последствиям для клеточной функции и выживаемости [6].

Таким образом, сурьма представляет собой потенциально опасный токсикант, способный вызывать серьезные нарушения в работе сердечно-сосудистой системы. Однако механизмы ее воздействия, особенно в условиях измененного кальциевого гомеостаза, требуют дальнейшего изучения. В связи с этим, исследование влияния сурьмы на параметры системной гемодинамики, а также поиск эффективных средств для сниже-

ния ее токсичности, таких как мелатонин, представляют значительный научный и практический интерес.

Поэтому целью данного исследования явилось изучение эффектов хлорида сурьмы на гемодинамические показатели лабораторных животных на фоне экспериментальной гиперкальциемии и введения мелатонина, а также при их сочетании в течение 30-ти дней.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании использовали 105 самцов крыс линии Вистар массой 270–280 г (± 20 г), полученных из вивария ФГБОУ ВО СОГМА МЗ РФ (линия обновлена в июне 2019 г.). Содержание животных проводили при естественном световом режиме. Кормление осуществляли в соответствии с физиологическими потребностями, а доступ к воде обеспечивали *ad libitum*. Эксперимент проводили осенью 2024 года. Всех животных разделили на 7 групп ($n=15$ в каждой): Интактный контроль (группа сравнения); Контроль с витамином D_3 (внутрижелудочное введение); Контроль с мелатонином («МЕЛАКСЕН», внутрижелудочное введение); Опытная группа (интрагастральное введение хлорида сурьмы); Опытная группа (комбинированное введение хлорида сурьмы и витамина D_3); Опытная группа (комбинированное введение хлорида сурьмы и мелатонина); Опытная группа (комбинированное введение хлорида сурьмы, витамина D_3 и мелатонина).

Вещества вводили ежедневно в течение 30 дней. Курсовая доза хлорида сурьмы составила 90 мг/кг (3 мг/кг/сут). Раствор препарата готовили на *aquae destillatae* (концентрация сурьмы — 0,3 мг/мл). Гиперкальциемию моделировали с помощью «Аквадетрима» (аналог витамина D_3) в дозе 3000 МЕ/100 г массы тела (0,2 мл/100 г). Ранее было показано, что данная доза повышает уровень кальция в плазме с $2,186 \pm 0,087$ до $3,021 \pm 0,038$ ммоль/л [7]. Доза мелатонина («МЕЛАКСЕН») — 10 мг/кг. Все дозировки подобраны эмпирически в лаборатории кафедры нормальной физиологии СОГМА. Через 30 дней (без учета выходных) оценивали функциональное состояние сердечно-сосудистой системы. Исследование проводили в соответствии с Хельсинкской декларацией (пересмотр 19.10.2024) [8], международными рекомендациями по работе с лабораторными животными (1985) и приказом МЗ РФ № 464н от 18.04.2021.

Гемодинамические параметры регистрировали в остром эксперименте под золотильным наркозом (0,3 мг в/м, «Virbac», Франция) [9]. Артериальное давление измеряли инвазивно (катеризация бедренной артерии, заполненной 9% раствором гепарина, с подключением к электро-

манометру «ДДА»). Минутный объем крови определяли с помощью термистора МТ-54М, введенного в дугу аорты через сонную артерию. В правое предсердие (через яремную вену) вводили 0,2 мл термоиндикаторного раствора. Кривые терморазведения фиксировали самописцем ЭПП-5. Рассчитывали: САД (формула: $САД = ДД + 1/3 ПД$), ЧСС (монитор МХ-04), СИ, УИ и УПСС (стандартные формулы).

Полученные данные анализировали в STATISTICA 10. Нормальность распределения проверяли критерием Шапиро-Уилка ($W_f > W_m$). Для сравнений применяли t-критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Результаты представлены как $M \pm m$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнение гемодинамических показателей выявило, что изолированное введение витамина D_3 и мелаксена экспериментальным животным не привело к достоверным изменениям параметров работы системы кровообращения и отличий от интактного контроля не наблюдалось.

При ежедневном введении хлорида сурьмы развивалась стойкая гипертензивная реакция сердечно-сосудистой системы, что проявлялось статистически значимым повышением среднего артериального давления по сравнению с контрольной группой. Основным патогенетическим механизмом повышения АД при интрагастральном введении токсиканта являлось достоверное увеличение удельного периферического сосудистого сопротивления.

Исследование насосной функции сердца выявило, что 30-дневное воздействие хлорида сурьмы приводит к ее нарушениям, что подтверждалось снижением: ударного индекса сердечного индекса относительно группы интактного контроля.

Комплексный анализ продемонстрировал, что резкое снижение сердечного индекса на фоне повышенного среднего артериального давления и достоверно увеличенного удельного периферического сосудистого сопротивления свидетельствует о формировании гипокинетического типа кровообращения при воздействии токсических доз соединений сурьмы.

Изолированное введение как витамина D_3 , так и мелатонина снижало токсические эффекты хлорида сурьмы. Так, наблюдалось некоторое снижение величины САД у животных, получавших витамин и препарат мелатонина в сравнении с животными с изолированным введением сурьмы. Однако, данный показатель оставался выше интактных значений. Аналогичная динамика отмечалась и для удельного периферического сосудистого сопротивления (табл.).

Таблица. Изменения параметров системной гемодинамики при использовании сурьмы на фоне гиперкальциемии и применения мелатонина.

Table. Changes in the parameters of systemic hemodynamics when using antimony against the background of hypercalcemia and melatonin administration.

Условия опыта	Стат. знач.	САД (мм рт. ст.)	ЧСС (уд. в мин.)	СИ (мл/100г)	УИ (мл/100г)	УПСС (усл. ед)
Контроль	M±m	110,5±1,15	384,5±2,018	59,66±1,46	0,155±0,003	1,49±0,04
Sb	M±m	119,38±1,45	408±3,25	42,05±0,71	0,103±0,001	2,27±0,03
	P контроль	0,002237	0,000931	0,0001554	0,0001554	0,0009229
Введение Sb+витамин D ₃	M±m	114,75±0,94	397±1,28	44,34±1,01	0,112±0,002	2,08±0,04
	P контроль	0,01771	0,0001554	0,0001554	0,000931	0,000931
	P Sb	0,03954	0,01556	0,08298	0,009917	0,008554
Введение Sb+ ме- латонин	M±m,	115±0,73	397±1,6	45,35±1,28	0,114±0,003	2,04±0,05
	P контроль	0,008312	0,0001554	0,0001554	0,000931	0,000931
	P Sb	0,04377	0,01787	0,03792	0,009917	0,00385
Введение Sb + D ₃ +мелатонин	M±m	109,88±1,83	376±5,81	52,46±1,43	0,140±0,005	1,68±0,04
	P контроль	0,9579	0,2345	0,01041	0,04568	0,01787
	P Sb	0,003695	0,002288	0,0001554	0,000931	0,0009148
	P Sb + ви- тамин D3	0,03448	0,02077	0,001088	0,001337	0,001337
	P Sb + мела- тонин	0,01984	0,02077	0,006993	0,003824	0,002663

Примечание: Различия в экспериментальных показателях и специфика факторных влияний принимались при критическом уровне достоверности (p) меньшем 0,05. Данные представлены в виде M±m, достоверные различия обсуждались при p<0,05. Курсивом обозначены значения, не имеющие стат. достоверных отличий.

Применение витамина и мелатонина отдельно в условиях интоксикации хлоридом сурьмы привело к незначительному улучшению механической деятельности сердца, о чем свидетельствовало повышение сердечного и ударного индексов. При этом эти параметры так же оставались выше, чем в группе интактного контроля (табл.).

Таким образом, исходя из этих данных, можно заключить, что применение препаратов привело к уменьшению гипертензивного эффекта сурьмы, что достигалось благодаря нивелированию кардиотоксического действия металла и уменьшения резистивности сосудов.

Профилактика токсических явлений при введении хлорида сурьмы также осуществлялась сочетанным применением препаратов витамина D₃ и мелатонина (табл.). Комбинированный эффект данных препаратов выражался в виде снижения величины среднего артериального давления до интактного контроля в сочетании с падением значений УПСС. Помимо этого, наблюдалось значительное восстановление насосной функции сердца, о чем свидетельствовало восстановление

сердечного и ударного индексов. В результате устанавливалась нормотензия со слабо гипокинетическим типом кровообращения, т.к. насосная деятельность сердца не успевала восстановиться до интактных значений на фоне остающегося незначительно повышенным удельного периферического сосудистого сопротивления.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты настоящего исследования демонстрируют, что хроническая интоксикация сурьмой приводит к развитию гипокинетического типа кровообращения, характеризующегося значительным повышением среднего артериального давления (САД) и удельного периферического сосудистого сопротивления (УПСС), а также снижением сердечного (СИ) и ударного индексов (УИ). Эти данные согласуются с предыдущими работами, указывающими на способность сурьмы ингибировать кальциевые токи в кардиомиоцитах и провоцировать окислительный стресс, что нарушает сократительную функцию миокарда [1, 5]. В недавнем исследовании Chen et al. (2024) было показано, что сурьма индуцирует дисфункцию

митохондрий в кардиомиоцитах через активацию NLRP3-инфламмосомы, что дополнительно объясняет механизм снижения сердечного выброса в нашей работе [10].

Полученные нами результаты подтверждают гипотезу о том, что сурьма, подобно другим тяжелым металлам (например, мышьяку), вызывает дисфункцию эндоплазматического ретикула и нарушает кальциевый гомеостаз, что усугубляется на фоне гиперкальциемии [6].

Наблюдаемое повышение УПСС при интоксикации сурьмой коррелирует с данными Tan et al. (2020), которые связывают воздействие тяжелых металлов с эндотелиальной дисфункцией и вазоконстрикцией [4]. Однако в нашем исследовании гиперкальциемия, индуцированная витамином D₃, не усиливала негативные эффекты сурьмы, а в комбинации с мелатонином способствовала нормализации гемодинамики. Это противоречит некоторым работам, где гиперкальциемия рассматривается как фактор риска кардиотоксичности [7], но может объясняться модулирующим влиянием витамина D₃ на экспрессию антиоксидантных ферментов. Частичное восстановление гемодинамических параметров при изолированном применении мелатонина или витамина D₃ согласуется с их известными свойствами: мелатонин снижает окислительный стресс через активацию супероксиддисмутазы [1], а витамин D₃ модулирует кальций-зависимые signaling pathways [7]. Наиболее выраженный протективный эффект комбинированной терапии, вероятно, обусловлен синергизмом их действий: мелатонин нивелирует вызванное сурьмой повреждение мембран кардиомиоцитов, а витамин D₃ стабилизирует внутриклеточный кальциевый баланс.

Таким образом, Комбинированное применение витамина D₃ и мелатонина показало более выраженный защитный эффект против интоксикации сурьмой по сравнению с их отдельным использованием.

ВЫВОДЫ

1. Хроническое (30 дней) интрагастральное введение хлорида сурьмы вызывает развитие гипокинетической артериальной гипертензии.
2. Мелатонин и витамин D₃ при отдельном применении частично снижают кардиотоксическое действие сурьмы.
3. Комбинация витамина D₃ и мелатонина значительно уменьшает токсические эффекты сурьмы при пероральном поступлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lai Z., He M., Lin S., Ouyang V., Liu S. Antimony interaction with biomolecules and its impact on human health. *Ecotoxicology and*

Environmental Safety. 2022;233:113317. doi: 10.1016/j.ecoenv.2022.113317.

2. Шекеева К. К. Роль сурьмы в организме человека и влияние поверхностно-активных веществ на полярнографическое поведение сурьмы. *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2017;(1):446-449.

3. Teschke R. Copper, Iron, Cadmium, and Arsenic, All Generated in the Universe: Elucidating Their Environmental Impact Risk on Human Health Including Clinical Liver Injury. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024; 25(12):6662. doi: 10.3390/ijms25126662

4. Tan Q., Ma J., Zhou M., Wang D., Wang B., Nie X., Mu G., Zhang X., Chen W. Heavy metals exposure, lipid peroxidation and heart rate variability alteration: Association and mediation analyses in urban adults. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2020;205:111149. doi: 10.1016/j.ecoenv.2020.111149.

5. Мокров Г. В. Кардиопротекторные средства с биароматической структурой. Часть 4. Блокаторы и модуляторы калиевых hERG-каналов. *Фармакокинетика и Фармакодинамика*. 2022;(4):3-19. doi:10.37489/2587-7836-2022-4-3-19.

6. Jiang X., Yu W., Wu S., Tang L., Zhong G., Wan F., Lan J., Zhang H., Pan J., Tang Z., Zhang X., Hu L., Huang R. Arsenic (III) and/or Antimony (III) induced disruption of calcium homeostasis and endoplasmic reticulum stress resulting in apoptosis in mice heart. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2021;220:112394. doi: 10.1016/j.ecoenv.2021.112394.

7. Оганесян, Д. Х., Брин В. Б., Кабисов О. Т. Экспериментальная коррекция органическим селеном и малыми дозами цинка изменений параметров системной гемодинамики при никелевой интоксикации на фоне изменённого гомеостазиса кальция. *Вестник новых медицинских технологий*. 2024;31(4):104-108. doi:10.24412/1609-2163-2024-4-104-108.

8. Crawley F. P. Declaration of Helsinki: Full paragraph-by-paragraph comparison indicating changes in version 19 October 2024 compared with the most previous version of 19 October 2013. *Zenodo*; 2024. doi: 10.5281/zenodo.13997192.

9. Кадомцев Д. В., Пасечникова Е. А., Голубев В. Г. Золетил-ксилазиновый наркоз в экспериментах у крыс. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015;(5-1):56-57.

10. Tan Y., El-Kersh K., Watson S. E., Wintergerst K. A., Huang J., Cai L. Cardiovascular Effects of Environmental Metal Antimony: Redox Dyshomeostasis as the Key Pathogenic Driver. *Antioxidants & redox signaling*. 2023;38(10-12):803-823. doi:10.1089/ars.2022.0185

REFERENCES

1. Lai Z., He M., Lin S., Ouyang V., Liu S. Antimony interaction with biomolecules and its impact on human health. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2022;233:113317. doi:10.1016/j.ecoenv.2022.113317.
2. Shekeeva K. K. Influence of surface-active substances on polarographic behaviour of antimony. *Vestnik kaznmu*. 2017;(1):446-449.
3. Teschke R. Copper, Iron, Cadmium, and Arsenic, All Generated in the Universe: Elucidating Their Environmental Impact Risk on Human Health Including Clinical Liver Injury. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024; 25(12):6662. doi:10.3390/ijms25126662
4. Tan Q., Ma J., Zhou M., Wang D., Wang B., Nie X., Mu G., Zhang X., Chen W. Heavy metals exposure, lipid peroxidation and heart rate variability alteration: Association and mediation analyses in urban adults. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2020;205:111149. doi:10.1016/j.ecoenv.2020.111149.
5. Mokrov G. V. Cardioprotective agents with biaromatic structure. Part 4. Potassium hERG channels blockers and modulators. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2022;(4):3-19. (In Russ.). doi:10.37489/2587-7836-2022-4-3-19.
6. Jiang X., Yu W., Wu S., Tang L., Zhong G., Wan F., Lan J., Zhang H., Pan J., Tang Z., Zhang X., Hu L., Huang R. Arsenic (III) and/or Antimony (III) induced disruption of calcium homeostasis and endoplasmic reticulum stress resulting in apoptosis in mice heart. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2021;220:112394. doi: 10.1016/j.ecoenv.2021.112394.
7. Oganesyan D. Kh., Brin V. B., Kabisov O. T. Experimental correction of changes in the parameters of systemic hemodynamics in nickel intoxication using organic selenite and small doses of zinc against the background of altered calcium homeostasis. *Journal of New Medical Technologies*. 2024;31(4):104-108. (In Russ.). doi:10.24412/1609-2163-2024-4-104-108.
8. Crawley F. P. Declaration of Helsinki: Full paragraph-by-paragraph comparison indicating changes in version 19 October 2024 compared with the most previous version of 19 October 2013. *Zenodo*; 2024. doi: 10.5281/zenodo.13997192.
9. Kadomtsev D. V., Pasechnikova E. A., Golubev V. G. Zoletil-xylazine anesthesia experiments in rats. *International journal of applied and fundamental research*. 2015;(5-1):56-57.
10. Tan Y., El-Kersh K., Watson S. E., Wintergerst K. A., Huang J., Cai L. Cardiovascular Effects of Environmental Metal Antimony: Redox Dyshomeostasis as the Key Pathogenic Driver. *Antioxidants & redox signaling*. 2023;38(10-12):803–823. doi:10.1089/ars.2022.0185

ДАННЫЕ СТРУКТУРЫ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ХИМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В 2022-2023 ГГ. В РЕСПУБЛИКЕ КРЫМ

Писарев А. А.^{1,2}, Люлько О. М.², Шевандова А. А.¹, Кочетова А. А.¹

¹Ордена 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, г. Симферополь, Россия.

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Крымский республиканский центр медицины катастроф и скорой медицинской помощи», 295024, ул. 60-лет Октября, 30, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Писарев Анатолий Аркадьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры базисной и клинической фармакологии, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: anatolijpisarev2009@yandex.ru

For correspondence: Anatolij A. Pisarev, PhD, Ass. prof. of Basic and Clinical Pharmacology Department, 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: anatolijpisarev2009@yandex.ru

Information about authors:

Pisarev A. A., <https://orcid.org/0000-0003-1884-2620>

Luylo O. M., <https://orcid.org/0000-0002-7144-3904>

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

Kochetova A. A., <https://orcid.org/0009-0003-5360-2785>

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена острым экзотоксикозам, являющимися серьезной токсикологической, санитарно-гигиенической, медико-социальной проблемой современности. Возрастная структура пораженных включает как лиц трудоспособного, пожилого, старческого возраста, так и детское население. Цель – на основе статистических данных оценить эффективность существующих методов верификации и снижения заболеваемости вследствие отравления химическими токсикантами в Республике Крым. Задачи: изучить статистику случаев отравления химическими веществами за 2022-2023 гг. в Республике Крым; определить самые частые этиологии экзотоксикозов; изучить существующие методы диагностики химических отравлений; оценить эффективность этих методов. Материал и методы. Выполнен ретроспективный анализ этиологической структуры экзотоксикозов у пострадавших при оказании скорой медицинской помощи в Республике Крым за 2022-2023 годы. Результаты. Основными причинами острых отравлений химической этиологии на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи в Республике Крым были случаи экзотоксикозов, связанные с токсическим действием алкоголя, отравлением медикаментами, наркотиками и психодиспептиками. Заключение. Данная тематика требует дальнейшего углубленного изучения, выработки комплекса организационных и медицинских мероприятий при оказании как скорой, так и специализированной медицинской помощи в непрофильных стационарах медицинских организаций с целью снижения заболеваемости, инвалидизации, смертности.

Ключевые слова: экзотоксикоз, клиническая токсикология, острые отравления химической этиологии, скорая специализированная медицинская помощь, догоспитальный этап, химическое отравление.

STRUCTURE DATA OF ACUTE CHEMICAL POISONINGS AT THE PREHOSPITAL STAGE OF PROVIDING MEDICAL CARE IN 2022-2023 IN THE REPUBLIC OF CRIMEA

Pisarev A. A.¹, Luylo O. M.², Shevandova A. A.¹, Kochetova A. A.¹

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

²Crimean Republican Center for Disaster Medicine and Emergency Medical Care, Simferopol, Russia

SUMMARY

The article is devoted to acute chemical poisonings, which is a serious toxicological, sanitary-hygienic, medical and social problem of nowadays. The age structure of casualties includes both people of working age, elderly, senile people, and the child population. Purpose. Based on statistical data, to evaluate the effectiveness of existing methods of verification and reduction of morbidity due to poisoning with chemical toxicants in the Republic of Crimea. Tasks: to study the statistics of chemical poisoning cases for 2022-2023 in the Republic of Crimea; to identify the most common etiologies of exotoxicosis; to study the existing methods of diagnosis of chemical poisoning; to evaluate the implementation of these methods in the Republic of Crimea. Material and methods. A retrospective analysis of the etiological structure of acute chemical poisonings in victims of emergency medical care in the Crimea Republic in 2022-2023 was

performed. Results. The main causes of acute poisoning of chemical etiology at the pre-hospital stage of medical care in the Republic of Crimea in 2022-2023 were acute chemical poisoning associated with the toxic effects of alcohol, poisoning with different group of drugs and especially psychodysleptics. Conclusion. This topic requires further in-depth study, development of complexes of organizational and medical measures in the provision of both emergency and specialized medical care in non-core hospitals of medical organizations in order to reduce morbidity, disability, and mortality.

Key words: exotoxicosis, clinical toxicology, acute chemical poisonings, specialized emergency medical service, pre-hospital stage, chemical poisoning.

Острые отравления химической этиологии в настоящее время являются компонентом токсикологических, санитарно-гигиенических, медико-социальных проблем современности. Возрастная структура пострадавших включает как лиц трудоспособного, пожилого, старческого возраста, так и детское население. Этиология отравлений дифференцируется на объективную и субъективную [1; 2]. При объективной этиологии экзотоксикозов, как правило, имеет место спонтанное, случайное, непреднамеренное отравление пероральным (энтеральным) путём поступления токсиканта (одного или комбинации) в организм, а также отравления (самоотравления) с целью суицида, что, в ряде случаев, завершается летальным исходом у пациентов [2]. Тем не менее, вторым (субъективным) этиологическим фактором является сложившаяся (конкретная) токсикологическая и санитарно-гигиеническая обстановка в определенном месте и времени, явившаяся поражающим фактором для организма человека [2; 3; 5]. Во всем мире регулярно по отчетам служб общественного и глобального здравоохранения, данных токсикологических центров встречаются также и случаи поражения высокотоксичными ядовитыми веществами массового характера [6; 7]. Невзирая на это, в данный момент, достаточно сложным и трудоемким процессом является консолидирование данных по этиологии, заболеваемости, смертности у пациентов, получивших острые отравления химической этиологии как на догоспитальном, так и в госпитальном сегменте оказания медицинской помощи [4-7].

Цель – на основе статистических данных оценить эффективность существующих методов верификации и снижения заболеваемости вследствие отравления химическими токсикантами в Республике Крым.

Задачи исследования – изучить статистику случаев отравления химическими веществами за 2022-2023 гг. в Республике Крым; определить самые частые этиологии экзотоксикозов; изучить существующие методы диагностики химических отравлений; оценить реализацию этих методов в Республике Крым.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Выполнен ретроспективный анализ этиологической структуры экзотоксикозов у пациентов на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи на основании статистических данных государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Крым «Крымский республиканский центр медицины катастроф и скорой медицинской помощи» («ГБУЗ РК «КРЦМК и СМП») за 2022-2023 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По статистическим данным, приведенным в таблице 1, общее число пациентов с острыми отравлениями химической этиологии, которым оказывалась скорая, в том числе специализированная медицинская помощь на догоспитальном этапе на территории Республики Крым в 2022 году составило 8459 (из них отравления газами – Т51, Т58, Т59 – 151 случай, отравления медикаментами – Т36-Т39, Т43-Т50 – 384 случая, отравления бытовой химией – Т52-Т55 – 76 случаев, отравления наркотиками и психодислептиками – Т40, Т43 – 376 случаев, отравления алкоголем – Т51 – 1981 случай, прочие отравления – 298 случаев).

В 2023 году общее число пациентов с острыми отравлениями химической этиологии, которым оказывалась скорая, в том числе специализированная медицинская помощь на догоспитальном этапе составило 8662 (из них отравление газами – Т51, Т58, Т59 – 148 случаев, отравления медикаментами – Т36-Т39, Т43-Т50 – 367 случаев, отравления бытовой химией – Т52-Т55 – 82 случая, отравления наркотиками и психодислептиками – Т40, Т43 – 364 случая, отравления алкоголем – Т51 – 2208 случаев, прочие отравления – 653 случая).

По данным анализа заболеваемости за периоды 2022-2023 годы структура случаев оказания скорой, в том числе специализированной медицинской помощи была однородной. Этиологически ведущие позиции занимали отравления алкоголем (1981 случай в 2022 году и 2208 случаев в 2023 году). Такие высокие показатели могут быть следствием частого явления алкогольной инток-

Таблица 1. Структура встречаемости острых отравлений химической этиологии у пострадавших на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи в Республике Крым в 2022-2023 гг.**Table 1. Structure of the incidence of acute poisoning of chemical etiology in victims at the prehospital stage of medical care in the Republic of Crimea in 2022-2023.**

ГБУЗ РК «КРЦМК и СМП»	2022 г.	2023 г.
общее число случаев	8459	8662
отравление газами	151	148
отравления медикаментами	384	367
отравления бытовой химией	76	82
отравления наркотиками и психодислептиками	376	364
отравления алкоголем	1981	2208
прочие отравления	298	653

сикации и передозировки населением спиртных напитков. Согласно ФБУЗ «Центр гигиенического образования населения» Роспотребнадзора при концентрации этанола в крови 3 г/л и выше возможно развитие алкогольной комы, а от 5-6 г/л даже смерть [8]. Также выделились показатели случаев токсического действия других и неуточненных веществ (298 в 2022 году и 364 в 2023 году) – цианидов, стрихнина и его солей, табака и никотина, нитропроизводных и аминопроизводных бензола и его гомологов, дисульфида углерода, нитроглицерина и других азотных кислот и эфиров, красок и красящих веществ и других неуточненных веществ; отравления медикаментами (2022 год – 384, 2023 год – 367 случаев), а также наркотиками и психодислептиками (2022 год – 376, 2023 год – 364 случая). В группе пациентов с отравлениями лекарственными препаратами (2022 год – 384 случая, 2023 год – 367 случаев) встречались отравления противосудорожными, седативными, снотворными, противопаркинсоническими медикаментами.

На основании вышеизложенного следует отметить, что за отчетный период прослеживается тенденция, позволяющая верифицировать наиболее часто встречающиеся виды острых отравлений химической этиологии и роль тех или иных токсикантов в структуре общей заболеваемости и смертности в регионе по статистическим данным службы медицины катастроф и скорой медицинской помощи региона. Отмечается выраженный рост в группе «прочие отравления», включающие последствия токсического действия цианидов, стрихнина и его солей, табака и никотина, нитропроизводных и аминопроизводных бензола и его гомологов, дисульфида углерода, нитроглицерина и других азотных кислот и эфиров, красок и красящих веществ и других неуточненных веществ.

В 2022 году по показателям деятельности станций скорой медицинской помощи ГБУЗ РК «КРЦМК и СМП» в Республике Крым (рис. 1) ведущие позиции по встречаемости случаев оказания скорой, в том числе специализированной медицинской помощи на догоспитальном этапе у пациентов с острыми отравлениями химической этиологии занимает Симферопольская станция скорой медицинской помощи – 2756 случаев, Джанкойская станция скорой медицинской помощи – 1227 случаев, Евпаторийская – 1269 случаев, Ялтинская – 1268 случаев, Красноперекопская – 873 случая, Керченская – 507 случаев, Феодосийская – 559 случаев.

В 2023 году на основании данных деятельности станций скорой медицинской помощи ГБУЗ РК «КРЦМК и СМП» в Республике Крым (рис. 1) ведущие позиции по встречаемости случаев оказания скорой, в том числе специализированной медицинской помощи на догоспитальном этапе у пациентов с острыми отравлениями химической этиологии занимают аналогично предыдущему изучаемому периоду: Симферопольская станция скорой медицинской помощи - 2218 случаев, Джанкойская станция скорой медицинской помощи - 1721 случай, Евпаторийская – 1579, Ялтинская – 1034 случая, Красноперекопская – 908 случаев, Керченская – 603 случая, Феодосийская – 599 случаев.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ключевым этапом в снижении количества инвалидизации и смертности населения вследствие отравления химическими агентами является своевременная диагностика и установка вида воздействующего токсиканта для быстрой ликвидации возможных последствий его действия. При этом диагностика представлена комплексом мер, проводимых в рамках клинической

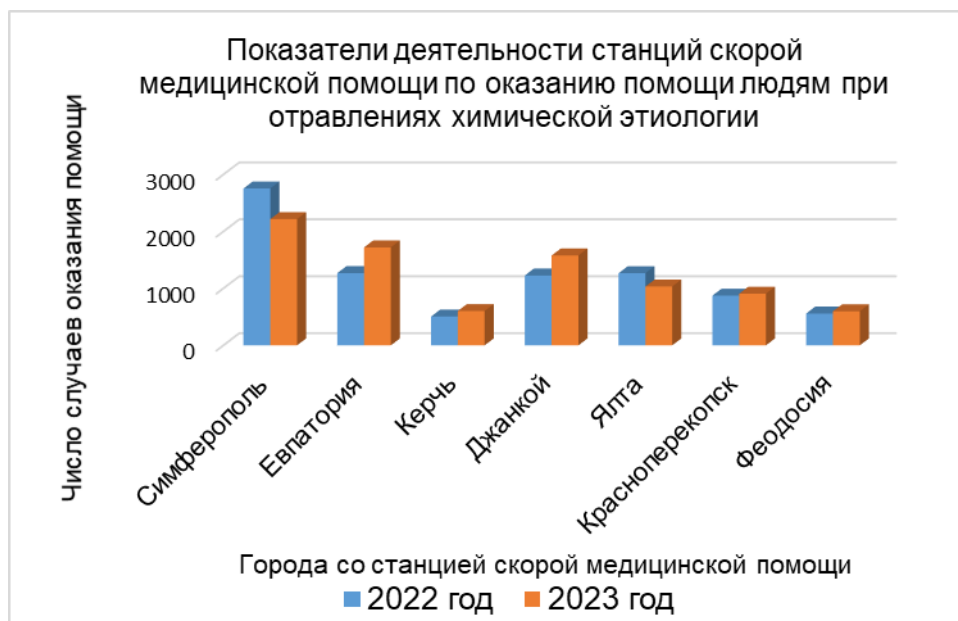


Рис. 1. Показатели деятельности станций скорой медицинской помощи в 2022-2023 гг.
Fig. 1. Indicators of the activity of emergency medical stations in providing assistance to people in case of poisoning of chemical etiology in 2022-2023.

диагностики (выявление основных симптомов отравления), химико-токсикологической диагностики (исследование биологических сред организма), клинико-биохимической лабораторной диагностики (позволяет дополнительно выявить изменения, характерные для того или иного отравления, например, изменение активности печеночных ферментов), а также функциональной или инструментальной диагностики, например, изменение ритма сердечных систол на электрокардиограмме. [9].

Доступность химико-токсикологической диагностики у пострадавших в тяжёлом и крайне тяжёлом состоянии с экзотоксикозами является актуальным вопросом организации и оказания медицинской помощи, поскольку в неспециализированном стационаре ее проведение практически невозможно и сроки актуальности в токсикогенную стадию острого отравления также лимитированы. В виду вышеуказанного, а также общности токсидромов с иными критическими состояниями, у пациентов не всегда представляется возможным на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи адекватно верифицировать состояние, связанное с экзотоксикозом. К таким случаям можно отнести пациентов со следующими нозологиями: комы (T51.0 алкогольная кома: в 2022 году – 31 случай, в 2023 году – 37; R40.2 кома неуточненная: в 2022 году – 750 случаев, в 2023 году – 678); F11-F19 психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением опиоидов, каннабиоидов, седативных и снотворных средств, употреблением различных

психостимуляторов, галлюциногенов, табака, летучих растворителей, а также одновременным употреблением нескольких наркотических и психоактивных средств (в 2022 году – 38 случаев, в 2023 году – 57 случаев). Потенциальной категорией по вероятности наличия экзотоксикоза являются: лица, совершившие суицид или попытку суицида, лица с отморожениями, ожогами.

С целью повышения качества, доступности, преемственности в оказании скорой, в том числе специализированной медицинской помощи на догоспитальном и госпитальном этапе ее оказания врачом-токсикологом отдела экстренной консультативной медицинской помощи ГБУЗ РК «КРЦМК и СМП» проводятся очные (выездные) и заочные (телефонные, с применением дистанционных телемедицинских технологий) консультации пострадавших с подозрением на острые отравления химической этиологии для всех медицинских организаций региона пациентам всех возрастов. В целях становления и оптимизации деятельности токсикологической службы впервые разработана и внедрена модель повышения квалификации врачебного и среднего медицинского персонала первого контакта – отдела службы медицины катастроф с выездными бригадами экстренного реагирования и мобильным медицинским отрядом в части повышения готовности к реагированию на чрезвычайные ситуации техногенного характера (в том числе с выбросом аварийно-опасных химических веществ) посредством прохождения персоналом циклов повышения квалификации по данной проблема-

тике, разработаны и внедрены симуляционные задания для системных тренингов и учений, что является значимым для общественного здоровья и важным аспектом комплекса мер по ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций.

По мнению российских исследователей, проблема острых отравлений химической этиологии, в связи со своей социальной значимостью, требует скоординированных усилий различных ведомств и служб. Успешная профилактика невозможна без тесного сотрудничества медицинских, образовательных, муниципальных учреждений, правоохранительных органов и психологических служб, а также усиленного контроля за оборотом алкоголя и сильнодействующих лекарственных средств, противодействия распространению наркотиков и адресной работы с группами социального риска [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Невзирая на относительно стабильную динамику показателей по острым отравлениям химической этиологии на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи, требуется дальнейшее углубленное изучение данного вопроса, выработка комплекса организационных (в том числе образовательных) и медицинских мероприятий не только в службе скорой медицинской помощи и медицины катастроф, но также и в госпитальном сегменте лечебно-диагностической помощи данной категории пациентов с целью снижения заболеваемости, инвалидизации, смертности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Белова М. В., Дроздовская Д. В., Ключев Е. А., Мельников Е. С. Химико-токсикологическая диагностика острых отравлений доксиламином, залеплоном и феназепамом. Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2023;12(2):217-223. doi:10.23934/2223-9022-2023-12-2-21.

2. Бояринцев В. В., Гребенюк А. Н., Остапенко Ю. Н., Лодягин А. Н. Организация оказания скорой медицинской помощи при острых отравлениях химической этиологии. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019;3:117-124. doi:10.26269/7er6-4022

3. Солонин С. А., Белова М. В., Баженов А. И., Тюрин И. А., Поцхверия М. М., Годков М. А. Острые отравления метадоном у пациентов стационара скорой медицинской помощи. ВИЧ-

инфекция и иммуносупрессии. 2020;12(2):69-78. doi:10.22328/2077-9828-2020-12-2-69-78.

4. Симонова А. Ю., Ильяшенко К. К., Белова М. В., Поцхверия М. М. Особенности отравлений бензодиазепинами у лиц пожилого и старческого возраста. Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2023;12(1):37-44. doi: 10.23934/2223-9022-2023-12-1-37-44.

5. Симонова А. Ю., Ильяшенко К. К., Поцхверия М. М., Белова М. В., Асанова Л. Р. Современный взгляд на лечение острых отравлений блокаторами кальциевых каналов. Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2024;13(2):269-279. doi: 10.23934/2223-9022-2024-13-2-269-279.

6. Пуговкина О. Д., Холмогорова А. Б., Поцхверия М. М., Суходолова Г. Н. Самоотравления гипотензивными препаратами: клинико-психологические и социально-демографические факторы и общие подходы к профилактике. Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2021;10(4):719-727. doi: 10.23934/2223-9022-2021-10-4-719-727.

7. Холмогорова А. Б., Пуговкина О. Д., Суботич М. И., Комова А. В., Поцхверия М. М., Суходолова Г. Н. Клинико-психологические особенности больных с отравлением гипотензивными и антиаритмическими препаратами в результате суицидальных действий. Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2022;11(4):584-591. doi:10.23934/2223-9022-202211-4-584-591.

8. Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр гигиенического образования населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Отравления алкоголем. URL: <https://cgon.rosпотребнадзор.ru/naseleniyu/zdorovyy-obraz-zhizni/otravleniya-alkogolem/>. (Дата обращения: 03.03.2025).

9. Олецкий В. Э., Наледько А. Н., Илюкевич Г. В. Общие принципы диагностики и интенсивной терапии острых отравлений. Минск: БелМА-ПО; 2023.

10. Марченко Б. И., Дерябкина Л. А., Нестерова О. А., Тарасенко К. С. Острые отравления химической этиологии в промышленном городе. Современное состояние, динамика и прогноз. Здоровье населения и среда обитания. 2023;31(11):33-41. doi:10.35627/2219-5238/2023-31-11-33-41.

REFERENCES

1. Belova M. V., Drozdovskaya D. V., Kluev E. A., Melnikov E. S. Chemical and Toxicological Diagnosis of Acute Poisoning with Doxylamine, Zaleplon, and Phenazepam. Russian Sklifosovsky

Journal «Emergency Medical Care». 2023;12(2):217-223. (In Russ.). doi: 10.23934/2223-9022-2023-12-2-217-223.

2. Boyarintsev V. V., Grebenyuk A. N., Ostapenko Y. N., Lodyagin A. N. Organization of emergency medical care in acute poisoning of chemical etiology. Kremlin Medicine Journal. 2019;3:117-124 (In Russ.). doi:10.26269/7er6-4022.

3. Solonin S. A., Belova M. V., Bazhenov A. I., Tyurin I. A., Potshveria M. M., Godkov M. A. Acute methadone poisonings in patients in an emergency hospital. HIV Infection and Immunosuppressive Disorders. 2020;12(2):69-78. (In Russ.) doi: 10.22328/2077-9828-2020-12-2-69-78.

4. Simonova A. Yu., Ilyashenko K. K., Belova M. V., Potshveria M. M. Features of Benzodiazepine Poisoning in the Elderly and Senile Patients. Russian Sklifosovsky Journal «Emergency Medical Care». 2023;12(1):37-44. (In Russ.). doi:10.23934/2223-9022-2023-12-1-37-44.

5. Simonova A. Yu., Ilyashenko K. K., Potshveriya M. M., Belova M. V., Asanova L. R. A Modern View on the Treatment for Acute Calcium Channel Blocker Poisoning. Russian Sklifosovsky Journal «Emergency Medical Care». 2024;13(2):269-279. (In Russ.). doi: 10.23934/2223-9022-2024-13-2-269-279.

6. Pugovkina O. D., Kholmogorova A. B., Potshveria M. M., Sukhodolova G. N. Self-Poisoning With Antihypertensive Drugs: Clinical,

Psychological and Sociodemographic Factors and General Approaches to Prevention. Russian Sklifosovsky Journal «Emergency Medical Care». 2021;10(4):719-727. (In Russ.). doi: 10.23934/2223-9022-2021-10-4-719-727.

7. Kholmogorova A. B., Pugovkina O. D., Subotich M. I., Komova A. V., Potshveria M. M., Sukhodolova G. N. Clinical and Psychological Features of Patients With Poisoning By Antihypertensive and Antiarrhythmic Drugs as a Result of Suicidal Actions. Russian Sklifosovsky Journal «Emergency Medical Care». 2022;11(4):584-591. (In Russ.). doi: 10.23934/2223-9022-202211-4-584-591.

8. Federal State-Financed Health Establishment of Rospotrebnadzor «Centre of Hygienic Education of People». Alcohol poisoning. URL: <https://cgon.rospotrebnadzor.ru/naseleniyu/zdorovyy-obraz-zhizni/otravleniya-alkogolem/> (Accessed March 3, 2025). (In Russ.).

9. Oletsky V. E., Naledko A. N., Ilyukevich G. V. General principles of diagnosis and intensive care of acute poisoning. Minsk: BelMAPO; 2023. (In Russ.).

10. Marchenko B. I., Deryabkina L. A., Nesterova O. A., Tarasenko K. S. Acute chemical poisoning in an industrial city: Current situation, dynamics and forecast. Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya. 2023;31(11):33-41. (In Russ.). doi:10.35627/2219-5238/2023-31-11-33-41.

РОЛЬ ЭКСТРАЦЕЛЛЮЛЯРНОГО МАТРИКСА В ПРОЦЕССАХ АНГИОГЕНЕЗА ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОЙ КАРЦИНОМЕ

Сеферов Б. Д., Голубинская Е. П., Кальфа М. А., Зяблицкая Е. 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: Зяблицкая Евгения Юрьевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: evgu79@mail.ru

For correspondence: Evgeniia Yu. Ziablitskaya, MD, Leading Researcher at the Central Research Laboratory, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: evgu79@mail.ru

Information about authors:

Seferov B. D., <https://orcid.org/0000-0003-0191-7665>

Golubinskaya E. P., <https://orcid.org/0000-0003-3917-924X>

Kalfa M. A., <https://orcid.org/0000-0002-7179-3402>

Ziablitskaya E. Yu., <http://orcid.org/0000-0001-8216-4196>

РЕЗЮМЕ

Экстрацеллюлярный матрикс, составляющий большую часть стромы опухоли, играет ведущую роль в прогрессировании различных видов рака, включая колоректальную карциному, и, следовательно, способствует созданию среды, способствующей метастазированию. Целью данной работы стало изучение клинического значения иммуногистохимической активности металлопротеиназ (MMP-9, MMP-12) и проангиогенных факторов (HIFa, VEGF-A, Ang1, Ang2) и выявление их связи с клинико-морфологическими характеристиками и прогнозом колоректального рака (КРР). Материал и методы. Для исследования был собран гистологический материал пациентов с верифицированной колоректальной карциномой (n=263). Все пациенты были разделены на две группы: 1-ая (n=132) – пациенты с метастатическим КРР (мКРР), 2-ая (n=131) – пациенты с КРР без метастазов (нмКРР). Материалом для исследования являлись фрагменты тканей опухоли, полученные в ходе операционного вмешательства для последующего гистологического и иммуногистохимического исследования с маркерами металлопротеиназ 9, 12 типа (MMP12, MMP9), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A), фактора, индуцируемого гипоксией-1A (HIF1α), ангиопоэтинов 1 и 2 типа (Ang1, Ang2). Оценка экспрессии металлопротеиназ и проангиогенных факторов позволила подтвердить их клиническую значимость в прогрессировании неопластических процессов. Результаты. Полученные данные о тесной функциональной взаимосвязи между проангиогенными факторами и металлопротеиназами, свидетельствуют о перспективности их использования в качестве прогностических биомаркеров. Предполагается, что определение указанных маркеров позволит идентифицировать подкласс пациентов с более высоким риском рецидива/прогрессирования колоректальной карциномы. Таким образом, применение иммуногистохимических методов диагностики, определяющих экспрессию таких маркеров как: MMP12, MMP9, HIFa, VEGF-A, Ang1, Ang2 с оценкой интенсивности реакции и корреляции между ними, открывает новые перспективы в онкодиагностике. Заключение. Проведение рекомендованных диагностических исследований позволит не только предсказать прогноз течения заболевания, но и поможет с дальнейшим определением терапевтической тактики.

Ключевые слова: колоректальный рак, экстрацеллюлярный матрикс, металлопротеиназы, проангиогенные факторы, иммуногистохимия

EVALUATION OF EXTRACELLULAR MATRIX BIOMARKERS IN COLORECTAL CARCINOMA

Seferov B. D., Golubinskaya E. P., Kalfa M. A., Ziablitskaya E. Yu.

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

SUMMARY

Extracellular matrix, which constitutes the majority of tumor stroma, plays a leading role in the progression of various cancers, including colorectal carcinoma, and, therefore, contributes to the creation of an environment conducive to metastasis. The aim of this work was to study the clinical significance of the immunohistochemical activity of metalloproteinases (MMP-9, MMP-12) and proangiogenic factors (HIFa, VEGF-A, Ang1, Ang2) and to identify their relationship with the clinical and morphological characteristics and prognosis of colorectal cancer (CRC). Material and methods. For the study, histological material was collected from patients with verified colorectal carcinoma (n=263). All patients were divided into two groups: 1st - with metastatic colorectal cancer (n=132); 2nd - with non-metastatic colorectal cancer (n=131). The study material was tumor tissue fragments obtained during surgery for subsequent histological and immunohistochemical studies with markers of metalloproteinases type 9, 12 (MMP12, MMP9), vascular

endothelial growth factor (VEGF-A), hypoxia-inducible factor-1A (HIF1 α), angiopoietins type 1 and 2 (Ang1, Ang2). Evaluation of the expression of metalloproteinases and proangiogenic factors confirmed their clinical significance in the progression of neoplastic processes. Results. The obtained data on the close functional relationship between proangiogenic factors and metalloproteinases indicate the promise of their use as prognostic biomarkers. It is assumed that the determination of these markers will identify a subclass of patients with a higher risk of recurrence/progression of colorectal carcinoma. Thus, the use of immunohistochemical diagnostic methods that determine the expression of such markers as: MMP12, MMP9, HIFa, VEGF-A, Ang1, Ang2 with an assessment of the intensity of the reaction and the correlation between them, opens up new prospects in oncodiagnostics. Conclusion. Conducting the recommended diagnostic studies will not only predict the prognosis of the disease, but will also help with the further determination of therapeutic tactics.

Key words: colorectal cancer, extracellular matrix, metalloproteinases, proangiogenic factors, immunohistochemistry.

В ходе физиологического клеточного деления могут образовываться неопластические клетки с мутантными генами, однако гомеостаз функционально адекватного микроокружения и механизмы апоптоза предотвращают дальнейшее деление этих клеток [1]. Формирование патологического микроокружения опухоли, состоящего из сосудистой сети опухоли, соединительной ткани и инфильтрирующих иммунных клеток позволяет неопластическим клетками обеспечить ускользание от механизмов иммунного надзора и разрушения, что проявляется в их неконтролируемом росте, диссеминации и метастазировании [2].

Внеклеточный матрикс образован многочисленными белками, среди которых основными компонентами являются протеогликан, коллаген и ламинин. Они обеспечивают структурную поддержку клеток, взаимодействуют с рецепторами на поверхности клеток, регулируя передачу сигналов и динамическое равновесие тканевой системы [3]. Известно, что экстрацеллюлярный матрикс, составляющий большую часть стромы опухоли, играет ведущую роль в прогрессировании различных видов рака, включая колоректальный рак (КРР), и, следовательно, способствует созданию среды, способствующей метастазированию [4]. Ремоделирование сети внеклеточного матрикса облегчает подвижность клеток, ангиогенез, воспаление, коагуляцию, стимуляцию аутофагии и выработку экзосом [5]. Дисрегуляция белков матрикса, а также модуляторов – металлопротеиназ играют ведущую роль не только в структурном ремоделировании микроокружения опухоли [6], но и формирование и распространение новых сосудов внутри опухоли, что актуализирует их потенциальное значение в клинической практике [7; 8].

Сегодня среди молекулярно-биологических показателей, которые могут влиять на клиническое течение КРР, особое место отводится поиску биологических маркеров, характеризующих ангиогенную и инвазивную активности опухоли.

Экспрессия и участие нескольких ММР и проангиогенных факторов (фактора роста эндо-

телия сосудов (VEGF-A), фактора, индуцируемого гипоксией-1A (HIF1 α), ангиопоэтинов 1 и 2 типа (Ang1, Ang2)) в прогрессировании КРР были определены в ряде исследований, которые, однако, продемонстрировали противоречивые результаты относительно их вклада в патоморфологический процесс и прогноз заболевания [9].

В связи с этим целью нашей работы стало изучение клинического значения иммуногистохимической активности металлопротеиназ (ММР-9, ММР-12) и проангиогенных факторов (HIFa, VEGF-A, Ang1, Ang2) и выявление их связи с клинико-морфологическими характеристиками и прогнозом КРР.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 263 пациента с морфологически верифицированной колоректальной карциномой, проходивших наблюдение и лечение в ГБУЗ РК «Крымском республиканском онкологическом клиническом диспансере имени В. М. Ефетова». Согласно дизайну исследования все пациенты были распределены на две группы: 1-ая (n=132) – пациенты с метастатическим КРР (мКРР), 2-ая (n=131) – пациенты с КРР без метастазов (нмКРР).

Проведение работы одобрено локальным этическим комитетом Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С. И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского». Исследование выполнено в соответствии с Протоколом Хельсинской декларации по правам человека (1964 г.). Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Материалами исследования выступали фрагменты тканей опухоли, полученные в ходе операционного вмешательства. При гистологическом исследовании материала оценивали степень дифференцировки опухоли, глубину инвазии в слой стенки кишки, наличие некрозов в опухоли, наличие и степень выраженности воспалительной инфильтрации, степень выраженности стромы в

опухоли. Оценку экспрессии маркеров MMP-9, MMP-12, HIFa, VEGF-A, Ang1, Ang2 в опухолевой ткани проводили с помощью иммуногистохимического метода (ИГХ).

Вырезку, фиксацию, пропитывание парафином, нарезку и обзорную окраску проводили по стандартной методике с использованием автоматического комплекса (Leica, Германия), аналитический этап – на стейнере Bond-maX и микроскопе DM2000 (Plan 10, 20, 40x) с камерой DFC295 того же производителя. Протокол включал депарафинизацию, высокотемпературную демаскировку эпитопа, блокировку эндогенной пероксидазы, инкубацию с первичным антителом, визуализацию метки диаминобензидином и окраску ядер. Использовали систему визуализации на основе полимера Novolink Polymer Detection System (Leica Biosystems, Великобритания), концентрированные моно- и поликлональные антитела с кроссреактивностью к ткани человека производства Abcam (MMP9, MMP12, Ang1, AB94684 и Ang2, AB8452), Epitomics (HIF1a, клон EP118) и Thermo Scientific (VEGF, клон RB-9031-P1) в разведениях и протоколах, рекомендованных производителем. Экспрессию оценивали по 4-балльной шкале, где 0 – полное отсутствие окрашивания, 1 – слабое окрашивание менее половины площади поля зрения, 2 – окрашивание средней интенсивности трети и более площади препарата, 3 – яркое интенсивное окрашивание трети и более площади поля зрения.

Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета программ Statistica 12.0. Проверку нормальности проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка. Сравнение признаков в случае нормально распределенных данных проводили с использованием параметрического t-критерия Стьюдента и непараметрического критерия Манна-Уитни, если распределение было отличным от нормального. Связь между переменными оценивали с помощью метода ранговой корреляции Спирмена. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

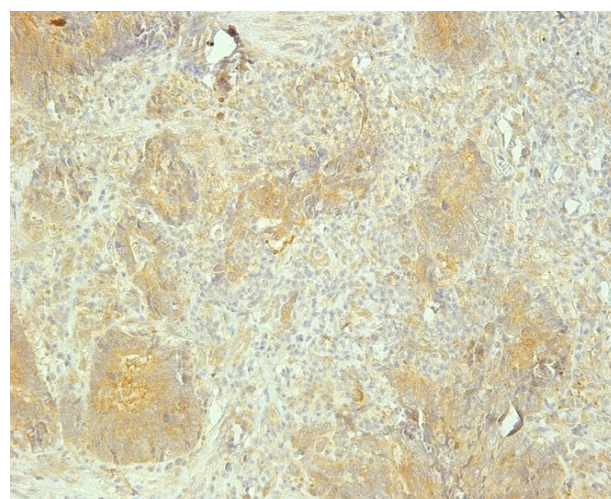
РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническо-морфологическая характеристика пациентов исследуемых групп представлена в таблице 1.

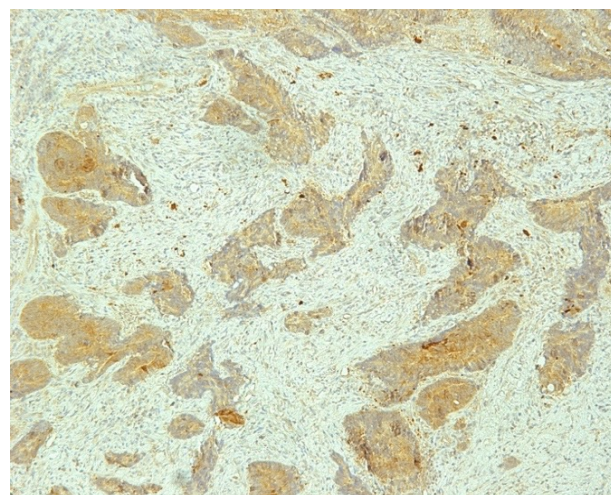
Как видно из представленной таблицы, на светоптическом уровне абсолютное большинство опухолей соответствует карциномам низкой степени злокачественности (G1-G2). У 25 (9,5%) пациентов обеих групп отмечено наличие карциномы солидного строения высокой степени злокачественности (G3): 21 (15,9%) пациент в группе мКРР; 4 (3,1%) - в группе нмКРР. Во всех случаях отмечена лимфоваскулярная инвазия и высокие

показатели опухолевого баддинга (Bd3) в виде участков почкования, наличия плохо дифференцируемых кластеров и разрозненных опухолевых клеток. При сопоставлении данных морфологии и стадии опухоли, лимфоваскулярной инвазии и опухолевого баддинга выявлена прямая значимая зависимость ($r=0,987$, $p<0,05$).

В результате сравнительного анализа уровня MMP-12 было продемонстрировано достоверное преобладание экспрессии данного маркера в группе мКРР ($7,2 \pm 0,3\%$ против $4,2 \pm 0,1\%$ в группе нмКРР, $p=0,02$). При этом экспрессия MMP-9 была примерно на одинаковом уровне как в группе метастатического, так и неметастатического КРР ($5,3 \pm 0,1\%$ и $6,1 \pm 0,2\%$ соответственно, $p>0,05$). (табл. 2, рис. 1).



А



В

Рис. 1. Иммуногистохимическая экспрессия маркеров: А-MMP-9; В-MMP-12

Fig. 1. Immunohistochemical expression of markers: А-MMP-9; В-MMP-12

Таблица 1. Клиническо-морфологическая характеристика пациентов с метастатическим и неметастатическим КРР.**Table 1. Clinical and morphological characteristics of patients with metastatic and non-metastatic colorectal cancer**

Характеристика	мКРР (n=132)	нмКРР (n=131)	p
Пол, абс (%)			
мужской	60 (45,4)	58 (44,3)	0,058
женский	72(54,5)	73 (55,7)	
Возраст, абс (%)			
<60 лет	62 (46,9)	65 (49,6)	0,441
>60 лет	70 (53,1)	66 (50,4)	
Распространенность опухолевого процесса, абс (%)			
pT2	10 (7,6)	122 (93,1)	<0,001
pT3	108 (81,8)	9 (6,9)	
pT4a	14 (10,6)	0	
Степень дифференцировки, абс (%)			
Low Grade (G1-G2)	111 (84,1)	127 (96,9)	<0,001
High Grade (G3)	21 (15,9)	4 (3,1)	
Лимфоваскулярная инвазия, абс (%)			
LV1	132 (100)	81 (61,8)	<0,001
LV0	0	50 (38,2)	
Периневральная инвазия, абс (%)			
Pn1	48 (36,3)	17 (12,9)	<0,001
Pn0	84 (63,7)	114 (87,1)	
Опухолевый баддинг, абс (%)			
Bd1 (low) 0-4	15 (11,4)	79 (60,3)	<0,001
Bd2 (intermediate) 5-9	31 (23,5)	48 (36,6)	
Bd3 (high) >10	86 (65,1)	4 (3,1)	
Опухоль-ассоциированная лимфоидная инфильтрация, абс (%)			
Слабая	48 (36,4)	36 (27,5)	<0,001
Умеренная	52 (39,4)	27 (20,6)	
Выраженная	32 (24,2)	68 (51,9)	

Таблица 2. Экспрессия металлопротеиназ (ММР-9 и ММР-12) при метастатическом и неметастатическом КРР.**Table 2. Expression of metalloproteinases (MMP-9 and MMP-12) in metastatic and non-metastatic colorectal cancer.**

ИГХ-маркер	мКРР (n=132)	нмКРР (n=131)	p
MMP9, m±M, %	5,3±0,1	6,1±0,2	0,78
MMP12, m±M, %	7,2±0,3	4,2±0,1	0,02

Примечание: М – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка среднего арифметического.

Note: M — arithmetic mean, m – standard error of the mean.

Анализ иммуногистохимических реакций с HIF1a и VEGF-A позволил дифференцировать изученные образцы опухоли на «холодные», «промежуточные» и «горячие». Так «холод-

ные» очаги характеризовались минимальными показателями опухоли-ассоциированной инфильтрации, а также клеточных популяций, экспрессирующих HIF1a и VEGF-A (до 15%).

«Промежуточные» равномерно распределенные клеточные популяции в строме опухоли и перифокальных участках (15-50%). «Горячие» опухоли с выраженной густоклеточной инфильтрацией лимфоидными клетками и макрофагами стромы опухоли и перифокальных участков, а так же высокими показателями интенсивности экспрессии HIF1a и VEGF-A

(более 50%). При этом обращают на себя внимание статистически значимое увеличение экспрессии HIF1a и VEGF-A в группе пациентов с метастатическим КРР по сравнению с группой нмКРР ($p<0,001$). Реакция с антителами Ang1 и Ang2 была положительной в 100% образцов пациентов, как в группе мКРР, так и в группе нмКРР ($p<0,05$) (табл. 3).

Таблица 3. Иммуногистохимическая активности металлопротеиназ (MMP-9, MMP-12) и проангиогенных факторов (HIFa, VEGF-A, Ang1, Ang2) при метастатическом и неметастатическом КРР.
Table 3. Immunohistochemical activity of metalloproteinases (MMP-9, MMP-12) and proangiogenic factors (HIFa, VEGF-A, Ang1, Ang2) in metastatic and non-metastatic colorectal cancer.

Характеристика	мКРР (n=132)	нмКРР (n=131)	p
HIF1a, абс (%)			
«холодные опухоли»	10 (7,6)	16 (12,2)	<0,001
«промежуточные опухоли»	49 (37,1)	54 (41,2)	
«горячие опухоли»	73 (55,3)	61 (46,5)	
VEGF-A, абс (%)			
«холодные опухоли»	9 (6,8)	15 (11,5)	<0,001
«промежуточные опухоли»	42 (31,8)	41 (31,3)	
«горячие опухоли»	81 (61,4)	75 (57,2)	
Angiopetin, абс (%)			
Ang1	132 (100)	131 (100)	1,00
Ang2	132 (100)	131 (100)	
MMP9, абс (%)			
Слабая интенсивность	52 (39,4)	54 (41,2)	0,069
Умеренная интенсивность	80 (60,6)	77 (58,7)	
MMP12, абс (%)			
Слабая интенсивность	4 (3,1)	72 (54,9)	<0,001
Умеренная интенсивность	128 (96,9)	59 (45,1)	

Проведенный корреляционный анализ между экспрессией ИГХ-маркеров и данными о патологоанатомической стадии опухоли, дифференцировки опухоли, лимфоваскулярной инвазии, опухолевого баддинга позволил выявить ряд достоверных ассоциаций в каждой из исследуемых групп пациентов.

Так, в группе мКРР уровень MMP-9 продемонстрировал обратную связь с размером опухоли pT2 ($r=-0,757$, $p=0,015$), низкой степенью злокачественности (G1-G2) ($r=-0,867$, $p=0,038$) и прямую – с наличием лимфоваскулярной инвазии опухоли (LV1) ($r=0,655$, $p=0,011$); MMP-12 положительно коррелировала с распространенностью опухолевого процесса pT3 и pT4 ($r=0,989$, $p=0,001$ и $r=0,991$, $p<0,001$ соответственно), высокой степенью злокачественности (G3) ($r=0,877$, $p=0,021$), с наличием лимфоваскулярной инвазии

опухоли (LV1) ($r=0,912$, $p=0,003$), промежуточной и высокой степенью опухолевого баддинга (Bd 2 и Bd3) ($r=0,781$, $p=0,048$ и $r=0,978$, $p=0,001$ соответственно); степень экспрессированности VEGF имела отрицательную ассоциацию с низкой степени злокачественности опухоли (G1-G2) ($r=-0,806$, $p<0,001$).

В группе нмКРР экспрессия MMP9 также отрицательно коррелировала с размером опухоли pT2 ($r=-0,786$, $p=0,04$), с низкой степенью злокачественности (G1-G2) ($r=0,933$, $p=0,015$), положительно – с наличием лимфоваскулярной инвазии опухоли (LV1) ($r=0,712$, $p=0,005$); маркер MMP-12 имел сильную положительную связь с размерами опухоли pT3 и pT4 ($R=0,899$, $p=0,003$ и $R=0,923$, $p=0,017$), высокой степенью злокачественности (G3) ($r=0,905$, $p<0,001$), с наличием лимфоваскулярной инвазии опухоли

(LV1 ($r=0,823$, $p=0,029$), степенью опухолевого баддинга Bd3 ($r=0,962$, $p=0,001$); также была зафиксирована отрицательная взаимосвязь между уровнем VEGF низкой степени злокачественности опухоли (G1-G2) ($r=0,798$, $p=0,025$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка биологических факторов, коррелирующих с инвазивным и ангиогенным потенциалом опухоли особенно важна для определения риска раннего метастазирования и прогноза КРР. В настоящее время продолжается активное изучение молекулярных прогностических факторов при КРР, что имеет большое практическое значение в консультировании пациентов, стратификации пациентов по группам риска, индивидуальном подборе таргетной терапии.

Несмотря на длительную историю ИГХ, возможности данного метода позволяют его использовать не только с диагностической целью, но и для поиска новых мишеней для противоопухолевой терапии, факторов прогноза течения заболевания и биологического поведения опухоли. В нашем исследовании мы решили прибегнуть к определению наиболее перспективных ИГХ-маркеров у пациентов с КРР.

Известно, что фундаментальным аспектом пролиферативного и метастатического потенциала злокачественной опухоли является протеолитическая деградация экстрацеллюлярного матрикса, сопряженная с активностью различных подтипов ММР.

ММП-9 (желатиназа В) является одним из основных протеолитических ферментов, который расщепляет компоненты базальной мембраны, что является первым этапом инвазии карциномы [10]. Ранее выполненные исследования, демонстрируют повышение уровня ММР-9 в сыворотке крови пациентов с КРР и отмечают высокую диагностическую чувствительность данного биомаркера в отношении неблагоприятного прогноза [11-13]. Среди других многочисленных потенциальных опухолевых маркеров внимание исследователей привлекает молекула ММР-12. ММР-12, или металлоэластаза, может переваривать различные субстраты. В нескольких работах ген ММР-12 рассматривался как антиметастатический агент [14; 15]. Между тем, Klupp F. и соавт. показали, что пациенты с КРР характеризуются более высокими сывороточными уровнями экспрессии белка ММР-12 по сравнению с группой здоровых добровольцев [16]. В нашем исследовании было выявлено достоверное повышение экспрессированности ММР12 в группе пациентов с метастатической формой карциномы по сравнению с группой пациентов без метастазов. Это указывает на вовлеченность данной метал-

лопротеиназы в, способствующие деградации внеклеточного матрикса, что облегчает инвазию опухолевых клеток и повышает метастатический потенциал опухоли.

Другой важный аспект биологии опухоли, который определяет прогноз заболевания – выраженность ангиогенеза. Не вызывает сомнения тот факт, что уже на ранних стадиях опухоль не может развиваться и расти без образования в ней разветвленной сети сосудов, обеспечивающих снабжение клеток кислородом и питательными веществами. Относительно недавно, в результате изучения молекулярных механизмов ангиогенеза, было продемонстрировано наличие целого ряда регуляторных ангиогенных и антиангиогенных факторов, динамический баланс которых обеспечивает формирование и распространение новых сосудов внутри опухоли.

Проангиогенные факторы особенно интенсивно экспрессируются в опухолях «горячего типа». Известно, что «горячие» опухоли создают благоприятную почву для применения иммунотерапии [17]. В текущем исследовании проведенная оценка ИГХ-реакции проангиогенных факторов при КРР, дает возможность применения таргетной терапии в опухолях, активно экспрессирующих данные маркеры. Благодаря терапевтическому применению концепции «горячих и холодных» опухолей будущее лечение КРР может быть основано на иммунофенотипе опухолевых клеток, при уменьшении значимости других классификаций, открытии концептуально новых стратегий лечения рака.

Весьма неожиданные результаты были получены нами в отношении активности ангиопоэтинов. Уровень Ang 1 и 2 типа демонстрирует стабильно высокие показатели независимо от метастатического статуса опухолевого роста, что может свидетельствовать об активации параллельного с VEGF-A механизма ангиогенеза и указывать на необходимость поиска новых терапевтических подходов [18].

Особо в данной работе подчеркивается факт тесной функциональной взаимосвязи металлопротеиназами экстрацеллюлярного матрикса с изучаемыми проангиогенными факторами при КРР. В литературе накоплены некоторые данные, касающиеся вовлеченности ММР в регуляцию ангиогенеза. Было показано, что специфические ММР усиливают образование новых кровеносных сосудов, высвобождая, связанные с экстрацеллюлярным матриксом, ангиогенные факторы роста, связанные с экстрацеллюлярным матриксом, открывая скрытые сайты связывания интегрин и расщепляя плотные контакты между эндотелиоцитами [19]. Текущее исследование расширяет данные представления и, демонстрирует синер-

гичное корреляционное взаимодействие MMP-9 и MMP-12 с VEGF-A. Вероятно, что в случае KPP ММП участвуют в контроле ангиогенеза, регулируя биодоступность и высвобождение связанных с экстрацеллюлярным матриксом изоформы VEGF за счет внутримолекулярного протеолиза [9].

Также нами отмечено, что нарастание экспрессии MMP-9, MMP-12 и VEGF-A в опухолевых тканях о прогрессировании карциномы, что справедливо как для метастатической, так и неметастатической формы KPP.

Полученные результаты, частично согласуются с результатами зарубежных коллег, которые указывают на ассоциацию повышенной экспрессии ММП с такими клинико-патологическими переменными, как III и IV стадия KPP, метастазы лимфатических узлов, отдаленные метастазы, перитуморальный воспалительный инфильтрат и степени дифференциации клеток II и III [11-13; 20; 21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Текущее исследование подтверждает важную роль MMP12 и MMP9, играет важную роль в инвазии и метастазировании рака толстой кишки, а также расширяет имеющиеся представления о вовлеченности указанных ферментов в регуляцию процессов ангиогенеза при КР. Применение иммуногистохимических методов диагностики, определяющих экспрессию таких маркеров как: MMP12, MMP9, HIFa, VEGF-A, Ang1, Ang2 с оценкой интенсивности реакции и корреляции между ними, открывает новые перспективы в онкодиагностике. Оценка экспрессии указанных биомаркеров позволит не только предсказать прогноз течения заболевания, но и поможет с дальнейшим определением терапевтической тактики у пациентов с KPP.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа финансирована государственным заданием по науке Министерства высшего образования и науки Российской Федерации FZEG-2023-0009 «Изучение гетерогенности микроокружения опухоли как фактора ее агрессивности и резистентности к терапии».

Funding. The work was carried out with the financial support of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, state assignment FZEG-2023-0009 «Study of the heterogeneity of the tumor microenvironment as a factor in its aggressiveness and resistance to therapy».

ЛИТЕРАТУРА

1. Kim M. S., Ha S. E., Wu M., Zogg H., Ronkon C. F., Lee M. Y., Ro S. Extracellular Matrix

Biomarkers in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci.* 2021;22(17):9185. doi:10.3390/ijms22179185.

2. Asiry S., Kim G., Filippou P. S., Sanchez L. R., Entenberg D., Marks D. K., Oktay M. H., Karagiannis G. S. The Cancer Cell Dissemination Machinery as an Immunosuppressive Niche: A New Obstacle Towards the Era of Cancer Immunotherapy. *Front. Immunol* 2021;12:654877. doi:10.3389/fimmu.2021.654877.

3. Karamanos N. K. Extracellular matrix: Key structural and functional meshwork in health and disease. *FEBS J* 2019;286:2826-29. doi:10.1111/febs.14992.

4. Yuzhalin A. E., Lim S. Y., Kutikhin A. G., Gordon-Weeks A. N. Dynamic matrisome: ECM remodeling factors licensing cancer progression and metastasis. *Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer* 2018;1870:207-228. doi: 10.1016/j.bbcan.2018.09.002.

5. Sanderson R. D., Elkin M., Rapraeger A. C., Ilan N., Vlodavsky I. Heparanase regulation of cancer, autophagy and inflammation: new mechanisms and targets for therapy. *FEBS J* 2017;284(1):42-55. doi:10.1111/febs.13932.

6. Stamenkovic I. Extracellular matrix remodelling: The role of matrix metalloproteinases. *J. Pathol* 2003;200:448-464. doi:10.1002/path.1400.

7. Petersen E. V., Chudakova D. A., Skorova E. Y., Anikin V., Reshetov I. V., Mynbaev O. A. The Extracellular Matrix-Derived Biomarkers for Diagnosis, Prognosis, and Personalized Therapy of Malignant Tumors. *Front. Oncol* 2020;10:575569. doi:10.3389/fonc.2020.575569.

8. Henke E., Nandigama R., Ergun S. Extracellular Matrix in the Tumor Microenvironment and Its Impact on Cancer Therapy. *Front. Mol. Biosci* 2019;6:160. doi:10.3389/fmolb.2019.00160.

9. Herszényi L., Hritz I., Lakatos G., Varga M. Z., Tulassay Z. The behavior of matrix metalloproteinases and their inhibitors in colorectal cancer. *Int J Mol Sci.* 2012;13(10):13240-63. doi:10.3390/ijms131013240.

10. Pezeshkian Z., Nobili S., Peyravian N., Shojaee B., Nazari H., Soleimani H., Asadzadeh-Aghdaei H., Ashrafian Bonab M., Nazemalhosseini-Mojarad E., Mini E. Insights into the Role of Matrix Metalloproteinases in Precancerous Conditions and in Colorectal Cancer. *Cancers (Basel).* 2021;13(24):6226. doi:10.3390/cancers13246226.

11. Unsal D., Akyurek N., Uner A., Erpolat O. P., Han U., Akmansu M., Mentes B.B., Dursun A. Gelatinase B expression as a prognostic factor in patients with stage II/III rectal carcinoma treated by postoperative adjuvant therapy. *Am J Clin Oncol.* 2008;31(1):55-63. doi:10.1097/COC.0b013e318068b4e2.

12. Chu D., Zhao Z., Zhou Y., Li Y., Li J., Zheng J., Zhao Q., Wang W. Matrix metalloproteinase-9 is associated with relapse and prognosis of patients with colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(1):318-325. doi:10.1245/s10434-011-1686-3.
13. Buhmeida A., Bendardaf R., Hilska M., Collan Y., Laato M., Syrjänen S., Syrjänen K., Pyrhönen S. Prognostic significance of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in stage II colorectal carcinoma. *J Gastrointest Cancer.* 2009;40(3-4):91-97. doi:10.1007/s12029-009-9091-x.
14. Asano T., Tada M., Cheng S., Takemoto N., Kuramae T., Abe M., Takahashi O., Miyamoto M., Hamada J., Moriuchi T., Hamada J., Moriuchi T., Kondo S. Prognostic values of matrix metalloproteinase family expression in human colorectal carcinoma. *J. Surg. Res.* 2008;146:32-42.
15. Yang W., Aii S., Gorrin-Rivas M. J., Mori A., Onodera H., Imamura M. Human macrophage metalloelastase gene expression in colorectal carcinoma and its clinicopathologic significance. *Cancer.* 2001;91:1277-1283.
16. Klupp F., Neumann L., Kahlert C., Diers J., Halama N., Franz C., Schmidt T., Koch M., Weitz J., Schneider M., Ulrich A. Serum MMP7, MMP10 and MMP12 level as negative prognostic markers in colon cancer patients. *BMC Cancer.* 2016;16:494. doi:10.1186/s12885-016-2515-7.
17. Wang L., Geng H., Liu Y., Liu L., Chen Y., Wu F., Liu Z., Ling S., Wang Y., Zhou L. Hot and cold tumors: Immunological features and the therapeutic strategies. *MedComm.* 2023;4(5):e343. doi:10.1002/mco2.343.
18. Fagiani E., Christofori G. Angiopoietins in angiogenesis. *Cancer Lett.* 2013;328(1):18-26. doi:10.1016/j.canlet.2012.08.018.
19. Rundhaug J. E. Matrix metalloproteinases and angiogenesis. *J Cell Mol Med.* 2005;9(2):267-85. doi:10.1111/j.1582-4934.2005.tb00355.x.
20. Delektorskaya V. V., Perevoshchikov A. G., Golovkov D. A., Kushlinskii N. E. Prognostic significance of expression of matrix metalloproteinase in colorectal adenocarcinomas and their metastases. *Bull Exp Biol Med.* 2007;143(4):455-458. doi:10.1007/s10517-007-0155-2.
21. Cavdar Z., Canda A. E., Terzi C., Sarioglu S., Fuzun M., Oktay G. Role of gelatinases (matrix metalloproteinases 2 and 9), vascular endothelial growth factor and endostatin on clinicopathological behaviour of rectal cancer. *Colorectal Dis.* 2011;13(2):154-160. doi: 10.1111/j.1463-1318.2009.02105.x.
1. Kim M. S., Ha S. E., Wu M., Zogg H., Ronkon C. F., Lee M. Y., Ro S. Extracellular Matrix Biomarkers in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci.* 2021;22(17):9185. doi:10.3390/ijms22179185.
2. Asiry S., Kim G., Filippou P. S., Sanchez L. R., Entenberg D., Marks D. K., Oktay M. H., Karagiannis G. S. The Cancer Cell Dissemination Machinery as an Immunosuppressive Niche: A New Obstacle Towards the Era of Cancer Immunotherapy. *Front. Immunol* 2021;12:654877. doi:10.3389/fimmu.2021.654877.
3. Karamanos N. K. Extracellular matrix: Key structural and functional meshwork in health and disease. *FEBS J* 2019;286:2826-29. doi:10.1111/febs.14992.
4. Yuzhalin A. E., Lim S. Y., Kutikhin A. G., Gordon-Weeks A. N. Dynamic matrisome: ECM remodeling factors licensing cancer progression and metastasis. *Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer* 2018;1870:207-228. doi:10.1016/j.bbcan.2018.09.002.
5. Sanderson R. D., Elkin M., Rapraeger A. C., Ilan N., Vlodavsky I. Heparanase regulation of cancer, autophagy and inflammation: new mechanisms and targets for therapy. *FEBS J* 2017;284(1):42-55. doi:10.1111/febs.13932.
6. Stamenkovic I. Extracellular matrix remodelling: The role of matrix metalloproteinases. *J. Pathol* 2003;200:448-464. doi: 10.1002/path.1400.
7. Petersen E. V., Chudakova D. A., Skorova E. Y., Anikin V., Reshetov I. V., Mynbaev O. A. The Extracellular Matrix-Derived Biomarkers for Diagnosis, Prognosis, and Personalized Therapy of Malignant Tumors. *Front. Oncol* 2020;10:575569. doi:10.3389/fonc.2020.575569.
8. Henke E., Nandigama R., Ergun S. Extracellular Matrix in the Tumor Microenvironment and Its Impact on Cancer Therapy. *Front. Mol. Biosci* 2019;6:160. doi:10.3389/fmolb.2019.00160.
9. Herszényi L., Hritz I., Lakatos G., Varga M. Z., Tulassay Z. The behavior of matrix metalloproteinases and their inhibitors in colorectal cancer. *Int J Mol Sci.* 2012;13(10):13240-63. doi:10.3390/ijms131013240.
10. Pezeshkian Z., Nobili S., Peyravian N., Shojae B., Nazari H., Soleimani H., Asadzadeh-Aghdai H., Ashrafi Bonab M., Nazemalhosseini-Mojarad E., Mini E. Insights into the Role of Matrix Metalloproteinases in Precancerous Conditions and in Colorectal Cancer. *Cancers (Basel).* 2021;13(24):6226. doi:10.3390/cancers13246226.
11. Unsal D., Akyurek N., Uner A., Erpolat O. P., Han U., Akmansu M., Mentes B.B., Dursun A. Gelatinase B expression as a prognostic factor in patients with stage II/III rectal carcinoma treated by postoperative adjuvant therapy. *Am J Clin Oncol.* 2008;31(1):55-63. doi:10.1097/COC.0b013e318068b4e2.

REFERENCES

1. Kim M. S., Ha S. E., Wu M., Zogg H., Ronkon C. F., Lee M. Y., Ro S. Extracellular Matrix

12. Chu D., Zhao Z., Zhou Y., Li Y., Li J., Zheng J., Zhao Q., Wang W. Matrix metalloproteinase-9 is associated with relapse and prognosis of patients with colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(1):318-325. doi:10.1245/s10434-011-1686-3.
13. Buhmeida A., Bendardaf R., Hilska M., Collan Y., Laato M., Syrjänen S., Syrjänen K., Pyrhönen S. Prognostic significance of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in stage II colorectal carcinoma. *J Gastrointest Cancer*. 2009;40(3-4):91-97. doi: 10.1007/s12029-009-9091-x.
14. Asano T., Tada M., Cheng S., Takemoto N., Kuramae T., Abe M., Takahashi O., Miyamoto M., Hamada J., Moriuchi T., Hamada J., Moriuchi T., Kondo S. Prognostic values of matrix metalloproteinase family expression in human colorectal carcinoma. *J. Surg. Res*. 2008;146:32-42.
15. Yang W., Aii S., Gorrin-Rivas M. J., Mori A., Onodera H., Imamura M. Human macrophage metalloelastase gene expression in colorectal carcinoma and its clinicopathologic significance. *Cancer*. 2001;91:1277-1283.
16. Klupp F., Neumann L., Kahlert C., Diers J., Halama N., Franz C., Schmidt T., Koch M., Weitz J., Schneider M., Ulrich A. Serum MMP7, MMP10 and MMP12 level as negative prognostic markers in colon cancer patients. *BMC Cancer*. 2016;16:494. doi:10.1186/s12885-016-2515-7.
17. Wang L., Geng H., Liu Y., Liu L., Chen Y., Wu F., Liu Z., Ling S., Wang Y., Zhou L. Hot and cold tumors: Immunological features and the therapeutic strategies. *MedComm*. 2023;4(5):e343. doi:10.1002/mco2.343.
18. Fagiani E., Christofori G. Angiopoietins in angiogenesis. *Cancer Lett*. 2013;328(1):18-26. doi:10.1016/j.canlet.2012.08.018.
19. Rundhaug J. E. Matrix metalloproteinases and angiogenesis. *J Cell Mol Med*. 2005;9(2):267-85. doi:10.1111/j.1582-4934.2005.tb00355.x.
20. Delektorskaya V. V., Perevoshchikov A. G., Golovkov D. A., Kushlinskii N. E. Prognostic significance of expression of matrix metalloproteinase in colorectal adenocarcinomas and their metastases. *Bull Exp Biol Med*. 2007;143(4):455-458. doi:10.1007/s10517-007-0155-2.
21. Cavdar Z., Canda A. E., Terzi C., Sarioglu S., Fuzun M., Oktay G. Role of gelatinases (matrix metalloproteinases 2 and 9), vascular endothelial growth factor and endostatin on clinicopathological behaviour of rectal cancer. *Colorectal Dis*. 2011;13(2):154-160. doi:10.1111/j.1463-1318.2009.02105.x.

ОЦЕНКА ЭНДОТЕЛИОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ НЕКОТОРЫХ ПРОТИВОВИРУСНЫХ СРЕДСТВ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Харитонов О. В., Поздняков Д. И., Сигарева С. С., Исмаилова С. Ю.

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» (ФГБОУ ВО ВолГМУ), 357532, пр. Калинина, 11, Пятигорск, Россия

Для корреспонденции: Поздняков Дмитрий Игоревич, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолГМУ, e-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

For correspondence: Dmitry I. Pozdnyakov, Head of the Department of Pharmacology with a course in Clinical Pharmacology Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of the Volgograd State Medical University, e-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Information about authors:

Kharitonova O. V., <https://orcid.org/0000-0001-7840-9269>

Pozdnyakov D. I., <https://orcid.org/0000-0002-5595-8182>

Sigareva S. S., <https://orcid.org/0000-0002-6510-6602>

Ismailova S. Yu., <https://orcid.org/0009-0004-2999-4261>

РЕЗЮМЕ

Учитывая высокую тропность вирусов гриппа и парагриппа к сосудистому эндотелию и, возникающую вследствие этого высокую частоту осложнений, изучение эндотелиопротекторного действия противовирусных средств представляется актуальным. Цель исследования – оценить эндотелиопротекторное действие некоторых противовирусных средств в условиях экспериментальной эндотелиальной дисфункции. Материал и методы. Эндотелиальную дисфункцию моделировали на мышах самцах C57BL/6 путем введения раствора нитро-L-аргинин метилового эфира (внутрибрюшинно, 25 мг/кг, 7 дней). Противовирусные препараты римантадин, осельтамивир, риамиловир, умифеновир, сополимер карбоксиметилцеллюлозы и госсипола вводили перорально на протяжении 7-ми дней после моделирования эндотелиальной дисфункции. Далее в супернатанте брюшной части аорты оценивали изменение концентрации матричных металлопротеиназ 2 и 9, эндотелиальной и индуцибельной синтаз оксида азота. Результаты. В ходе исследования было показано, что введение животным сополимера карбоксиметилцеллюлозы и госсипола, римантадина и умифеновира не приводило к значимым изменениям концентрации металлопротеиназ и изоферментов синтазы оксида азота. В тоже время на фоне введения осельтамивира и риамиловира наблюдалось достоверное уменьшение содержания в супернатанте сосуда матричных металлопротеиназ (2-го типа – на 26,3% ($p<0,05$) и 20,4% ($p<0,05$); 9-го типа – на 41,0% ($p<0,05$) и 19,5% ($p<0,05$) соответственно) и индуцибельной синтазы оксида азота (на 62,5% ($p<0,05$) и 57,2% ($p<0,05$)), тогда как концентрация эндотелиальной изоформы, напротив, увеличилась (на 64,5% ($p<0,05$) и 40,0% ($p<0,05$)). Заключение. Проведенное исследование показало, что применение риамиловира и осельтамивира у животных с экспериментальной эндотелиальной дисфункцией сопровождается развитием эндотелиопротекторного действия.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, металлопротеиназы, синтазы оксида азота, противовирусные препараты.

EVALUATION OF THE ENDOTHELIOPROTECTIVE EFFECT OF CERTAIN ANTIVIRAL AGENTS IN CONDITIONS OF EXPERIMENTAL ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

Kharitonova O. V., Pozdnyakov D. I., Sigareva S. S., Ismailova S. Yu.

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute - branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia

SUMMARY

Given the high tropism of influenza and parainfluenza viruses to the vascular endothelium and the resulting high incidence of complications, the study of the endothelioprotective effect of antiviral agents is relevant. The aim of the study was to evaluate the endothelioprotective effect of certain antiviral agents in conditions of experimental endothelial dysfunction. Material and methods. Endothelial dysfunction was modeled on male C57BL/6 mice by injection of a solution of nitro-L-arginine methyl ester (intraperitoneally, 25 mg/kg, 7 days). Antiviral drugs rimantadine, oseltamivir, riamilovir, umifenovir, carboxymethylcellulose and gossypol copolymer were administered orally for 7 days after modeling endothelial dysfunction. Further, changes in the concentration of matrix metalloproteinases 2 and 9, endothelial and inducible nitric oxide synthases were evaluated in the supernatant of the abdominal aorta. Results. The study showed that the administration of a carboxymethylcellulose and gossypol copolymer, rimantadine and umifenovir to animals did not lead to significant changes in the concentration of metalloproteinases and isoenzymes of nitric oxide synthase. At the same time, against the background of the administration of oseltamivir and riamilovir, a significant de-

crease in the content of matrix metalloproteinases in the vessel supernatant was observed by (type 2 - 26.3% ($p<0.05$) and 20.4% ($p<0.05$); type 9 by 41.0% ($p<0.05$) and 19.5% ($p<0.05$), respectively) and inducible nitric oxide synthase (by 62.5% ($p<0.05$) and 57.2% ($p<0.05$)), while the concentration of the endothelial isoform, on the contrary, increased (by 64.5% ($p<0.05$) and 40.0% ($p<0.05$)). Conclusion. The study showed that the use of riamilovir and oseltamivir in animals with experimental endothelial dysfunction is accompanied by the development of endothelioprotective effects.

Key words: endothelial dysfunction, metalloproteinases, nitric oxide synthases, antiviral drugs.

В современном мире вирусные заболевания распространяются намного быстрее, приобретая все более опасные труднокурабельные формы [1]. Влияние вирусов на микроциркуляторное русло представляет собой важную область исследований, в связи с необходимостью понимания последствий действия вирусных частиц на различные органы, системы и метаболические пути, а также риски развития осложнений на фоне присутствия вируса в организме [2].

Сосудистая система выполняет многочисленные жизненно важные функции макроорганизма, включая транспорт питательных веществ, газов, гормонов и других сигнальных молекул, иммунных клеток и гуморальных медиаторов иммунитета. Некоторые вирусы способны проникать в кровоток и провоцировать виремию, необходимую для вирусов, передающихся трансмиссивно, в то время как другие вирусы используют сосудистую систему для распространения из первичного места инфекции к другим органам-мишеням [3]. Ряд вирусов реплицируются в сосудистых и иммунных клетках, циркулирующих в сосудистой системе. В некоторых случаях нарушение целостности и функции сосудов, особенно микроциркуляторного русла, напрямую способствует вирусному повреждению, опосредуя кровотечение или нейротропные симптомы.

Микроциркуляторное русло, состоящее из артериол, капилляров и посткапиллярных венул, представляет собой наибольшую поверхность сосудистой циркуляции, и именно здесь локализовано большинство физиологических процессов, ассоциированных с эндотелием. Важным аспектом патологии микроциркуляции во время вирусной инфекции является эндотелиальная дисфункция, вызванная воспалительными реакциями и выработкой цитокинов [4].

В норме эндотелиальные клетки способствуют образованию неадгезивной сосудистой поверхности, которая улучшает перфузию тканей, ограничивает воспаление и трансвакулярное перемещение клеток и белков, а также предотвращает свертывание крови. При вирусной инфекции или повреждении тканей эндотелиальные клетки активируются непосредственно вирусными компонентами или косвенно растворимыми медиаторами (интерлейкины, фактор некроза опухоли, интерфероны). Такая активация иници-

ирует внутриклеточный трансдукционный сигнал, который достигает кульминации в активации и ядерной транслокации факторов транскрипции IRF и NF- κ B. Это приводит к экспрессии генов, которые способствуют противовирусным реакциям, свертыванию, проницаемости сосудов и миграции лейкоцитов. Кроме того, активация эндотелиальных клеток типа I, например, тромбином, вызывает быстрое высвобождение предварительно синтезированных молекул (например, VWF, ANGPT2, P-селектина и CXCL8) с аналогичными эффектами. В случае подавляющей или постоянной активации эндотелиальные клетки могут стать дисфункциональными, что ведет к потере контроля над сосудистым тонусом, проницаемостью и коагуляцией. Кроме того, прямое вирусное повреждение эндотелия еще больше нарушает сосудистый барьер и обнажает протромботические факторы (тканевой фактор, коллаген), которые усугубляют дисфункциональную коагуляцию [5]. Постепенно нарастая, по мере распространения инфекционного процесса, она может способствовать вазоконстрикции и тромбозу.

Кроме того, на эндотелиоциты могут негативно воздействовать некоторые противовирусные средства. Установлено, что антиретровирусные (ритонавир, зидовудин) и средства широкого противовирусного действия (ремдесивир) при курсовом применении способствуют развитию эндотелиальной дисфункции, что в сочетании с вирусной нагрузкой усугубляет течение инфекции, способствуя тромбозам [6]. Учитывая, что вирусы гриппа и парагриппа обладают высокой тропностью к сосудистому эндотелию, оценка эндотелипротекторного действия противогриппозных препаратов приобретает особую актуальность в контексте лекарственной безопасности и эффективности проводимого лечения. Цель исследования – оценить эндотелиопротекторное действие некоторых противовирусных препаратов на фоне экспериментальной эндотелиальной дисфункции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 70 самцах лабораторных мышей C57BL/6, весом $29,4 \pm 2,9$ г, полученных из вивария Пятигорского медико-фармацевтического института. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом

(протокол №4 от 20.03.2024). Мышей случайным образом распределяли на семь равных групп ($n=10$) с учетом средней разницы массы тела в межгрупповом и внутригрупповом сравнении не более 10%. Первую группу составляли интактные животные, остальным шести группам, с целью моделирования эндотелиальной дисфункции вводили внутрибрюшинно раствор N-нитро-L-аргинин метилового эфира (L-NAME) один раз в сутки в дозе 25 мг/кг ежедневно, в течение 7 дней [7]. Затем с учетом межвидового коэффициента пересчета доз для мышей осуществляли пересчет суточной дозы каждого включенного в исследование препарата. *Ex tempore* изготавливали водные растворы Осельтамивира (Тамифлю, F.Hoffmann-La Roche, Ltd, Швейцария, 0,17 мг/кг), сополимера карбоксиметилцеллюлозы и госсипола (Кагоцел ООО «Ниармедик фарма», Россия, 0,08 мг/кг), Римантадина (ПАО «Биосинтез», Россия, 0,18 мг/кг), Риамиловира (ООО «Медсинтез», Россия, 0,85 мг/кг) и суспензию Умифеновира (Арбидол, ОАО «Фармстандарт-Лексредства», 0,91 мг/кг) после чего осуществляли пероральное введение необходимой дозы атравматичным желудочным зондом раз в сутки в течении недели в объеме 0,3 мл. Расчет доз выполнен согласно рекомендациям FDA Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers, 2005. Группа животных негативного контроля (с эндотелиальной дисфункцией, но без лечения, далее L-NAME) получала аналогичный объем воды дистиллированной. После окончания введения анализируемых препаратов у животных под хлоралгидратной анестезией (внутрибрюшинное введение хлоралгидрата (PanReas, Испания), 350 мг/кг) проводили забор биоматериала – брюшной части аорты, которую гомогенизировали в фосфатно-солевом буферном растворе при pH=7,4. Полученный гомогенат центрифугировали при 20 000g на протяжении 20 мин., после чего отделяли супернатант, в котором оценивали концентрацию матриксных металлопротеиназ 2-го и 9-го типов (ММП-2 и ММП-9 соответственно), а также эндотелиальной (eNOS) и индуцибельной (iNOS) синтаз оксида азота. В ходе анализа использовали стандартные наборы реактивов для твердофазного иммуноферментного анализа, производства Cloud Clone (США), и систему микропланшетного ридера Infinite F50 (Tecan, Австрия).

Результаты экспериментов обрабатывали методом вариационной статистики с использованием пакета прикладных программ StatPlus 7.0. Полученные результаты проверяли на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения для сравнения средних использовали ANOVA

с пост-тестом Тьюки. В противном случае дальнейшую статистическую обработку результатов эксперимента проводили с использованием непараметрического критерия Краскелла-Уоллиса с пост-процессингом по Данну [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования представлены в таблице 1. В группе животных с эндотелиальной дисфункцией, вызванной введением L-NAME, отмечено повышение концентрации ММП-2 и ММП-9 в супернатанте артерии по отношению к аналогичным показателям интактных мышей на 99,3% ($p<0,05$) и 184,7% ($p<0,05$) соответственно. Также у животных эндотелиальной дисфункцией наблюдалось увеличение (относительно группы интакта) концентрации iNOS на 331,2% ($p<0,05$), при снижении содержания eNOS на 54,0% ($p<0,05$).

На фоне введения животным умифеновира, сополимера карбоксиметилцеллюлозы и госсипола, а также римантадина значимых изменений концентрации биомаркеров эндотелиальной дисфункции по отношению к L-NAME группе мышей зафиксировано не было. В тоже время введение животным осельтамивира сопровождалось уменьшением (в сравнении с группой мышей, которым не проводили фармакоррекцию) концентрации ММП-2 – на 26,3% ($p<0,05$); ММП-9 – на 41,0% ($p<0,05$) и iNOS – на 62,5% ($p<0,05$). Также стоит отметить, что у мышей, получавших осельтамивир, содержание eNOS в супернатанте артерии увеличилось относительно группы животных без фармакотерапии на 64,5% ($p<0,05$). При применении риамиловира отмечено уменьшение концентрации ММП-2 и ММП-9 в сравнении с L-NAME группой животных на 20,4% ($p<0,05$) и 19,5% ($p<0,05$) соответственно. Также у мышей, которым вводили риамиловир, наблюдалось увеличение содержания eNOS на 40,0% ($p<0,05$), при снижении концентрации iNOS на 57,2% ($p<0,05$). Стоит отметить, что у животных, получавших риамиловир и осельтамивир, по отношению к мышам, которым вводили умифеновир, сополимер карбоксиметилцеллюлозы и госсипола, римантадин, отмечены достоверные отличия уровня биомаркеров эндотелиальной дисфункции, а именно содержание ММП-2, ММП-9 и iNOS было ниже, а eNOS, соответственно выше (табл. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенная работа показала, что применение некоторых противовирусных средств, в частности осельтамивира и риамиловира, сопровождается развитием эндотелиопротективного действия у животных с L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункцией. При этом, важную

Таблица 1. Влияние анализируемых противовирусных препаратов на изменение концентрации биомаркеров повреждения эндотелия сосудов у мышей с эндотелиальной дисфункцией (M±SD).
Table 1. Effect of the analyzed antiviral drugs on changes in the concentration of biomarkers of vascular endothelial damage in mice with endothelial dysfunction (M±SD).

Группа	ММП-2, пг/мл	ММП-9, пг/мл	eNOS, пг/мл	iNOS пг/мл
Интакт	14,5±0,2	7,2±0,3	125,3±2,9	6,6,1±1,6
L-NAME	28,9±8,2*	20,5±2,2*	57,7±3,2*	28,5±9,3*
Умифеновир	31,2±8,5* Δ μ	22,1±5* Δ μ	62,1±4,5* Δ μ	30,5±5,7* Δ μ
Сополимер карбоксиметилцеллюлозы и госсипола	28,4±7,5* Δ μ	20,1±3,2* Δ μ	68,5±9,2* Δ μ	28,4±5,6* Δ μ
Римантадин	28,9±2,7* Δ μ	20,9±4* Δ μ	65,4±9,1* Δ μ	28,5±4,4* Δ μ
Осельтамивир	21,3±5,3#	12,1±3,9#	94,9±9,2#	10,7±7,2#
Риамилловир	23±3,1#	16,5±4,7#	80,8±9,2#	12,2±3,7#

Примечание. ММП-2,9 – металлопротеиназы 2,9, eNOS –эндотелиальная NO-синтаза, iNOS - индуцибельная NO-синтаза,*– статистически значимо относительно интактной группы (тест Тьюки; $p<0,05$), #– статистически значимо относительно группы мышей L-NAME (критерий тест Тьюки; $p<0,05$), Δ – достоверно относительно группы мышей, получавших осельтамивир (тест Тьюки; $p<0,05$), μ – достоверно относительно группы мышей, получавших риамилловир (тест Тьюки; $p<0,05$).

Note. MMP-2,9–metalloproteinase 2,9, eNOS –endothelial NO-synthase, iNOS -inducible NO-synthase,*– significant relative to the intact group (Tukey test; $p<0.05$), #– significant relative to the L-NAME group (Tukey test; $p<0.05$), Δ – significantly relative to the group of mice treated with oseltamivir (Tukey test; $p<0.05$), μ - significantly relative to the group of mice treated with riamilovir (Tukey test; $p<0.05$).

роль в реализации данного эффекта может играть уменьшение концентрации ферментов резорбции сосудистой стенки – ММП. ММП – мультигенное семейство структурно и функционально сходных Zn- и Ca-зависимых эндопептидаз, способных модифицировать все известные компоненты экстрацеллюлярного матрикса, а также многие нематриксные молекулы. Их синтез и секреция осуществляется различными клетками, среди которых нейтрофилы, моноциты, макрофаги, фибробласты, остеокласты, онкогенно-трансформированные клетки, хондроциты, кератиноциты, эндотелиальные и эпителиальные клетки. Желатиназы (ММП-2, ММП-9) влияют на проницаемость сосудистой стенки и ангиогенез, регулируя катаболизм компонентов внеклеточного матрикса и клеточно-матриксные взаимодействия [9]. Суть процессов ангиогенеза заключается в том, что после расширения сосудов и повышения их проницаемости происходит констрикция эндотелиальных клеток и уменьшение плотности межклеточных контактов. В результате базальная мембрана разрушается некоторыми протеазами, включая ММП, затем пул эндотелиальных клеток через разрушенную базальную мембрану мигрирует в паренхиму под действием ангиогенных факторов, в результате формируются новые незрелые капиллярные петли. Избыточная актив-

ность ММП-2 отрицательно коррелирует с количеством фибробластов и капилляров [10]. Кроме того, ММП-2, ММП-9 могут ингибировать ангиогенез, что обусловлено их способностью превращать плазминоген в ангиостатин, который угнетает пролиферацию и усиливает апоптоз эндотелиоцитов. Таким образом, матриксные металлопротеиназы играют важную роль в ремоделировании сосудов, что существенно повышает риски осложнений вирусной инфекции при их избыточной активации [11].

Также стоит отметить, что на фоне применения осельтамивира и риамилловира наблюдалось восстановление равновесия в системе eNOS/iNOS, что может отражать нормализацию работы системы синтеза оксида азота и сохранение интактных эндотелиоцитов. Оксид азота (NO) – важнейший эндотелий релаксирующий фактор, ответственен за вазодилатацию, синтезируется из L-аргинина под действием фермента NO-синтазы. Продукцию NO в организме млекопитающих катализируют три изоформы фермента NOS, две из которых постоянно функционирующие, или конститутивные ферменты: нейрональная (nNOS) и эндотелиальная (eNOS) NO-синтазы, они постоянно экспрессируются в нейронах и эндотелиальных клетках; для их активации необходимы ионы Ca^{2+} и кальмодулин

[12]. Индуцибельная NOS (iNOS) — это фермент, который не экспрессируется в клетках постоянно, но ее синтез может быть стимулирован бактериальным липополисахаридом, провоспалительными цитокинами (гамма-интерфероном, ИЛ-1, ИЛ-2, фактором некроза опухоли). Хотя iNOS в первую очередь идентифицируется в макрофагах, экспрессия фермента может быть стимулирована практически в любой клетке или ткани, под индуцирующих агентов. После экспрессии iNOS постоянно активна и не регулируется внутриклеточными концентрациями Ca^{2+} , играет значимую роль в прогрессировании воспаления, окислительного стресса, повышении сосудистой проницаемости [13]. Таким образом, эндотелиопротекторное действие осельтамивира и риампирифа может быть связано, как с воздействием на сосудистые желатиназы, так и системы синтеза монооксида азота.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что в условиях L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции у мышей введение римантадина, умифеновира, сополимера карбоксиметилцеллюлозы и госсипола не сопровождается развитием эндотелиопротекторного действия. В тоже время применение осельтамивира и риампирифа способствовало снижению концентрации матриксных металлопротеиназ 2 и 9, iNOS, повышению содержания eNOS в сосудах артериального типа, что свидетельствует о восстановлении структурно-функциональных свойств эндотелия сосудов и, соответственно, эндотелиопротекторном действии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и скрытых конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Conflict of interests. The authors declare that there are no obvious and hidden conflicts of interest related to the publication of this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Saloň A., De Boever P., Goswami N. Microvascular Changes during Viral Infections: A Systematic Review of Studies Using Retinal Vessel Diameter Assessments. *Biomedicines*. 2024;12(7):1488. doi: 10.3390/biomedicines12071488.
2. Khan A. O., Reyat J. S., Hill H., et al. Preferential uptake of SARS-CoV-2 by pericytes potentiates vascular damage and permeability in an organoid model of the microvasculature. *Cardiovasc Res*. 2022;118(15):3085-3096. doi: 10.1093/cvr/cvac097.
3. Butsabong T., Felipe M., Campagnolo P., Maringer K. The emerging role of perivascular cells (pericytes) in viral pathogenesis. *J Gen Virol*. 2021;102(8):001634. doi:10.1099/jgv.0.001634.
4. MacLean M. A., Kamintsky L., Leck E. D., Friedman A. The potential role of microvascular pathology in the neurological manifestations of coronavirus infection. *Fluids Barriers CNS*. 2020;17(1):55. doi:10.1186/s12987-020-00216-1
5. Fosse J. H., Haraldsen G., Falk K., Edelmann R. Endothelial Cells in Emerging Viral Infections. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:619690. doi:10.3389/fcvm.2021.619690
6. Grosicki M., Wojnar-Lason K., Mosiolek S., Mateuszuk L., Stojak M., Chlopicki S. Distinct profile of antiviral drugs effects in aortic and pulmonary endothelial cells revealed by high-content microscopy and cell painting assays. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2024;490:117030. doi:10.1016/j.taap.2024.117030
7. Amadi P. U., Agomuo E. N., Adumekwe C. W. Modulatory properties of cardiac and quercetin glycosides from *Dacryodes edulis* seeds during L-NAME-induced vascular perturbation. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2020;31(5):j/jbcpp.2020.31.issue-5/jbcpp-2019-0116/jbcpp-2019-0116.xml. doi: 10.1515/jbcpp-2019-0116.
8. Lang T. A., Altman D. G. Basic statistical reporting for articles published in biomedical journals: the «Statistical Analyses and Methods in the Published Literature» or the SAMPL Guidelines. *Int J Nurs Stud*. 2015;52(1):5-9. doi:10.1016/j.ijnurstu.2014.09.006
9. Chen Q., Jin M., Yang F., Zhu J., Xiao Q., Zhang L. Matrix metalloproteinases: inflammatory regulators of cell behaviors in vascular formation and remodeling. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:928315. doi:10.1155/2013/928315
10. Egorov D., Kopaliani I., Ameln A. K., Speier S., Deussen A. Mechanism of pro-MMP9 activation in co-culture of pro-inflammatory macrophages and cardiomyocytes. *Exp Cell Res*. 2024;434(1):113868. doi:10.1016/j.yexcr.2023.113868
11. Ghosh A., Pechota A., Coleman D., Upchurch G. R Jr, Eliason J. L. Cigarette smoke-induced MMP2 and MMP9 secretion from aortic vascular smooth cells is mediated via the Jak/Stat pathway. *Hum Pathol*. 2015;46(2):284-294. doi:10.1016/j.humpath.2014.11.003
12. Roy R., Wilcox J., Webb A. J., O'Gallagher K. Dysfunctional and Dysregulated Nitric Oxide Synthases in Cardiovascular Disease: Mechanisms and Therapeutic Potential. *Int J Mol Sci*. 2023;24(20):15200. doi:10.3390/ijms242015200
13. Carlström M., Weitzberg E., Lundberg J.O. Nitric Oxide Signaling and Regulation in the Cardiovascular System: Recent Advances. *Pharmacol Rev*. 2024;76(6):1038-1062. doi:10.1124/pharmrev.124.001060.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА**Чеботарева Ю. Ю., Арндт И. Г., Котиева И. М., Петров Ю. А.**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России), 344022, переулок Нахичеванский, 29, Ростов-на-Дону, Россия

Для корреспонденции: Чеботарева Ю. Ю., доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии №2, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, e-mail: chebotarevajulia@inbox.ru

For correspondence: Yulia Yu. Chebotareva, MD, Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Rostov State Medical University, e-mail: chebotarevajulia@inbox.ru

Information about authors:

Chebotareva Yu. Yu., <https://orcid.org/0000-0001-9609-0917>

Arndt I. G., <https://orcid.org/0000-0001-8100-6241>

Kotieva I. M., <https://orcid.org/0000-0001-7657-4762>

Petrov Yu. A., <https://orcid.org/0000-0002-2348-8809>

РЕЗЮМЕ

Патофизиологические механизмы задержки роста плода могут быть установлены в эксперименте. Однако способы моделирования имеют недостатки, связанные трудоемкостью, низкой воспроизводимостью процесса, высокими показателями антенатальной гибели плода. Разработка способа моделирования, имеющего признаки, сходные с клинической картиной у беременных, имеет актуальное значение. Цель исследования: разработка экспериментальной модели задержки роста плода с использованием дидрогестерона и патогенетическое обоснование механизма развития. Материал и методы. В качестве лабораторных животных было использовано 20 самок крыс Wistar, из них 1 группа (n=10) – первобеременные крысы и моделирование с использованием дидрогестерона; 2 группа (n=10) – первобеременные крысы. В первые 14 дней эксперимента, утром и вечером крысы получали смесь, содержащую 0,5 мг дидрогестерона. Определяли концентрации прогестерона, кортикостерона. На 21 день – осуществляли эвтаназию, забор плодов и последов с определением веса и гистологической структуры. Анализ исследований проведен с использованием программы Statistica 10,0. Результаты. У крыс 1 группы, в сравнении с крысами 2 группы, отмечалось повышение уровней прогестерона, снижение концентрации кортикостерона. Установлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между уровнями прогестерона и кортикостерона ($r = -0,862$; $p < 0,05$). Крысы имели более низкие показатели веса и длины плодов, низкий вес последов. В плацентах отсутствовали плацентарные макрофаги. Механизм задержки развития плода в экспериментальной модели связан с потенциальной гепатотоксичностью дидрогестерона. Снижение кортикостерона связано с нарушением метаболизма глюкокортикоидов в печени. Дидрогестерон может связываться с глюкокортикоидными рецепторами. Низкий уровень кортикостерона перед родами свидетельствует о расстройстве адаптационных механизмов. Пониженный уровень кортикостерона приводит к плацентарным нарушениям. Заключение. Способ моделирования задержки роста плода подтверждается результатами роста, веса плодов, гистологического исследования плаценты. Механизм возникновения связан с гепатотоксичностью гестагенов.

Ключевые слова: задержка роста плода, моделирование, дидрогестерон.

EXPERIMENTAL MODELING OF FETAL GROWTH RETARDATION**Chebotareva Yu. Yu., Arndt I. G., Kotieva I. M., Petrov Yu. A.**

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

SUMMARY

The pathophysiological mechanisms of fetal growth retardation can be established experimentally. However, modeling methods have disadvantages related to labor intensity, low reproducibility of the process, and high rates of antenatal fetal death. The development of a modeling method with signs similar to the clinical picture in pregnant women is of urgent importance. The purpose of the study: to develop an experimental model of fetal growth retardation using didrogestrone and a pathogenetic substantiation of the mechanism of development. Material and methods. 20 female Wistar rats were used as laboratory animals, of which group 1 (n=10) were pre-pregnant rats and didrogestrone modeling; group 2 (n=10) were pre-pregnant rats. In the first 14 days of the experiment, the rats received a mixture containing 0.5 mg of didrogestrone in the morning and evening. The concentrations of progesterone and corticosterone were determined. On day 21, euthanasia was performed, fetuses and afterbirth were collected, and weight and histological structure were determined. The research analysis was carried out using the Statistica 10.0 program. Results. In group 1 rats, compared with group 2 rats, there was an increase in progesterone levels and a decrease in corticosterone concentration. A negative correlation was established between progesterone and corticosterone levels ($r = -0.862$; $p < 0.05$). The rats had lower fetal weight and length, and lower weight of the afterbirth. Placental macrophages were absent in the placentas. The mechanism of fetal development delay in the experimental model is related to the potential hepatotoxicity of didrogestrone. A decrease in corticosterone is associated with impaired glucocorticoid metabolism in the liver. Didrogestrone can bind to glucocorticoid receptors. A low level of corticosterone before childbirth indicates a disorder of adaptive mechanisms. Low levels of corticosterone lead to placental disorders. Conclusion. The

method of modeling fetal delay is confirmed by the results of growth, fetal weight, and histological examination of the placenta. The mechanism of occurrence is related to the hepatotoxicity of progestogens.

Key words: fetal growth retardation, modeling, dydrogesterone

Беременность протекает на фоне изменений нейроэндокринного статуса и может восприниматься как психологический стресс [1]. Проявление психогенного гестационного стресса связывают с глюкокортикоидной активацией, влияющей на осложнения беременности и неблагоприятные перинатальные исходы, включая задержку роста плода (ЗРП) [2]. ЗРП является распространенным осложнением беременности в следствии плацентарной недостаточности и характеризуется тем, что плоды имеют более высокий риск перинатальной смертности по сравнению с плодами того же гестационного возраста [3-5].

Глюкокортикоиды играют решающую роль в программировании развития и росте плода. Ключевыми молекулами, регулируемыми тканеспецифические действия глюкокортикоидов, являются изоферменты 11β-гидроксистероиддегидрогеназы (11-β-HSD) которые экспрессируются в плаценте и плодных оболочках [6]. При физиологическом течении гестации материнский кортизол уравнивается 11-β-HSD, при этом понижается концентрация плацентарных глюкокортикоидов. Гестационный стресс снижает концентрацию 11-β-HSD и повышает уровни материнского кортизола. Снижение 11-β-HSD связано с ЗРП, низким весом ребенка в первые 12 месяцев жизни, риском развития метаболических заболеваний в онтогенезе [7]. Повышение глюкокортикоидов и плацентарного кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) влияет на плодовой нейрогенез, уменьшение объема коры, плотности нейронов в лимбических областях, синаптической пластичности [8]. Увеличение КРГ во время беременности может способствовать повышению реактивности кортизола у младенцев [9].

Синтез кортизола непосредственно связан с прогестероном. Так, продуцируемый плацентой прогестерон в коре надпочечников матери и плода трансформируется в кортизол [10]. Целесообразно назначать гестагены, включая дидрогестерон, согласно инструкции только при установленном снижении прогестерона.

Изучение патофизиологических механизмов ЗРП, определение эффективности ее лечения, возможно благодаря экспериментальному моделированию [11]. Несмотря на наличие различных способов воспроизведения ЗРП, отмечены их недостатки, связанные с трудоемкостью, низкой воспроизводимостью процесса, высокими показателями антенатальной гибели плода [12; 13]. Экспериментальная модель ЗРП с исполь-

зованием дидрогестерона у крыс линии Wistar практически отсутствует. Поэтому разработка новых способов моделирования ЗРП, имеющего признаки, сходные с клинической картиной у беременных, имеет актуальное значение.

Цель исследования: разработка экспериментальной модели задержки роста плода с использованием дидрогестерона и патогенетическое обоснование механизма развития.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальный раздел исследования был проведен на кафедре патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2022-2023 гг. Исследование одобрено локально-этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (протокол № 19/22 от 01. 12. 2022).

В качестве лабораторных животных было использовано 20 самок крыс линии Wistar, из них 1 группа (n=10) – первобеременные крысы и моделирование ЗРП с использованием дидрогестерона; 2 группа (n=10) – первобеременные крысы. Критерии включения: первобеременные, возраст 5-8 месяцев, вес 150-200 грамм. Критерии исключения: повторная беременность, избыток или недостаток веса, возраст животного менее 5 и более 8 месяцев. В контрольной группе никаких воздействий к животным не применяли. Метод исследования состоял из серии наблюдений.

Крыс содержали, соблюдая требования, изложенные в приказе Минздрава РФ № 267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики». Крыс размещали в персональных клетках со свободным доступом к корму (специализированный корм для крыс Sultan BIO Appetite (Россия, Технология успеха) и воде. К самке в диэструсе подсаживали самца Wistar. Первый день гестации устанавливали на основании наличия сперматозоидов в вагинальном мазке [14]. Все манипуляции выполняли в соответствии с принципами Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным.

Способ моделирования ЗРП состоял в том, что в течение первых 14 дней эксперимента в утренний и вечерний рацион питания включали смесь, содержащую 0,5 мг дидрогестерона [15].

В первой серии эксперимента на ИФА-анализаторе Stat Fax 2100 в динамике гестации определяли концентрации прогестерона, кор-

тикостерона. Кровь брали из хвостовой вены, утром, после кратковременной эфирной анестезии. Прогестерон определяли с помощью тест-системы прогестерон-ИФА-БЕСТ РУ № РЗН 2015/2927 (чувствительность: 0,4 нмоль/л, диапазон измерений: 0-100 нмоль/л). Уровень кортикостерона - использованием тест-системы «IDS Corticosterone EIA» (Великобритания).

Во второй серии эксперимента на 21 день беременности осуществляли эвтаназию на фоне анестезии 0,2 мл нембутала, забор плодов и последов с определением веса и гистологической структуры.

Анализ проведенных экспериментальных исследований проведен с использованием программ Statistica 10,0 и Excel. С помощью описательной статистики вычисляли медиану (Med), минимум (Min), максимум (Max). Используя тест Колмогорова-Смирнова, устанавливали соответствие

выборки нормальному распределению. Применяли критерий Стьюдента в случае нормального распределения, а критерий Уитни-Манна – при ненормальном. Для оценки силы взаимосвязи между показателями применяли корреляционный анализ, с оценкой коэффициента корреляции (r) Пирсона. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе экспериментального исследования изучалась роль гестагенов в развитие плацентарных нарушений и их взаимосвязь с концентрацией глюкокортикоидов.

В первой серии экспериментов были установлены исходные, и определенные на 2 и 3 неделях гестации, уровни прогестерона, кортикостерона у крыс опытной и контрольной групп (таблица 1).

Таблица 1. Уровни прогестерона и кортикостерона у крыс опытной и контрольной групп, медиана, минимум, максимум

Table 1. Progesterone and corticosterone levels in rats of the experimental and control groups, Med, Min, Max

Показатель	1 группа n=10	2 группа (контроль) n=10	p
Прогестерон исх., нмоль/л	19,5; 15,6; 20,2	20,95; 18,9; 26,1	0,05
Прогестерон 2 неделя гестации, нмоль/л	194,6; 166,2; 215,1	66,4; 57,1; 76,1	0,003
Прогестерон 3 неделя гестации, нмоль/л	229,7; 199,6; 232,4	71,1; 59,0; 75,4	0,02
Кортикостерон исх., нг/мл	240,5; 209,3; 274,9	239,3; 204,9; 75,1	0,4
Кортикостерон 2 неделя гестации, нг/мл	173,4; 130,2; 181,8	289,9; 208,5; 303,3	0,003
Кортикостерон 3 неделя гестации, нг/мл	87,9; 80,9; 110,0	211,2; 205,7; 236,9	0,04

Показано, что в динамике гестации у крыс 1 (опытной) группы, в сравнении с крысами 2 (контроль) группы, отмечалось повышение уровней прогестерона, при этом концентрация кортикостерона в динамике беременности понижалась.

Установлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между уровнями прогестерона и кортикостерона ($r = -0,862$; $p < 0,05$). В таблице 2 представлены определенные показатели плодов и последов экспериментальных животных.

Таблица 2. Показатели плодов и последов экспериментальных животных, медиана, минимум, максимум.

Table 2. Indicators of fetuses and afterbirth of experimental animals, Med, Min, Max.

Показатели	1 (опытная) группа (ЗРП) n=10	2 группа (контроль) n=10	p
Количество плодов	2,0; 1,0; 3,0	7,5; 5,0; 9,0	0,039
Вес плодов, мг	1131,6; 1031,9; 1231,3	3223,1; 2675,3; 3770,9	0,044
Длина плодов, мм	22,1; 20,9; 23,3	30,5; 25,4; 34,6	0,0331
Вес последов, мг	198,9; 160,4; 237,4	411,6; 378,7; 444,5	0,030

Результаты, представленные в таблице 2 свидетельствуют о том, что крысы 1 (опытной) группы, по сравнению с животными 2 (контрольной) группы, имели меньше плодов, при этом у последних отмечались более низкие показатели веса и длины плодов. Последы также имели значительно низкий вес.

Гистологическое исследование последов крыс 1 (опытной) группы, в сравнении с крысами 2 (контроль) группы, показало отсутствие в плаценте плацентарных макрофагов, признаки эндотелиальной дисфункции (рис. 1, рис. 2).

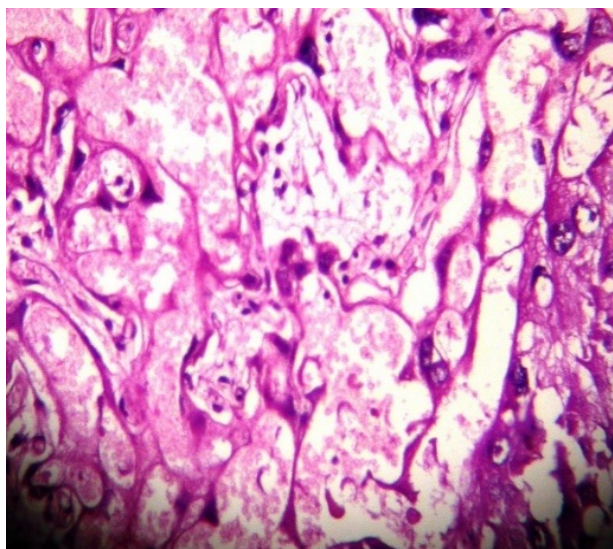


Рис. 1. Плацента крысы 1 (опытной) группы 21 день гестации (нет плацентарных макрофагов, 1 – признаки эндотелиальной дисфункции) Увеличение x40, окраска гематоксилин-эозин.
Fig. 1. Placenta of rat 1 (experimental) group 21 days of gestation (no placental macrophages, 1 – signs of endothelial dysfunction) Magnification of 40, hematoxylin-eosin staining.

Наличие низких параметров веса и роста плодов, а также отсутствие в последах клеток Кашченко-Гофбауэра свидетельствует о плацентарных расстройствах и, как следствие, ЗРП [11; 16].

ОБСУЖДЕНИЕ

ЗРП – патологически маленький плод с высоким риском перинатальных осложнений [3]. Различают материнские, плацентарные, плодовые и генетические факторы риска ЗРП [17]. Однако, вне зависимости от патогенеза, различные факторы риска в итоге приводят к «ишемической плацентарной болезни», связанной со снижением маточно-плацентарной перфузии и трофики плода [18]. ЗРП является следствием плацентарной недостаточности [3].

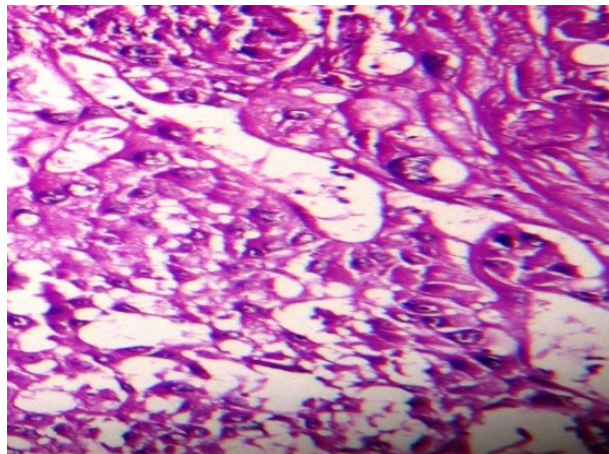


Рис.2. Крыса 3 (контроль) группы, спонгиозная часть плаценты (1- клетки Кашченко – Гофбауэра). Увеличение x40, окраска гематоксилин-эозин
Fig. 2. Rat of the 3rd (control) group, the spongy part of the placenta (1- Kashchenko – Hofbauer cells). X40 magnification, hematoxylin-eosin staining

Изучение патофизиологических механизмов плацентарной недостаточности, включая ЗРП, определение эффективности ее лечения, возможно благодаря биологическому моделированию [16]. Предлагаемый нами способ моделирования ЗРП достоверен, имеет клинические признаки максимально схожие с клинической картиной у пациентов, подтверждается результатами измерения роста, веса плодов, гистологического исследования последов, позволяет получить морфологически верифицированную картину патологии, эффективен, легко воспроизводим и практически исключает выкидыши у экспериментальных животных [15].

Экспериментальное исследование проведено для уточнения патогенетических аспектов плацентарных расстройств и ЗРП.

Первая серия эксперимента показала взаимосвязь гиперпрогестеронемии и глюкокортикоидной дисрегуляции. Так, в опытной группе, в сравнении с интактной группой животных, имело место повышение прогестерона, при снижении концентраций кортикостерона на 2 и 3 неделях гестации. Установлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между уровнями прогестерона и кортикостерона ($r = -0,862$; $p < 0,05$).

Вторая серия эксперимента показала, что экспериментальное моделирование, путем применения дигидрогестерона в динамике гестации у крыс, приводит к плацентарной недостаточности и ЗРП, о чем свидетельствуют отсутствие плацентарных макрофагов, низкий вес последов и плодов.

Механизм ЗРП в экспериментальной модели мы связываем с потенциальной гепатотоксич-

ностью прогестерона, который по современным данным может вызывать лекарственные поражения печени (ЛПП) [19]. Их частота у беременных возрастает из-за массовой терапии невынашивания гестагенами, при этом автором описан случай ЛПП на фоне применения дидрогестерона [20]. Потенциальная гепатотоксичность маркирована в официальных инструкциях, а применение прогестерона при беременности рекомендуется только при установленной недостаточности прогестерона [21]. Отмечают частое использование гестагенов при неопределенной болезненности, интерпретируемой некоторыми акушерами-гинекологами «a priori» как угроза самопроизвольного аборта [20]. Гепатотоксичность прогестерона обычно недооценивается как пациентами, так и врачами.

Снижение кортикостерона, возможно, связано с нарушением метаболизма глюкокортикоидов в печени, включая процессы окисления, восстановления и конъюгирования. Кроме того, хотя дидрогестерон и не обладает глюкокортикоидной биологической активностью, он может, как производное прогестерона, связываться с глюкокортикоидными рецепторами.

Низкий уровень кортикостерона у крыс перед родами свидетельствует о расстройстве адаптационных механизмов. Это согласуется с работами, которые показали, что крысы с низким уровнем кортикостерона после стрессорной нагрузки, отличаются низким уровнем стрессоустойчивости [22]. Пониженный уровень кортикостерона, нарушает синтез плацентарного кортикотропин релизинг гормона, что приводит к плацентарным нарушениям. Развиваются характерные гистопатологические изменения в плацентах, включая отсутствие плацентарных макрофагов (мезотелиальные стволовые клетки Кашенко-Гофбауэра и признаки эндотелиальной дисфункции микроциркуляторного русла.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предлагаемый нами способ моделирования ЗРП достоверен, имеет клинические признаки максимально схожие с клинической картиной у пациентов, подтверждается результатами измерения роста, веса плодов, гистологического исследования последов, позволяет получить морфологически верифицированную картину патологии, эффективен, легко воспроизводим и практически исключает выкидыши у экспериментальных животных. Механизм ЗРП базируется на гепатотоксичности гестагенов, которые в практической работе врача-акушера-гинеколога необходимо назначать при выкидыше (привычный, угрожающий) на фоне установленного дефицита прогестерона.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Răchită A., Strete G. E., Suci L. M., et al. Psychological Stress Perceived by Pregnant Women in the Last Trimester of Pregnancy. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(14):8315. doi:10.3390/ijerph19148315.
2. Зефинова Т. П., Мухаметова Р. Р. Чем опасен психологический стресс для беременных и как снизить его влияние на течение беременности и перинатальные исходы. *Доктор.Ру*. 2023;22(5):34-39. doi:10.31550/1727-2378-2023-22-5-34-39
3. Ходжаева З. С., Шмаков Р. Г., Ярыгина Т. А. и соавт. Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода). *Клинические рекомендации*. 2022.
4. Kesavan K., Devaskar S. U. Intrauterine Growth Restriction: Postnatal Monitoring and Outcomes. *Pediatric Clinics of North America*. 2019;66(2):403. doi:10.1016/j.pcl.2018.12.009.
5. Камилова М. Я., Давлатова З. Д., Давудова Ф. М. Оценка факторов риска роста синдрома задержки роста плода. *Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения*. 2020;2:23. doi:10.33667/2078-5631-2023-3-42-45.
6. Konstantakou P., Mastorakos G., Vrachnis N. et al. Dysregulation of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenases: implications during pregnancy and beyond. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med*. 2017;30(3):284-293. doi:10.3109/14767058.2016.1171308.
7. Rogers S. L., Hughes B. A., Jones C. A. et al. Diminished 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 2 Activity Is Associated With Decreased Weight and Weight Gain Across the First Year of Life. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(5):e821-831. doi:10.1210/jc.2013-3254.
8. Kassotaki I., Valsamakis G., Mastorakos G., Grammatopoulos D. K. Placental CRH as a Signal of Pregnancy Adversity and Impact on Fetal Neurodevelopment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:714214. doi:10.3389/fendo.2021.714214.
9. Read M., Schetter D. C. Increases in maternal depressive symptoms during pregnancy and infant cortisol reactivity: Mediation by placental corticotropin-releasing hormone. 2023;35(4):1997-2010. doi:10.1017/S0954579422000621.
10. Сидельникова В. М., Сухих Г. Т. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2011.

11. Чеботарева Ю. Ю., Овсянников В. Г., Хутиева М. Я., Подгорный И. В. Роль глюкокортикоидной дисрегуляции в развитии гестационного пиелонефрита, плацентарной недостаточности в эксперименте. *Нефрология*. 2017;21(5):76-79. doi:10.24884/1561-6274-2017-21-5-109-118.

12. Lopez-Tello J., Arias-Alvarez M., Gonzalez-Bulnes A., Sferuzzi-Perri A. N. Models of Intrauterine growth restriction and fetal programming in rabbits. 2019; 86(12):1781-1809. doi:10.1002/mrd.23271.

13. Limesand S. W., Camacho L. E., Kelly A. C., Antolic A. T. Impact of thermal stress on placental function and fetal physiology. *Anim Reprod*. 2018;15(1):886-898. doi:10.21451/1984-3143-AR2018-0056.

14. Ямпольская И. С., Коханов А. В. Аутоиммунная модель фето-плацентарной недостаточности и синдрома задержки плода. *Российский иммунологический журнал*. 2013;7(16):322.

15. Патент РФ 2808475 С1, 25.08.2023. Оpubл. 28.11.2023, Бюлл. 34. Чеботарева Ю.Ю., Арндт И.Г., Котиева И.М., Петров Ю.А., Гулян М.В. Способ моделирования задержки развития плода.

16. Овсянников В. Г., Чеботарева Ю. Ю., Подгорный И. В. Моделирование гестационных осложнений в условиях эксперимента на крысах. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2019;1:116-117. doi:10.21626/vestnik/2019-1/13.

17. Kehl S., Dötsch J., Hecher K., Schlemmbach D., et al. Intrauterine Growth Restriction. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k-Level, AWMF Registry No.015/080, October 2016). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2017;77(11):1157-1173. doi:10.1055/s-0043-118908.

18. Ananth C. V., Vintzileos A. M. Ischemic placental disease: epidemiology and risk factors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;159(1):77-82. doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.07.025.

19. Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Алексеенко С. А. и соавт. Лекарственные поражения печени. *Клинические рекомендации*; 2022.

20. Аргунова И. А. Лекарственные поражения печени как осложнение терапии гестозами при невынашивании беременности. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(28):24-28. doi:10.33978/2307-3586-2021-17-28-24-28.

21. Vidal Logo Справочник лекарственных средств. URL: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/351?ysclid=m81tecznef539020377>. (Дата обращения: 12.03.2025).

22. Умрюхин П. Е., Григорчук О. С., Григорчук О. С. Уровень кортикостерона крови и динамика кровяного давления у крыс при стрессорной нагрузке. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015;12(4):668-671. doi:10.1007/s11055-017-0421-3.

REFERENCES

1. Răchită A., Strete G. E., Suciu L. M. et al. Psychological Stress Perceived by Pregnant Women in the Last Trimester of Pregnancy. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(14): 8315. doi:10.3390/ijerph19148315.

2. Zefirova T. P., Mukhametova R. R. What is the danger of psychological stress for pregnant women and how to reduce its impact on pregnancy and perinatal outcomes. *Doctor. Ru*. 2023;22(5):34-39. doi:10.31550/1727-2378-2023-22-5-34-39.

3. Khodjaeva Z. S., Shmakov R. G., Yarygina T.A. and coauthors. Insufficient fetal growth requiring the provision of medical care to the mother (delayed fetal growth). *Clinical recommendations*. 2022. (In Russ.).

4. Kesavan K., Devaskar S.U. Intrauterine Growth Restriction: Postnatal Monitoring and Outcomes / *Pediatric Clinics of North America*. 2019;66(2):403. doi:10.1016/j.pcl.2018.12.009.

5. Kamilova M. Ya., Davlatova Z. D., Davudova F. M. Assessment of risk factors for the development of fetal developmental delay syndrome. *Bulletin of postgraduate education in the field of healthcare*. 2020;2:23. doi: 10.33667/2078-5631-2023-3-42-45. (In Russ.).

6. Konstantakou P., Mastorakos G., Vrachnis N. et al. Dysregulation of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenases: implications during pregnancy and beyond. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med*. 2017;30(3):284-293. doi: 10.3109/14767058.2016.1171308.

7. Rogers S. L., Hughes B. A., Jones C. A. et al. Diminished 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 2 Activity Is Associated With Decreased Weight and Weight Gain Across the First Year of Life. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(5):e821-831. doi:10.1210/jc.2013-3254.

8. Kassotaki I., Valsamakis G., Mastorakos G., Grammatopoulos D. K. Placental CRH as a Signal of Pregnancy Adversity and Impact on Fetal Neurodevelopment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:714214. doi: 10.3389/fendo.2021.714214.

9. Read M., Schetter D. C. Increases in maternal depressive symptoms during pregnancy and infant cortisol reactivity: Mediation by placental corticotropin-releasing hormone. 2023;35(4):1997-2010. doi: 10.1017/S0954579422000621.

10. Sidelnikova V. M., Sukhov G. T. Miscarriage of pregnancy: A guide for practicing physicians. Moscow: Medical Information Agency LLC, 2011. P.54-55. (In Russ.).

11. Chebotareva Yu. Yu., Ovsyannikov V. G., Khutueva M. Ya., Podgorny I. V. The role of glucocorticoid dysregulation in the development of gestational pyelonephritis, placental insufficiency

- in the experiment. *Nephrology*. 2017; 21(5):76-79. doi:10.24884/1561-6274-2017-21-5-109-118. (In Russ.).
12. Lopez-Tello J., Arias-Alvarez M., Gonzalez-Bulnes A., Sferuzzi-Perri A. N. Models of Intrauterine growth restriction and fetal programming in rabbits. *Mol Reprod Dev*. 2019; 86(12):1781-1809. doi: 10.1002/mrd.23271.
13. Limesand S. W., Camacho L. E., Kelly A. C., Antolic A. T. Impact of thermal stress on placental function and fetal physiology. *Anim Reprod*. 2018;15(1):886-898. doi: 10.21451/1984-3143-AR2018-0056.
14. Yampolskaya I. S., Kokhanov A. V. Autoimmune model of fetoplacental insufficiency and fetal retention syndrome. *Russian Journal of Immunology*. 2013;7(16):322. (In Russ.).
15. Patent RU No. 2808475 C1. Publ. 08.25.2023. Byul. No. 34. Chebotareva Yu. Yu., Arndt I. G., Kotieva I. M., Petrov Yu. A., Guloyan M. V. Method for modeling fetal developmental delay. (In Russ.).
16. Ovsyannikov V. G., Chebotareva Yu. Yu., Podgorny I. V. Modeling of gestational complications in experimental conditions on rats. *Kursk scientific and practical bulletin «Man and his health»*. 2019;1:116-117. doi:10.21626/vestnik/2019-1/13. (In Russ.).
17. Kehl S., Dötsch J., Hecher K., Schlembach D., et al. Intrauterine Growth Restriction. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/080, October 2016). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2017;77(11):1157-1173. doi:10.1055/s-0043-118908.
18. Ananth C. V., Vintzileos A. M. Ischemic placental disease: epidemiology and risk factors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;159(1):77-82. doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.07.025.
19. Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Alekseenko S. A., et al. Medicinal liver damage. Clinical recommendations. 2022. (In Russ.).
20. Argunova I. A. Medicinal liver damage as a complication of progestogen therapy in case of miscarriage. *Effective pharmacotherapy*. 2021;17(28):24-28. doi: 10.33978/2307-3586-2021-17-28-24-28. (In Russ.).
21. Vidal Logo Handbook of medicines URL: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/351?ysclid=m81tecznef539020377>. (Accessed March 12, 2025). (In Russ.).
22. Umryukhin P. E., Grigorchuk O. S., Grigorchuk O. S. Blood corticosterone levels and blood pressure dynamics in rats under stress. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2015;12(4):668-71. doi:10.1007/s11055-017-0421-3. (In Russ.).

УДК: 615.031-065

DOI: 10.29039/2224-6444-2025-15-2-73-82

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ГРУППЫ ИНГИБИТОР НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2-ГО ТИПА

Иванцова Н. Л., Платонова П. А.

Кафедра базисной и клинической фармакологии, 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: Иванцова Наталья Леонидовна, доцент кафедры базисной и клинической фармакологии, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: ivantsova69@mail.ru

For correspondence: Natalia L. Ivantsova, Associate Professor of the Department of Basic and Clinical Pharmacology, 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: ivantsova69@mail.ru

Information about authors:

Ivantsova N. L., <http://orcid.org/0000-0003-3325-7948>

Platonova P. A., <http://orcid.org/0009-0009-7016-4768>

РЕЗЮМЕ

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) представляют собой важное достижение современной фармакологии благодаря их многофакторному терапевтическому воздействию и перспективам использования в различных областях медицины. Первоначально разработанные для лечения сахарного диабета 2-го типа, эти препараты демонстрируют значительные преимущества в управлении сердечно-сосудистыми и почечными заболеваниями, неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), а также в контексте других патологий. В статье рассмотрены результаты клинических и экспериментальных исследований, подтверждающих эффективность таких препаратов, как дапаглифлозин, эмпаглифлозин, сотаглифлозин, ипраглифлозин и тофоглифлозин. Препараты данной группы снижают уровень глюкозы в крови за счет увеличения ее экскреции через почки, оказывают кардиопротекторное и нефропротекторное действие, а также способствуют улучшению метаболического профиля и снижению массы тела. Отдельное внимание уделено их способности уменьшать воспалительные процессы и предотвращать повреждение тканей. Кроме контроля гликемии, SGLT2-ингибиторы продемонстрировали свою эффективность в снижении риска госпитализаций и смертности при сердечной недостаточности, улучшении функции почек и замедлении прогрессирования хронической болезни почек. Применение препаратов также оказывает положительное влияние на гистологические показатели печени и метаболизм у пациентов с НАЖБП, что делает их перспективными для терапии данного заболевания даже у пациентов без диабета. Выводы статьи подтверждают универсальность SGLT2-ингибиторов и их значимость в комплексном лечении заболеваний с метаболическим компонентом. Перспективы использования этих препаратов открывают возможности для их более широкого применения в персонализированной медицине, что способствует улучшению качества жизни пациентов и снижению рисков развития осложнений. Используемые источники включают публикации с 2020 по 2024 годы, доступные в базах ScienceDirect, PubMed, ResearchGate, Scilight Press, CyberLeninka, ChemSpider, Databases & literature updating services.

Ключевые слова: ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, SGLT2-ингибиторы, сахарный диабет 2-го типа, сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, неалкогольная жировая болезнь печени, метаболизм, кардиопротекция, нефропротекция.

EVIDENCE BASE AND PROSPECTS OF APPLICATION IN CLINICAL PRACTICE OF THE TYPE 2 SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER INHIBITOR GROUP

Ivantsova N. L., Platonova P. A.

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

SUMMARY

Sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT2) inhibitors represent an important achievement in modern pharmacology due to their multifactorial therapeutic effects and prospects for use in various fields of medicine. Originally developed for the treatment of type 2 diabetes, these drugs demonstrate significant benefits in the management of cardiovascular and renal diseases, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), as well as in the context of other pathologies. The article discusses the results of clinical and experimental studies confirming the effectiveness of drugs such as dapagliflozin, empagliflozin, sotagliflozin, ipragliflozin and tofogliflozin. Drugs of this group reduce blood glucose levels by increasing its excretion through the kidneys, have cardioprotective and nephroprotective effects, and also

contribute to improving the metabolic profile and weight loss. Special attention is paid to their ability to reduce inflammatory processes and prevent tissue damage. In addition to glycemic control, SGLT2 inhibitors have demonstrated their effectiveness in reducing the risk of hospitalization and mortality in heart failure, improving kidney function, and slowing the progression of chronic kidney disease. The use of drugs also has a positive effect on liver histological parameters and metabolism in patients with NAFLD, which makes them promising for the treatment of this disease even in patients without diabetes. The conclusions of the article confirm the universality of SGLT2 inhibitors and their importance in the complex treatment of diseases with a metabolic component. The prospects of using these drugs open up opportunities for their wider use in personalized medicine, which contributes to improving the quality of life of patients and reducing the risk of complications. The sources used include publications from 2020 to 2024, available in ScienceDirect, PubMed, ResearchGate, Scilight Press, CyberLeninka, ChemSpider, Databases & literature updating services.

Key words: type 2 sodium-glucose cotransporter inhibitors, SGLT2 inhibitors, type 2 diabetes mellitus, heart failure, chronic kidney disease, non-alcoholic fatty liver disease, metabolism, cardioprotection, nephroprotection.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и сахарный диабет 2-го типа (СД2) представляют собой одни из самых серьезных проблем в современной медицине. Оба заболевания характеризуются высокими показателями заболеваемости и смертности, существенно снижая качество жизни пациентов и создавая значительную нагрузку на системы здравоохранения. Кроме того, сочетание ХСН и СД2 часто усугубляет течение каждого из этих заболеваний, что приводит к повышенному риску развития осложнений и значительно увеличивает потребность в комплексных и эффективных терапевтических подходах. В связи с этим исследование и разработка препаратов, которые обладают как антигипергликемическим, так и кардиопротективным эффектами, становятся важными направлениями в фармакологии и кардиологии [1; 2].

К таким препаратам относятся дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин, эртуглифлозин и ипраглифлозин, которые являются представителями класса ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2). Эта группа ингибиторов, и преимущественно дапаглифлозин, изначально разработаны для лечения сахарного диабета 2-го типа. Однако, благодаря своему многогранному действию, они продемонстрировали клинически значимые эффекты не только в контроле уровня глюкозы в крови, но и в терапии сердечной недостаточности, а также в профилактике прогрессирования хронической болезни почек [3].

Целью исследования является комплексный анализ клинической эффективности и механизма действия дапаглифлозина и других препаратов, относящихся к ингибиторам натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа в терапии различных патологических состояний. Особое внимание уделено изучению его способности улучшать гликемический контроль, обеспечивать нефропротекторные, кардиопротекторные и метаболические эффекты, а также влиянию на прогноз у пациентов с коморбидными заболеваниями, включая сахарный диабет 2-го типа, хрониче-

скую болезнь почек, сердечную недостаточность, синдром поликистозных яичников, артериальную гипертензию, волчаночный нефрит и одонтогенные инфекции. Исследование направлено на подтверждение значимости дапаглифлозина и других препаратов группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа в персонализированной медицине [4; 5].

Молекулярная структура дапаглифлозина повышает устойчивость вещества к ферментативному гидролизу, благодаря чему он стал одним из первых зарегистрированных представителей класса ингибиторов SGLT2 и занял важное место в терапевтической практике для лечения сахарного диабета 2-го типа [6-8].

Основной механизм действия препарата заключается в блокаде белка SGLT2, который локализуется в проксимальных канальцах почек. Этот белок играет ключевую роль в реабсорбции глюкозы из первичной мочи. Ингибирование SGLT2 приводит к увеличению экскреции глюкозы с мочой, что способствует значительному снижению уровня гликемии [9].

После перорального приема дапаглифлозин быстро абсорбируется, достигая максимальной концентрации в плазме через 1–2 часа. Биодоступность составляет около 78%. Препарат метаболизируется преимущественно в печени с участием фермента UGT1A9, образуя неактивные метаболиты. Выведение осуществляется через почки (75%) и кишечник (25%). Среди побочных эффектов отмечаются инфекции мочевыводящих путей и небольшой риск дегидратации [10].

Ингибиторы SGLT2 в лечении сахарного диабета 2-го типа

Дапаглифлозин является представителем нового поколения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, который играет ключевую роль в реабсорбции глюкозы из первичной мочи в проксимальных канальцах почек, обеспечивая возврат до 90% фильтруемой глюкозы в кровоток. Ингибируя SGLT2, дапаглифлозин снижает способность почек реабсорбировать глюкозу, что способствует улучшению контроля

гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [3; 7; 11].

Дапаглифлозин, как и эртуглифлозин, эмпаглифлозин, ипраглифлозин и канаглифлозин, обладает высокой селективностью, что позволяет ему избирательно блокировать SGLT2, минимизируя воздействие на SGLT1 — белок, ответственный за абсорбцию глюкозы в кишечнике [6; 12].

Эмпаглифлозин оказывает положительное влияние на энергетический метаболизм нейронов, снижая выраженность оксидативного стресса и воспалительных процессов в нервной ткани за счет улучшения гликемического контроля, что способствует уменьшению

Сотаглифлозин — уникальный двойной ингибитор, влияющий как на SGLT2, так и на SGLT1, что расширяет его терапевтические возможности. Влияние сотаглифлозина изучалось в рамках исследования SOLOIST-WHF, результаты которого подтвердили его эффективность в улучшении состояния пациентов с СД2. Сотаглифлозин продемонстрировал улучшение гликемического контроля, что связано с его способностью одновременно снижать реабсорбцию глюкозы в почках (через SGLT2) и уменьшать её всасывание в кишечнике (через SGLT1) [15].

Еще одним из перспективных препаратов в комплексной терапии СД2 представляется бексаглифлозин, применение которого было впервые одобрено 20 января 2023 года Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (USFDA) Согласно систематическому обзору и метаанализу, бексаглифлозин в дозировке 20 мг значительно улучшает контроль гликемии у пациентов с СД2 и снижает уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), глюкозы натощак и постпрандиальной гипергликемии, что может служить обоснованием для включения бексаглифлозина в стандарт лечения СД2 [16].

Ингибиторы SGLT2 при сердечной недостаточности

Ингибиторы SGLT2, в частности дапаглифлозин, демонстрируют высокую эффективность при лечении сердечной недостаточности (СН), благодаря сочетанию уникальных механизмов действия и положительного влияния на кардиоренальные взаимодействия [1; 8; 16; 17].

Многокомпонентное воздействие дапаглифлозина является ключевым фактором его высокой эффективности при лечении сердечной недостаточности и других кардиометаболических нарушений. Препарат способствует улучшению натрийуреза, что заключается в увеличении выведения натрия с мочой за счет блокирования реабсорбции натрия и глюкозы в проксимальных

канальцах почек [8; 9]. Снижение гидратации тканей уменьшает венозный возврат к сердцу, что приводит к снижению преднагрузки [1; 10; 18]. Также важным механизмом является уменьшение нагрузки на миокард. Дапаглифлозин снижает внутрисердечное давление в почках и системное сосудистое сопротивление, что способствует уменьшению постнагрузки [1; 11; 19].

Кроме того, один из ключевых аспектов кардиопротективного действия дапаглифлозина предполагает положительное влияние на сердечный метаболизм. Препарат способствует улучшению метаболической гибкости сердца, что особенно важно при хронической сердечной недостаточности [4; 20; 21].

Результаты исследования DECLARE-TIMI 58 подтвердили кардиопротективный эффект дапаглифлозина, включающий снижение частоты госпитализаций и прогрессирования хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [4; 6; 8].

Эмпаглифлозин, чья эффективность подтверждена в исследованиях EMPA-REG OUTCOME и EMPEROR-Reduced, также способствует улучшению сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД2, снижая риск сердечно-сосудистой смерти на 38% [13; 14].

Европейское общество кардиологов (ESC) рекомендует ингибиторы SGLT2, включая дапаглифлозин, для терапии ХСН как у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, так и у пациентов без гипергликемии. Это универсальное применение препарата обеспечивается его безопасным профилем, минимальным риском гипогликемии и возможностью использования в комбинации с другими средствами, такими как антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и β-адреноблокаторами [8; 10; 18].

Согласно данным DAPA-HF, применение дапаглифлозина позволило снизить частоту смертности от сердечно-сосудистых причин и госпитализации, на 26% по сравнению с плацебо [4].

В последние годы ингибиторы SGLT-2 также привлекли внимание как инновационный инструмент в управлении состоянием пациентов после трансплантации сердца. Исследование Bauza и соавторов представило убедительные данные о применении этих препаратов для улучшения клинических исходов в этой специфической популяции пациентов [22; 23].

Исследование SOLOIST-WHF представляет собой обоснование эффективности сотаглифлозина, двойного ингибитора SGLT1 и SGLT2, в улучшении состояния пациентов с СН после обострений. Данный препарат выделяется уникальным механизмом действия, совмещающим

блокировку реабсорбции глюкозы в почках (SGLT2) и уменьшение её всасывания в кишечнике (SGLT1), что обеспечивает более выраженный терапевтический эффект [15].

Механизм действия сотаглифлозина способствует уменьшению объёма циркулирующей крови и снижению давления в лёгочных капиллярах. Одновременно наблюдалось снижение частоты госпитализаций, связанных с сердечно-сосудистыми событиями, и риска прогрессирования СН. Таким образом, эти данные подтверждают значимость включения ингибиторов SGLT2 в комплексную терапию пациентов с сердечной недостаточностью, особенно в случаях, осложнённых наличием СД2 [15].

Значение ингибиторов SGLT2 при артериальной гипертензии

Согласно исследованию Zhou и соавторов, основной механизм действия препаратов в контексте артериальной гипертензии (АГ) заключается в повышении экскреции натрия с мочой (натрийурез), что сопровождается уменьшением объёма циркулирующей крови и снижением гидростатического давления в сосудистом русле [8; 24].

Применение SGLT2-ингибиторов в таких препаратах как дапаглифлозин и эмпаглифлозин, способствует снижению артериального давления на 5-10 мм рт. ст. как по систолическим, так и по диастолическим показателям, что подтверждено в сравнении с плацебо. Эффект наиболее выражен у пациентов с коморбидными состояниями, такими как диабет 2 типа и хроническая сердечная недостаточность. У больных с резистентной гипертензией, которая не поддается стандартным методам терапии, применение ингибиторов SGLT2 демонстрирует особенно значимые результаты [8; 12; 13; 21].

Помимо натрийуретического действия, SGLT2-ингибиторы оказывают положительное влияние на эндотелиальную функцию за счёт снижения уровня системного воспаления и оксидативного стресса. Препараты данной группы также ингибируют активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что предотвращает вазоконстрикцию и патологические изменения сосудистой стенки, характерные для гипертензии [8; 16; 24].

Так, SGLT2-ингибиторы представляют собой перспективный класс препаратов для лечения артериальной гипертензии, особенно у пациентов с коморбидными состояниями. Их универсальный механизм действия включает натрийурез, улучшение эндотелиальной функции, снижение активности РААС и симпатической нервной системы, что обеспечивает многоуровневую терапевтическую пользу при различных формах АГ [8; 12; 17; 24].

Применение препаратов группы ингибиторов SGLT2 при почечной недостаточности

Ингибиторы SGLT2 также демонстрируют значительный терапевтический потенциал в замедлении прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) и снижении риска терминальной стадии почечной недостаточности, даже у пациентов без сахарного диабета [23].

Одним из ключевых исследований, подтверждающих эффективность ингибиторов SGLT2, является DAPA-CKD. Результаты этого исследования показали, что применение дапаглифлозина улучшает функцию почек, снижает уровень маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок, и уменьшает риск развития почечной недостаточности у пациентов с ХБП. Препарат продемонстрировал способность замедлять прогрессирование хронических заболеваний почек независимо от наличия диабета [20].

Механизм действия дапаглифлозина связан с блокадой SGLT2 в проксимальных канальцах почек, что предотвращает реабсорбцию глюкозы и снижает нагрузку на клубочки [23].

Кроме того, исследование DECLARE-TIMI 58 подтвердило эффективность дапаглифлозина в замедлении прогрессирования ХБП у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями [6].

Защитный эффект ингибиторов SGLT2 на почки включает снижение системного воспаления, что подтверждается уменьшением маркеров воспалительного процесса, таких как уровень С-реактивного белка. Это улучшает общее состояние пациентов и снижает риск системных осложнений, связанных с ХБП [6; 20].

Влияние ингибиторов SGLT2 на метаболизм и снижение веса

Группа ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа демонстрируют значительное влияние на массу тела и метаболические процессы [7; 19]. Исследования подтверждают, что дапаглифлозин, как представитель класса SGLT2-ингибиторов, оказывает положительное влияние на метаболизм жировой ткани. Он способствует так называемому «бежевому» преобразованию белой жировой ткани, увеличивая её метаболическую активность [25].

Многочисленные клинические испытания, включая работы Vargas-Ramírez и соавторов, подтверждают, что использование дапаглифлозина приводит к значительному снижению как висцеральной, так и подкожной жировой ткани. Это снижение достигается благодаря сочетанному действию увеличенной глюкозурии и активации процессов липолиза [8].

Положительное влияние дапаглифлозина на липидный профиль также заслуживает особого

внимания. Препарат снижает уровни триглицеридов и холестерина низкой плотности (ЛПНП), а также повышает концентрацию липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Гоголева и коллеги, а также другие исследователи, в своих работах подчеркнули, что применение дапаглифлозина улучшает состояние сосудистого эндотелия за счет уменьшения липидной перегрузки клеток сосудистой стенки [21; 26].

Эмпаглифлозин, относящийся к той же группе препаратов, способствует повышению уровня кетоновых тел, которые служат альтернативным источником энергии для нейронов в условиях дефицита глюкозы, что может быть связано с общим улучшением метаболизма и снижением веса у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [14].

SGLT2-ингибиторы также оказывают влияние на метаболический и эндокринологический профиль пациенток с СПКЯ (синдром поликистозных яичников). SGLT2-ингибиторы, способствуя глюкозурии, снижают уровень глюкозы и циркулирующего инсулина [5; 25].

Ингибиторы SGLT2 оказывают положительное влияние на гормональный профиль пациенток с СПКЯ, благодаря способности уменьшать гиперинсулинемию. Клинические исследования продемонстрировали снижение уровней тестостерона и андростендиона у женщин, получавших терапию ингибиторами SGLT2, что является важным шагом в лечении гиперандрогении, характерной для СПКЯ. Такие результаты подчеркивают перспективность использования ингибиторов SGLT2 в терапии СПКЯ, особенно у пациенток с сопутствующим ожирением и метаболическими нарушениями [5].

Применение ингибиторов SGLT2 при неалкогольной жировой болезни печени

Современные исследования подтверждают перспективность использования ингибиторов SGLT2 в лечении неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Согласно одному из них, глифлозины, такие как дапаглифлозин и эмпаглифлозин, демонстрируют значительные возможности для пациентов с НАЖБП благодаря их уникальным внеглицемическим эффектам. Основой для применения ингибиторов SGLT2 при НАЖБП служит их способность снижать стеатоз печени, уменьшать воспаление и фиброз. Выявлено, что глифлозины улучшают липидный профиль, снижают уровень свободных жирных кислот и уменьшают инсулинорезистентность, что играет ключевую роль в патогенезе заболевания [27].

Так, в рамках исследования изучалось действие тофоглифлозина у пациентов с СД2 и НАЖБП. В течение 48 недель участники, принимавшие тофоглифлозин, демонстрировали

улучшение гистологических показателей печени, таких как снижение степени стеатоза и воспаления. Препарат также оказывал положительное влияние на метаболизм, улучшая чувствительность к инсулину, снижая уровень трансаминаз и концентрацию липидов в крови [28].

Исследователи считают, что терапевтический потенциал глифлозинов выходит за рамки контроля гликемии и может применяться для лечения НАЖБП у пациентов без диабета. Это связано с их способностью воздействовать на основные механизмы заболевания, включая хроническое воспаление и оксидативный стресс. Долговременное применение ингибиторов SGLT2 может способствовать предотвращению прогрессирования НАЖБП в более тяжелые формы, такие как неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и цирроз [27].

Ингибиторы SGLT2 в лечении цистинурии

Потенциал использования ингибиторов SGLT2 как инновационного подхода к лечению цистинурии, наследственного заболевания, связанного с нарушением транспорта аминокислот, изучается в работе Sui и соавторов. Действие SGLT2-ингибиторов основано на снижении реабсорбции натрия и глюкозы в проксимальных канальцах почек, что приводит к увеличению диуреза и снижению концентрации растворенных веществ, включая цистин, в моче. Кроме того, применение данных препаратов вызывает легкий метаболический ацидоз, который повышает растворимость цистина. Согласно исследованию, это свойство может играть важную роль в профилактике цистинового литиаза [29].

Цистиновые камни нередко сопровождаются воспалением почечной ткани, что усугубляет течение заболевания. SGLT2-ингибиторы демонстрируют выраженные противовоспалительные свойства, которые реализуются за счет снижения уровней провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины (IL-6, IL-1β) и фактор некроза опухоли (TNF-α). Основным преимуществом применения SGLT2-ингибиторов при цистинурии является их способность воздействовать на несколько ключевых патогенетических механизмов заболевания. Это включает снижение концентрации цистина в моче, увеличение его растворимости, уменьшение воспалительных процессов и повреждений почек. Несмотря на перспективные результаты, данные о клинической эффективности SGLT2-ингибиторов при цистинурии пока ограничены [29].

Офтальмологические аспекты терапии ингибиторами SGLT2

Одним из дополнительных эффектов SGLT2-ингибиторов является снижение внутриглазного давления (ВГД), что обусловлено их осмотиче-

скими свойствами. Это свойство может быть полезным при лечении глаукомы, особенно на ранних стадиях заболевания, когда контроль ВГД является важным фактором для сохранения зрительных функций [30].

Гипогликемическое и противовоспалительное действие препаратов способствует уменьшению проявлений диабетического макулярного отека. Это достигается путем снижения уровней сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и улучшения реологических свойств крови, что снижает риск необратимой потери центрального зрения [30].

SGLT2-ингибиторы также оказывают влияние на микроциркуляцию сетчатки, улучшая метаболизм тканей и уменьшая ишемические процессы. Такие эффекты могут замедлить прогрессирование осложнений, включая ретиальную венозную окклюзию. Однако применение препаратов сопровождается потенциальными рисками, в связи с чем требуется дополнительный мониторинг офтальмологического статуса, особенно у пациентов с предрасположенностью к ишемическим нарушениям. Особое внимание следует уделять возможным взаимодействиям SGLT2-ингибиторов с другими офтальмологическими препаратами, такими как ингибиторы VEGF [30].

Применение ингибиторов SGLT2 при волчаночном нефрите

Также ингибиторы SGLT2 представляют собой перспективный класс препаратов для лечения волчаночного нефрита благодаря их многогранным метаболическим, противовоспалительным

и нефропротективным эффектам. Волчаночный нефрит характеризуется сложным патогенезом, включающим гипергликемию, оксидативный стресс, воспалительные процессы и гломерулярную гипертензию. Так, ингибиторы SGLT-2, обладая комплексным влиянием на эти звенья, могут стать важным дополнением к стандартной терапии ВН [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ингибиторы SGLT2 представляют собой многообещающую группу препаратов, которая активно исследуется и применяется в различных областях медицины, включая лечение диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний, хронической болезни почек. В настоящее время препараты привлекли внимание исследователей также в контексте других заболеваний, таких как нейропатия, ретинопатия, глаукома, неалкогольная жировая дистрофия печени и одонтогенные инфекции. Препараты этой группы проявляют широкий спектр эффектов: от улучшения метаболического контроля и снижения массы тела до уменьшения процессов воспаления и защиты от повреждения почек (таблица 1). Их многогранное влияние делает их важными средствами в комплексном лечении различных патологий, связанных с нарушением обмена веществ. В перспективе SGLT2-ингибиторы могут стать ключевым инструментом в персонализированной медицине, что позволит значительно повысить эффективность лечения и улучшить качество жизни пациентов, особенно в ситуации коморбидности.

Таблица 1. Эффекты применения ингибиторов SGLT2 при различных заболеваниях и состояниях.

Table 1. Effects of SGLT2 inhibitors in various diseases and conditions.

Заболевание	Эффекты и результаты применения SGLT2-ингибиторов
Сердечная недостаточность	Уменьшение одышки, улучшение толерантности к физической нагрузке, снижение частоты госпитализаций
Хроническая болезнь почек	Замедление прогрессирования болезни, уменьшение протеинурии, улучшение гломерулярной фильтрации
Хроническая нейропатия	Улучшение микроциркуляции в тканях, вследствие снижения воспалительных процессов, улучшение чувствительности нервов
Диабет 2-го типа	Улучшение гликемического контроля, снижение массы тела, улучшение липидного профиля
Глаукома	Снижение внутриглазного давления, улучшение метаболизма тканей с защитой зрительных функций
Диабетическая ретинопатия	Замедление прогрессирования заболевания, улучшение микроциркуляции сетчатки с улучшением зрения, на фоне снижения интенсивности воспаления
Цистинурия	Улучшение функции почек за счёт уменьшения концентрации цистина в моче, снижения риска формирования цистиновых камней
Неалкогольная жировая болезнь печени	Снижение риска прогрессирования заболевания и жировой инфильтрации печени, улучшение гистологических показателей печени и маркеров воспаления

Тем не менее, несмотря на положительные результаты клинических исследований, требуется дальнейшая работа по изучению долгосрочной безопасности и эффективности SGLT2-ингибиторов, особенно в контексте их применения в комплексных терапевтических схемах в сочетании с другими препаратами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Ryaboshapkina M., Ye R., Ye Y. и др. Effects of Dapagliflozin on Myocardial Gene Expression in BTBR Mice with Type 2 Diabetes. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2023. doi:10.1007/s10557-023-07517-1.
2. Насонова С.Н., Жиров И.В., Терещенко С.Н. Хроническая сердечная недостаточность - изменение парадигмы лечения. *Consilium Medicum.* 2022;(1). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/hronicheskaya-serdechnaya-nedostatochnost-izmenenie-paradigmy-lecheniya>. (Дата обращения: 27.11.2024).
3. Канорский С. Г. Новые принципы лечения хронической сердечной недостаточности: феномен ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа. *МС.* 2022;(17). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/novyeprintsipy-lecheniya-hronicheskoy-serdechnoy-nedostatochnosti-fenomen-ingibitorov-natriy-glyukoznogo-kotransportera-2-go-tipa>. (Дата обращения: 27.11.2024).
4. Hu K., Jiang P., Hu J., et. al. Dapagliflozin attenuates LPS-induced myocardial injury by reducing ferroptosis. *J Bioenerg Biomembr.* 2024;56:361-371. doi:10.1007/s10863-024-10020-3.
5. Roy M., Parveen R., Khan P., Majid H., Pathak M., Saxena R., Nidhi. A systematic review on effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on the metabolic and endocrinological profile of patients with polycystic ovarian syndrome. *Expert Opin Pharmacother.* 2024;25(14):1953-1960. doi:10.1080/14656566.2024.2407513.
6. Raz I., Mosenzon O., Bonaca MP и др. DECLARE-TIMI 58: исходные характеристики участников. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(5):1102-1110. doi:10.1111/dom.13217.
7. Vargas-Ramírez C. U., Posadas-Posadas V., Ochoa-Précoma R. и др. Dapagliflozin treatment decreases visceral and subcutaneous adipose tissue: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Int.* 2024. doi:10.1007/s13340-024-00765-y.
8. Verma S., McMurray J. J. V. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia.* 2018;61(10):2108-17. doi:10.1007/s00125-018-4670-7.
9. Царева А. А., Разин В. А., Косинов С. С. Динамика хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса при включении в стандартную терапию дапаглифлозина. *ЛВ.* 2024;(3). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/dinamika-hronicheskoy-serdechnoy-nedostatochnosti-s-nizkoy-fraktsiei-vybrosa-pri-vklyuchении-v-standartnuyu-terapiyu-dapagliflozina>. (Дата обращения: 27.11.2024).
10. Williams D. M., Evans M. Are SGLT-2 inhibitors the future of heart failure treatment? The EMPEROR-Preserved and EMPEROR-Reduced trials. *Diabetes Ther.* 2020;11(9):1925-1934. doi:10.1007/s13300-020-00889-9.
11. Koshino A., Neuen B.L., Jongs N., et. al. Effects of dapagliflozin and dapagliflozin-saxagliptin on erythropoiesis, iron and inflammation markers in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: data from the DELIGHT trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2023;22:330. doi:10.1186/s12933-023-02027-8.
12. Brown E., Heerspink H., Cuthbertson D., Wilding J. SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: established and emerging indications. *Lancet.* 2021;398. doi:10.1016/S0140-6736(21)00536-5.
13. Мкртумян А.М., Маркова Т.Н., Мищенко Н.К. Кардиопротективные механизмы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа. *Сахарный диабет.* 2021;24(3):291-299. doi:10.14341/DM12541/
14. Леонова М.В. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2: механизмы кардиоренальной защиты. *Consilium Medicum.* 2024;(4). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ingibitory-natriy-glyukoznogo-kotransportera-2-mehanizmy-kardiorenalnoy-zaschity>. (Дата обращения: 06.01.2025).
15. Bhatt A. S., Bhatt D. L., Steg P. G., Szarek M., Cannon C. P., Leiter L. A., McGuire D. K., Lewis J. B., Riddle M. C., Voors A. A., Metra M., Lund L. H., Testani J. M., Wilcox C. S., Davies M., Pitt B., Kosiborod M. N. Effects of Sotagliflozin on Health Status in Patients With Worsening Heart Failure: Results From SOLOIST-WHF. *J Am Coll Cardiol.* 2024 Sep 17;84(12):1078-1088. doi: 10.1016/j.jacc.2024.06.036.
16. Dholariya S., Dutta S., Singh R., Parchwani D., Sonagra A., Kaliya M. Bexagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, for improvement of glycemia in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother.* 2023 Sep-Dec;24(18):2187-2198. doi:10.1080/14656566.2023.2269854.
17. Arnott C., Li Q., Kang A., et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition for the prevention of cardiovascular events in patients with type 2

diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(3):e014908.

18. Ракишева А.Г., Куанышбекова Р.Т. Обновленные рекомендации Европейского общества кардиологов по сердечной недостаточности 2023 года. *РКЖ.* 2024;S2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/obnovlennye-rekomendatsii-evropeyskogo-obschestva-kardiologov-po-serdechnoy-nedostatochnosti-2023-goda>. (Дата обращения: 27.11.2024).

19. Гоголева С. П., Аметов А. С., Шабалина А. А. и др. Влияние дапаглифлозина на маркеры метаболического здоровья при сахарном диабете 2 типа. *Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение.* 2023;(4):45. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-dapagliflozina-na-markery-metabolicheskogo-zdorovya-pri-saharnom-diabete-2-tipa>. (Дата обращения: 27.11.2024).

20. Шамхалова М. Ш., Сухарева О. Ю., Шестакова М. В. Субанализы исследования DAPA-CKD: новые данные по применению ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа в терапии хронической болезни почек. *Терапевтический архив.* 2022;(10). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/cubanalizy-issledovaniya-dapa-ckd-novye-dannye-po-primeneniyu-ingibitora-natriy-glyukoznogo-kotransportera-2-go-tipa-v-terapii>. (Дата обращения: 27.11.2024).

21. Гоголева С. П., Аметов А. С., Шабалина А. А. Влияние дапаглифлозина на жировой и углеводный обмен у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Доктор.Ру.* 2023;(4). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-dapagliflozina-na-zhirovoy-i-uglevodnyy-obmen-u-patsientov-s-saharnym-diabetom-2-tipa>. (Дата обращения: 27.11.2024).

22. Bauza N., Porredon-Antelo C., Moisés-Minchola-Lavado D., et al. SPSQ-111 sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors after heart transplantation. *Eur J Hosp Pharm.* 2024;31:A215.1-A215. doi:10.1136/ejpharm-2024-eahp.445.

23. Kanbay M., Demiray A., Afsar B., et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors for diabetes mellitus control after kidney transplantation: review of the current evidence. *Nephrology.* 2021;26. doi:10.1111/nep.13941.

24. Zhou Z., Wang D., Wu J. Role of sodium glucose cotransporter 2 inhibitor in hypertension. *Int J Drug Discov Pharmacol.* 2022;1(1):8. doi:10.53941/ijddp.v1i1.175.

25. Somagutta M., Jain M., Uday U., et al. Novel antidiabetic medications in polycystic ovary syndrome. *Discoveries.* 2022;10. doi:10.15190/d.2022.4.

26. Гоголева С. П., Аметов А. С., Черникова Н. А. и др. Динамика показателей липидного обмена на фоне терапии дапаглифлозином у пациентов

с сахарным диабетом 2-го типа. *Лечебное дело.* 2023;(4). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/dinamika-pokazateley-lipidnogo-obmena-na-fone-terapii-dapagliflozinom-u-patsientov-s-saharnym-diabetom-2-go-tipa>. (Дата обращения: 27.11.2024).

27. Приходько В. А., Оковитый С. В., Куликов А. Н. Глифлозины при неалкогольной жировой болезни печени: перспективы применения за границами диабета, кардио- и нефропротекции. *Терапия.* 2023;9(7):130-141. doi:10.18565/therapy.2023.7.130-141.

28. Takeshita Y., Honda M., Harada K., Kita Y., Takata N., Tsujiguchi H., Tanaka T., Goto H., Nakano Y., Iida N., Arai K., Yamashita T., Mizukoshi E., Nakamura H., Kaneko S., Takamura T. Comparison of Tofogliflozin and Glimepiride Effects on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Participants With Type 2 Diabetes: A Randomized, 48-Week, Open-Label, Active-Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2022 Sep 1;45(9):2064-2075. doi:10.2337/dc21-2049.

29. Sui W., Yang H., Desai M., et al. The potential role of sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of cystinuria. *Urolithiasis.* 2024;52:168. doi:10.1007/s00240-024-01666-0.

30. Gontarz K., Dorecka M., Kominek E. Ophthalmological aspects of therapy with sodium glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors – a new group of hypoglycemic drugs. *Ophthalmology.* 2023;54-58. doi:10.5114/oku/178046.

REFERENCES

1. Ryaboshapkina M., Ye R., Ye Y. et al. Effects of Dapagliflozin on Myocardial Gene Expression in BTBR Mice with Type 2 Diabetes. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2023. doi:10.1007/s10557-023-07517-1.

2. Nasonova S.N., Zhirov I.V., Tereshchenko S.N. Chronic heart failure - a paradigm shift in treatment. *Consilium Medicum.* 2022;(1). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/hronicheskaya-serdechnaya-nedostatochnost-izmenenie-paradigmy-lecheniya> (Accessed November 27, 2024). (In Russ.).

3. Kanorskiy S. G. New principles of treatment of chronic heart failure: the phenomenon of type 2 sodium-glucose cotransporter inhibitors. *MS.* 2022;(17). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-printsipy-lecheniya-hronicheskoy-serdechnoy-nedostatochnosti-fenomen-ingibitorov-natriy-glyukoznogo-kotransportera-2-go-tipa>. (Accessed November 27, 2024). (In Russ.).

4. Hu K., Jiang P., Hu J. and others. Dapagliflozin reduces myocardial damage caused by LPS by reducing ferroptosis. *J Bioenergetic biomembra.* 2024;56:361-371. doi:10.1007/s10863-024-10020-3.

5. Roy M., Parvin R., Khan P., Majid H., Pathak M., Saxena R., Nidhi. A systematic review of the

effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on the metabolic and endocrinological profile of patients with polycystic ovary syndrome. The opinion of a pharmacologist expert. 2024;25(14):1953-1960. doi:10.1080/14656566.2024.2407513.

6. Raz I., Mozenzon O., Bonaka M.P. et al. ANNOUNCE 58: regular participant statistics. Diabetes mellitus and metabolic diseases. 2018;20(5):1102-1110. doi: 10.1111/dom.13217.

7. Vargas-Ramirez K. U., Posadas-Posadas V., Ochoa-Precoma R., et. al. Treatment with dapagliflozin reduces the amount of visceral and subcutaneous adipose tissue: a systematic review and meta-analysis. Diabetol Int. 2024. doi: 10.1007/s13340-024-00765-year of release.

8. Verma S., McMurray J. J. V. SGLT2 inhibitors and the mechanisms of their action on the cardiovascular system: a review of recent achievements. Diabetology. 2018;61(10):2108-17. doi:10.1007/s00125-018-4670-7.

9. Tsareva A. A., Razin V. A., Kosinov S. S. Dynamics of chronic heart failure with low ejection fraction when dapagliflozin is included in standard therapy. LV. 2024;(3). URL:<https://cyberleninka.ru/article/n/dinamika-hronicheskoy-serdechnoy-nedostatochnosti-s-nizkoy-fraktsiyei-vybrosa-pri-vklyuchenii-v-standartnuyu-terapiyu-dapagliflozina>. (Accessed November 27, 2024). (In Russ.).

10. Williams D.M., Evans M. Are SGLT-2 inhibitors the future in the treatment of heart failure? Trials in which the EMPEROR was saved, and trials in which the EMPEROR was shortened. Diabetes treatment. 2020;11(9):1925-1934. doi:10.1007/s13300-020-00889-9.

11. Koshino A., Neuen B.L., Jongs N., et al. Effects of dapagliflozin and dapagliflozin-saxagliptin on erythropoiesis, iron and inflammation markers in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: data from the DELIGHT trial. Cardiovasc Diabetol. 2023;22:330. doi:10.1186/s12933-023-02027-8.

12. Brown E., Heerspink H., Cuthbertson D., Wilding J. SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: established and emerging indications. Lancet. 2021;398. doi:10.1016/S0140-6736(21)00536-5.

13. Mkrtumyan A. M., Markova T. N., Mishchenko N. K. Cardioprotective mechanisms of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors. Diabetes mellitus. 2021;24(3):291-299. doi:10.14341/DM12541. (In Russ.).

14. Leonova M. V. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: mechanisms of cardiorenal protection. Consilium Medicum. 2024;(4). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ingibitory-natriy-glyukoznogo-kotransportera-2-mehanizmy>

kardiorenalnoy-zaschity. (Accessed January 6, 2025). (In Russ.).

15. Bhatt A. S., Bhatt D. L., Steg P. G., Szarek M., Cannon C. P., Leiter L. A., McGuire D. K., Lewis J. B., Riddle M. C., Voors A. A., Metra M., Lund L. H., Testani J. M., Wilcox C. S., Davies M., Pitt B., Kosiborod M. N. Effects of Sotagliflozin on Health Status in Patients With Worsening Heart Failure: Results From SOLOIST-WHF. J Am Coll Cardiol. 2024 Sep 17;84(12):1078-1088. doi: 10.1016/j.jacc.2024.06.036.

16. Dholariya S., Dutta S., Singh R., Parchwani D., Sonagra A., Kaliya M. Bexagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, for improvement of glycemia in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Expert Opin Pharmacother. 2023 Sep-Dec;24(18):2187-2198. doi:10.1080/14656566.2023.2269854.

17. Arnott S., Lee K., Kang A. and others. Inhibition of sodium-glucose cotransporter 2 for the prevention of cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. J Am Heart Assoc. 2020;9(3):e014908.

18. Rakisheva A. G., Kuanyshbekova R. T. Updated recommendations of the European Society of Cardiology on heart failure in 2023. RCJ. 2024;S2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/obnovlennyye-rekomendatsii-evropeyskogo-obschestva-kardiologov-po-serdechnoy-nedostatochnosti-2023-goda> (date of request: 11/27/2024). (In Russ.).

19. Gogoleva S. P., Ametov A. S., Shabalina A. A., et. al. The effect of dapagliflozin on markers of metabolic health in type 2 diabetes mellitus. Endocrinology: News. Opinions. Published. 2023;(4):45. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-dapagliflozina-na-markery-metabolicheskogo-zdorovya-pri-saharnom-diabete-2-tipa> (date of publication: 11/27/2024). (In Russ.).

20. Shamkhalova M. S., Sukhareva O. Yu. Shestakova M. V. Subanalyses of the DAPa-CKD study: new data on the use of a type 2 sodium-glucose cotransporter inhibitor in the treatment of chronic kidney disease. Therapeutic Archive. 2022;(10). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/cubanalizy-issledovaniya-dapa-ckd-novye-dannye-po-primeneniyu-ingibitora-natriy-glyukoznogo-kotransportera-2-go-tipa-v-terapii>. (Accessed November 27, 2024). (In Russ.).

21. Gogoleva S. P., Ametov A. S., Shabalina A. A. The effect of dapagliflozin on fat and carbohydrate metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. <url>. 2023;(4). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-dapagliflozina-na-zhirovoy-i-uglevodnyy-obmen-u-patsientov-s-saharnym-diabetom-2-tipa>. (Accessed November 27, 2024). (In Russ.).

22. Bauza N., Porredon-Antelo S., Moises-Minciola-Lavado D. et al. Inhibitors of sodium-glucose cotransporter 2 SPSQ-111 after heart transplantation. *Eur J Hosp Pharm.* 2024;31:A215.1-A215. doi:10.1136/ejhp-2024-eahp.445.
23. Kanbai M., Demirai A., Afsar B. et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors for the control of diabetes mellitus after kidney transplantation: a review of current data. *Nephrology.* 2021;26. doi:10.1111/nep.13941.
24. Zhou Z., Wang D., Wu J. The role of an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2 in arterial hypertension. A new drug has been discovered in pharmacology. 2022;1(1):8. doi:10.53941/ijddp.v1i1.175.
25. Somagutta M., Jain M., Uday U., et al. New antidiabetic drugs for polycystic ovary syndrome. *Discoveries.* 2022;10. doi:10.15190/date of birth.2022.4.
26. Gogoleva S. P., Ametov A. S., Chernikova N. A., et al. Dynamics of lipid metabolism during dapagliflozin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Medical business.* 2023;(4). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/dinamika-pokazateley-lipidnogo-obmena-na-fone-terapii-dapagliflozinom-u-patsientov-s-saharnym-diabetom-2-go-tipa> (Accessed November 27, 2024). (In Russ.).
27. Prikhodko V. A., Okovity S. V., Kulikov A. N. Glyphlozines in non-alcoholic fatty liver disease: prospects for use beyond diabetes, cardio- and nephroprotection. *Therapy.* 2023;9(7):130-141. doi:10.18565/therapy.2023.7.130-141. (In Russ.).
28. Takeshita Yu., Honda M., Harada K., Kita Yu., Takata N., Tsujiguchi H., Tanaka T., Goto H., Nakano Y., Iida N., Arai K., Yamashita T., Mizukoshi E., Nakamura H., Kaneko S., Takamura T. Comparison of the effects of tofogliflozin and glimepiride in non-alcoholic fatty disease the liver. in Participants with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized, 48-Week, Open-Label, Actively Controlled Trial. *Diabetes treatment.* September 1, 2022;45(9):2064-2075. doi:10.2337/dc21-2049.
29. Sui U., Yang H., Desai M., et al. The potential role of sodium/glucose 2 cotransporter inhibitors in the treatment of cystinuria. *Urolithiasis.* 2024;52:168. doi:10.1007/s00240-024-01666-0.
30. Gontartz K., Dorechka M., Kominek E. Ophthalmological aspects of therapy with sodium glucose transporter 2 (SGLT-2) inhibitors, a new group of hypoglycemic drugs. *Ophthalmology.* 2023;54-58. doi:10.5114/oku/178046.

Подписано в печать: 15.04.2025 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