



Н. Павлов

PAVLOV UNIVERSITY

THE SCIENTIFIC NOTES

of Pavlov University

Uchonye zapiski Pervogo Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo
meditsinskogo universiteta im. akad. I. P. Pavlova

Editor-in-chief
Sergei F. BAGNENKO

Vol. XXIX · № 3 · 2022

SAINT PETERSBURG
2022

ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени академика И. П. ПАВЛОВА

УЧЁНЫЕ ЗАПИСКИ

Первого Санкт-Петербургского государственного
медицинского университета им. акад. И. П. Павлова

Главный редактор
С. Ф. БАГНЕНКО

Том XXIX · № 3 · 2022

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
2022

РЕДКОЛЛЕГИЯ

Главный редактор –

Багненко Сергей Фёдорович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ректор ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Заместители главного редактора –

Звартая Эдвин Эдуардович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии, главный научный сотрудник Института фармакологии им. А. В. Вальдмана, советник при ректорате, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Полушкин Юрий Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, проректор по научной работе, руководитель центра анестезиологии-реанимации, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Ответственный секретарь –

Хрусталев Максим Борисович – кандидат медицинских наук, начальник организационно-методического отдела Управления научных исследований, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Артемьева Анна Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий патологоанатомическим отделением, руководитель научной лаборатории морфологии опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Байков Вадим Валентинович – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патологической анатомии с патологоанатомическим отделением, руководитель научно-клинического центра патоморфологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Баранова Елена Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, директор НИИ сердечно-сосудистых заболеваний научно-клинического исследовательского центра, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Баранцевич Евгений Робертович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии и мануальной медицины факультета последипломного образования, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Беженар Виталий Федорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и неонатологии, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии, руководитель клиники акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Беляков Николай Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, заведующий кафедрой социально-значимых инфекций факультета последипломного образования, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; главный научный сотрудник, ФГНУ «Институт экспериментальной медицины» Санкт-Петербург, Россия; руководитель Северо-Западного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Беркович Ольга Александровна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Вечерковская Мария Фёдоровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии и вирусологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Витрищак Алина Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования им. проф. Б. В. Афанасьева, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Вишняков Николай Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Власов Тимур Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, декан лечебного факультета, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, директор научно-образовательного института биомедицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Вознюк Игорь Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, главный внештатный специалист-невролог, ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

Гиндана Татьяна Леонидовна – доктор медицинских наук, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования им. проф. Б. В. Афанасьева, заведующий лабораторией цитогенетики и диагностики генетических заболеваний клиники НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Гребнев Геннадий Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, главный стоматолог Минобороны России, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Гудзь Юрий Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, главный травматолог-ортопед МЧС России, заслуженный врач РФ, заведующий отделом травматологии и ортопедии клиники № 2, ФГБУ «ВЦЭРМ им. А. М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

Добронравов Владимир Александрович – доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ нефрологии Научно-клинического исследовательского центра, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Дулаев Александр Кайсинович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела травматологии и ортопедии, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Журавлева Галина Анатольевна – доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры генетики и биотехнологии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Зайнуллина Марина Сабировна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Захаренко Александр Анатольевич – доктор медицинских наук, доцент, руководитель отдела абдоминальной онкологии НИИ хирургии и неотложной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Зубарева Анна Анатольевна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры оториноларингологии с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Иванов Андрей Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой клинической биохимии и лабораторной диагностики, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Илькович Михаил Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, директор научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких научно-клинического исследовательского центра, заведующий кафедрой пульмонологии факультета последипломного образования, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Исаева Елена Рудольфовна – доктор психологических наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической психологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Карпищенко Сергей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Кветная Ася Степановна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры микробиологии и вирусологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Клюковкин Константин Сергеевич – доктор медицинских наук, проректор по послевузовскому образованию, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Корольков Андрей Юрьевич – доктор медицинских наук, доцент, руководитель отдела неотложной хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Крупицкий Евгений Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе и руководитель отдела аддиктологии, ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева», Санкт-Петербург, Россия

Кулагин Александр Дмитриевич – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования им. проф. Б. В. Афанасьева, директор научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Кучер Анатолий Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по лечебной работе – врач-терапевт, клиника научно-клинического исследовательского центра, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Кучер Максим Анатольевич – доктор медицинских наук, руководитель отдела клинического питания научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Лиознов Дмитрий Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, директор, ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Лопатина Екатерина Валентиновна – доктор биологических наук, доцент, заведующая кафедрой физиологии нормальной, ведущий научный сотрудник лаборатории биофизики кровообращения, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Лукина Ольга Васильевна – доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры рентгенологии и радиационной медицины с рентгенологическим и радиологическим отделениями, руководитель Научно-клинического центра лучевой диагностики, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Матвеев Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, главный врач СПб ГБУЗ «МВФД № 1», Санкт-Петербург, Россия

Моисеев Иван Сергеевич – доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования им. проф. Б. В. Афанасьева, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Незнанов Николай Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева», Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; заведующий кафедрой психиатрии и наркологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Петрищев Николай Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, залуженный работник высшей школы РФ, руководитель Центра лазерной медицины, профессор кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Петухова Наталья Витальевна – кандидат биологических наук, руководитель Научно-исследовательского центра биоинформатики Научно-образовательного института биомедицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Потапчук Алла Аскольдовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации и адаптивной физической культуры, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Пчелина Софья Николаевна – доктор биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной генетики человека, НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ, г. Гатчина, Ленинградская обл., Россия; руководитель отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий научно-исследовательского центра, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Пушкин Александр Сергеевич – доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резник Олег Николаевич – доктор медицинских наук, руководитель отдела трансплантологии и органного донорства научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; руководитель Санкт-Петербургского координационного центра органного донорства, ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия;

Рыбакова Маргарита Григорьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии с патологоанатомическим отделением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Рябова Марина Андреевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры оториноларингологии с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Семенов Михаил Георгиевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии им. А. А. Лимберга, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Симаходский Анатолий Семёнович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней с курсом неонатологии, заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института детской хирургии и педиатрии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Скоромец Тарас Александрович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; заместитель начальника по нейрохиреабилитации реабилитационного центра, СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», профессор кафедры нейрохирургии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Соколов Алексей Юрьевич – доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделением нейрофармакологии Института фармакологии им. А. В. Вальдмана, профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; старший научный сотрудник лаборатории кортико-висцеральной физиологии, ФГБУН «Институт физиологии им. И. П. Павлова» РАН, Санкт-Петербург, Россия

Соловьева Светлана Леонидовна – доктор психологических наук, профессор, профессор кафедры психотерапии, медицинской психологии и сексологии, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Спасов Александр Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой фармакологии и биоинформатики, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград, Россия

Сперанская Александра Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры рентгенологии и радиационной медицины с рентгенологическим и радиологическим отделениями, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Суханов Илья Михайлович – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией фармакологии поведения, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии аддиктивных состояний отдела психофармакологии Институт фармакологии им. А. В. Вальдмана, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Тец Виктор Вениаминович – академик РАЕН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Тишков Артем Валерьевич – кандидат физико-математических наук, доцент, заведующий кафедрой физики, математики и информатики, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Томсон Владимир Викторович – доктор медицинских наук, профессор, директор научно-исследовательского центра, профессор кафедры патологической анатомии с патологоанатомическим отделением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Тотолян Арг Артемович – доктор медицинских наук, академик РАН, директор ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», Санкт-Петербург, Россия; заведующий кафедрой иммунологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Трофимов Василий Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. Черноруцкого с клиникой, директор научно-исследовательского института ревматологии и аллергологии научно-клинического исследовательского центра, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Улитин Алексей Юрьевич – доктор медицинских наук, доцент, заслуженный врач России, заведующий кафедрой нейрохирургии с курсом нейрофизиологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры нейрохирургии, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Халимов Юрий Шавкатович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Холявин Андрей Иванович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией стереотаксических методов, ИМЧ РАН, Санкт-Петербург, Россия

Цед Александр Николаевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры травматологии и ортопедии, руководитель 2-го травматолого-ортопедического отделения, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Черебилло Владислав Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач России, заведующий кафедрой нейрохирургии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Шелехова Ксения Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий патологоанатомическим отделением, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия; заведующий кафедрой пат. анатомии факультета ДПО, ЧОУВО «СПбМСИ», Санкт-Петербург, Россия

Шляхто Евгений Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Шулешова Наталья Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Щелкова Ольга Юрьевна – доктор психологических наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской психологии и психофизиологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Эмануэль Владимир Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Яременко Андрей Ильич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Э. К. Айламазян – д-р мед. наук, проф., акад. РАН
(Санкт-Петербург, Россия)

С. Х. Аль-Шукри – д-р мед. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия)

А. М. Дыгай – д-р мед. наук, проф., акад. РАН
(г. Томск, Россия)

С. Б. Середенин – д-р мед. наук, проф., акад. РАН
(Москва, Россия)

А. А. Скоромец – д-р мед. наук, проф., акад. РАН
(Санкт-Петербург, Россия)

М. М. Соловьев – д-р мед. наук, проф.
(Санкт-Петербург, Россия)

И. С. Фрейдлин – д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН
(Санкт-Петербург, Россия)

Н. А. Яицкий – д-р мед. наук, проф., акад. РАН
(Санкт-Петербург, Россия)

Г. Г. Лежава – д-р мед. наук, проф. (г. Тбилиси)

Jan M. van Ree (Нидерланды)

F. De Rosa (Италия)

George E. Woody (США)

James A. Hoxie (США)

Ian Frank (США)

Решением Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Учёные записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief –

S. F. Baginenko, Dr. Sci. (Med.), prof.
Academician, Russian Academy of Sciences

Deputy Editor –

E. E. Zvartau, Dr. Sci. (Med.), prof.

Deputy Editor –

Yu. S. Polushin, Dr. Sci. (Med.), prof.,
Academician, Russian Academy of Sciences

Assistant Editor –

M. B. Khrustalev, Cand. Sci. (Med.)

A. S. Artemyeva – Cand. Sci. (Med.)
V. V. Baykov – Dr. Sci. (Med.), prof.
E. I. Baranova – Dr. Sci. (Med.), prof.
E. R. Barantsevich – Dr. Sci. (Med.), prof.
V. F. Bezhener – Dr. Sci. (Med.), prof.
N. A. Belyakov – Dr. Sci. (Med.), prof.
O. A. Berkovich – Dr. Sci. (Med.), prof.
M. F. Vecherkovskaya – Cand. Sci. (Med.)
A. A. Vitrischak – Cand. Sci. (Med.)
N. I. Vishniakov – Dr. Sci. (Med.), prof.
T. D. Vlasov – Dr. Sci. (Med.), prof.
I. A. Voznyuk – Dr. Sci. (Med.), prof.
T. L. Gindina – Dr. Sci. (Med.)
G. A. Grebnev – Dr. Sci. (Med.), prof.
Yu. V. Gudz – Dr. Sci. (Med.), prof.
V. A. Dobronravov – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. K. Dulaev – Dr. Sci. (Med.), prof.
G. A. Zhuravlyova – Dr. Sci. (Biol.)
M. S. Zainulina – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. A. Zakharenko – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. A. Zubareva – Dr. Sci. (Med.)
A. M. Ivanov – Dr. Sci. (Med.), prof.
M. M. Ilkovich – Dr. Sci. (Med.), prof.
E. R. Isaeva – Dr. Sci. (Med.), prof.
S. A. Karpishchenko – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. S. Kvetsnaya – Dr. Sci. (Med.), prof.
K. S. Klyukovkin – Dr. Sci. (Med.)
A. Yu. Korolkov – Dr. Sci. (Med.)
E. M. Krupitsky – Dr. Sci. (Med.), prof.

A. D. Kulagin – Dr. Sci. (Med.)

A. G. Kucher – Dr. Sci. (Med.), prof.

M. A. Kucher – Dr. Sci. (Med.)

D. A. Lioznov – Dr. Sci. (Med.), prof.

E. V. Lopatina – Dr. Sci. (Biol.)

O. V. Lukina – Dr. Sci. (Med.)

S. V. Matveev – Dr. Sci. (Med.), prof.

I. S. Moiseev – Dr. Sci. (Med.)

N. G. Neznanov – Dr. Sci. (Med.), prof.

N. N. Petrishchev – Dr. Sci. (Med.), prof.

N. V. Petukhova – Cand. Sci. (Biol.)

A. A. Potapchuk – Dr. Sci. (Med.), prof.

S. N. Pchelina – Dr. Sci. (Biol.)

A. S. Pushkin – Dr. Sci. (Biol.)

O. N. Reznik – Dr. Sci. (Med.).

M. G. Rybakova – Dr. Sci. (Med.), prof.

M. A. Ryabova – Dr. Sci. (Med.), prof.

M. G. Semjonov – Dr. Sci. (Med.), prof.

A. S. Simakhodcsiy – Dr. Sci. (Med.), prof.

T. A. Skoromets – Dr. Sci. (Med.), prof.

A. Yu. Sokolov – Dr. Sci. (Med.)

S. L. Solovieva – Dr. Sci. (Psych.), prof.

A. A. Spasov – Dr. Sci. (Med.), prof.

A. A. Speranskaya – Dr. Sci. (Med.), prof.

I. M. Sukhanov – Dr. Sci. (Med.)

V. V. Tetz – Dr. Sci. (Med.), prof.

A. V. Tishkov – Cand. Sci. (Phys.-Math.)

V. V. Tomson – Dr. Sci. (Med.), prof.

A. A. Totolian – Dr. Sci. (Med.), prof., Academician

V. I. Trofimov – Dr. Sci. (Med.), prof.

A. Yu. Ullitin – Dr. Sci. (Med.)

Yu. S. Khalimov – Dr. Sci. (Med.), prof.

A. I. Kholiavin – Dr. Sci. (Med.)

A. N. Tsed – Dr. Sci. (Med.)

V. U. Cherebillo – Dr. Sci. (Med.), prof.

K. V. Shelekhova – Dr. Sci. (Med.)

E. V. Shliakhto – Dr. Sci. (Med.), prof., Academician

N. V. Shuleshova – Dr. Sci. (Med.), prof.

O. Yu. Shchelkova – Dr. Sci. (Psych.), prof.

V. L. Emanuel – Dr. Sci. (Med.), prof.

A. I. Yarjomenko – Dr. Sci. (Med.), prof.

EDITORIAL COUNCIL

E. K. Ailamazyan – Dr. Sci. (Med.), prof., Academician
(Saint Petersburg, Russia)
S. Kh. Al-Shukri – Dr. Sci. (Med.), prof.
(Saint Petersburg, Russia)
A. M. Dygai – Dr. Sci. (Med.), prof., Academician
(Tomsk, Russia)
S. B. Seredenin – Dr. Sci. (Med.), prof., Academician
(Moscow, Russia)
A. A. Skoromets – Dr. Sci. (Med.), prof., Academician
(Saint Petersburg, Russia)
M. M. Soloujov – Dr. Sci. (Med.), prof.
(Saint Petersburg, Russia)

I. S. Freidlin – Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member,
Russian Academy of Sciences (Saint Petersburg, Russia)
N. A. Yaitsky – Dr. Sci. (Med.), prof., Academician,
(Saint Petersburg, Russia)
G. G. Lezhava – prof. (Tbilisi)
Jan M. van Ree (Netherlands)
F. De Rosa (Italy)
George E. Woody (USA)
James A. Hoxie (USA)
Ian Frank (USA)

In accordance with the resolution of the Supreme Attestation Commission (SAC) of the Ministry of Education and Science the journal «The Scientific Notes of Pavlov University» is included in the list of the leading reviewed scientific journals issued in the Russian Federation and is recommended for publication of the main results of dissertation researches for scientific degree of a Candidate of Science and of a Doctor of Science.

СОДЕРЖАНИЕ

Исторические даты

Журавлëв А. А.

ПЕРВЫЙ ВЫПУСК ЖЕНСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА (К 120-ЛЕТИЮ СОБЫТИЯ)10

Организация здравоохранения

Цебровская Е. А., Теплов В. М., Клюковкин К. С., Прасол Д. М., Багненко С. Ф.

ВОЗМОЖНОСТИ ИМИТАЦИОННОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

В ПРАКТИКЕ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ17

Щелкова О. Ю., Яковлева М. В., Усманова Е. Б., Еремян З. А., Сушенцов Е. А., Цыренов Д. Д.

О РАЗРАБОТКЕ НОВЫХ ОПРОСНИКОВ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ24

Оригинальные работы

Суханов И. М., Драволина О. А., Белозерцева И. В., Сухотина И. А.

ВЛИЯНИЕ БЛОКАДЫ ГЛУТАМАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ NMDA-ПОДТИПА

В НЕОНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД НА ПОВЕДЕНИЕ ВЗРОСЛЫХ САМЦОВ КРЫС31

Пасатецкая Н. А., Климшин С. И., Васильева Т. Д., Лопатина Е. В.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ МЕЛАТОНИНА ПРИ ОКСИДАТИВНОМ СТРЕССЕ

В ЭМБРИОНАЛЬНЫЙ ПЕРИОД РАЗВИТИЯ40

Заботина А. М., Журавлев А. С., Грунина М. Н., Насырова Р. Ф., Волкова Е. В., Тюрин А. А.,

Лиманкин О. В., Отмахов А. П., Крупицкий Е. М., Незнанов Н. Г., Тараксина А. Е.

ЭКСПРЕССИЯ РЕЦЕПТОРА ДОФАМИНА DRD1 (mРНК, БЕЛОК) В ЛИМФОЦИТАХ

ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И ПРОГНОЗ АНТИСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ46

Соколов А. Ю., Любашина О. А.

ВЕНТРАЛЬНОЕ ЗАДНЕМЕДИАЛЬНОЕ ЯДРО ТАЛАМУСА

КАК НЕЙРОАНАТОМИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ АНТИЦЕФАЛГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ И МЕТАМИЗОЛА55

Чекалов А. М., Попова М. О., Цыганков И. В., Рогачева Ю. А., Волков Н. П., Лепик К. В., Демченкова М. В.,

Шнейдер Т. В., Копейкина Ю. В., Медведева Н. В., Зюзгин И. С., Павлюченко Е. С., Леванов А. Н.,

Мясников А. А., Карагина Е. В., Михайлова Н. Б., Байков В. В., Кулагин А. Д.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ

ВИЧ-АССОЦИИРОВАННОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА65

Кутукова С. И., Беляк Н. П., Иваськова Ю. В., Разумова А. Я., Пахомова Н. В., Фролов Н. А.

СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ В ТЕЧЕНИИ АДЕНОГЕННОГО РАКА СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ74

Фролова А. С., Волкова А. Г., Паина О. В., Кожокарь П. В., Екушов К. А., Рахманова Ж. З., Цветкова Л. А.,

Добровольская Е. Д., Смирнов Б. И., Кулагин Е. А., Быкова Т. А., Семенова Е. В., Зубаровская Л. С.

ЛЕГОЧНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК81

Ионин В. А., Барашкова Е. И., Ананьев А. М., Павлова В. А., Заславская Е. Л., Баранова Е. И.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ

БИОМАРКЕРОВ ФИБРОЗА И ВОСПАЛЕНИЯ91

Корнев В. И., Старцева О. Н., Плешков А. С., Никифоров М. В.

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ

ВРОЖДЕННОГО БУЛЛЕЗНОГО ЭПИДЕРМОЛИЗА101

Байкова А. В., Бедров А. Я., Моисеев А. А., Байков В. В.

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СТЕНКИ

БРЮШНОЙ АОРТЫ У БОЛЬНЫХ С АНЕВРИЗМАТИЧЕСКИМ И ОККЛЮЗИОННО-

СТЕНОТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ АОРТО-ПОДВЗДОШНОГО СЕГМЕНТА106

Ситкина Е. Л., Антонова Т. В., Иванова Р. А., Лиознов Д. А.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМОФИЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ ТИПА ь

С ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ВОЗРАСТА118

Правила для авторов.....125

CONTENTS

Historical Calendar

Zhuravlyov A. A.

FIRST STUDENTS GRADUATED FROM THE WOMEN'S MEDICAL INSTITUTE (TO THE 120 TH ANNIVERSARY OF THE EVENT)	10
--	----

Healthcare organization

Tsebrovskaya E. A., Teplov V. M., Klyukovkin K. S., Prasol D. M., Baginenko S. F.

POSSIBILITIES OF SIMULATION MODELING IN THE PRACTICE OF THE HEALTHCARE SYSTEM	17
--	----

Shchelkova O. Yu., Iakovleva M. V., Usmanova E. B., Yeremyan Z. A., Sushentsov E. A., Tsyrenov D. D.

ON THE DEVELOPMENT OF NEW CANCER QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRES	24
---	----

Original papers

Sukhanov I. M., Dravolina O. A., Belozertseva I. V., Sukhotina I. A.

EFFECTS OF NEONATAL NMDA-SUBTYPE GLUTAMATE RECEPTOR BLOCKADE ON BEHAVIOR OF ADULT MALE RATS	31
--	----

Pasatetckaia N. A., Klimshin S. I., Vasilyeva T. D., Lopatina E. V.

THE PHYSIOLOGICAL ROLE OF MELATONIN IN OXIDATIVE STRESS DURING THE EMBRYONIC PERIOD OF DEVELOPMENT	40
---	----

Zabotina A. M., Zhuravlev A. S., Grunina M. N., Nasirova R. F., Volkova E. V., Tyurin A. A.,
Limankin O. V., Otmakhov A. P., Krupitsky E. M., Neznanov N. G., Taraskina A. E.

DOPAMINE RECEPTOR DRD1 EXPRESSION (mRNA, PROTEIN LEVEL) IN PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES AND PROGNOSIS OF ANTIPSYCHOTIC THERAPY	46
---	----

Sokolov A. Yu., Lyubashina O. A.

VENTRAL POSTEROMEDIAL NUCLEUS OF THE THALAMUS AS A NEUROANATOMICAL TARGET FOR THE ANTICEPHALALGIC ACTION OF VALPROIC ACID AND METAMIZOLE	55
--	----

Chekalov A. M., Popova M. O., Tsygankov I. V., Rogacheva Yu. A., Volkov N. P., Lepik K. V., Demchenkova M. V.,
Schneider T. V., Kopeikina Yu. V., Medvedeva N. V., Zyuzgin I. S., Pavlyuchenko E. S., Levanov A. N.,
Myasnikov A. A., Kariagina E. V., Mikhailova N. B., Baykov V. V., Kulagin A. D.

EPIDEMIOLOGY AND RESULTS OF THE FIRST LINE THERAPY FOR HIV-RELATED HODGKIN LYMPHOMA	65
--	----

Kutukova S. I., Belyak N. P., Ivaskova Ju. V., Razumova A. Ya., Pakhomova N. V., Frolov N. A.

SYSTEMIC INFLAMMATION IN SALIVARY GLAND CANCER	74
--	----

Frolova A. S., Volkova A. G., Paina O. V., Kozhokar P. V., Ekushov K. A., Rakhmanova Zh. Z., Cvetkova L. A.,
Dobrovolskaya E. D., Smirnov B. I., Kulagin E. A., Bykova T. A., Semenova E. V., Zubarovskaya L. S.

PULMONARY COMPLICATIONS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION	81
---	----

Ionin V. A., Barashkova E. I., Ananyin A. M., Pavlova V. A., Zaslavskaya E. L., Baranova E. I.

MOLECULAR MECHANISMS OF THE DEVELOPMENT OF ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS: PROGNOSTIC ROLE OF BIOMARKERS OF FIBROSIS AND INFLAMMATION	91
--	----

Kornev V. I., Startseva O. N., Pleshkov A. S., Nikiforov M. V.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH VARIOUS FORMS OF CONGENITAL EPIDERMOLYSIS BULLOSA	101
---	-----

Baykova A. V., Bedrov A. Ya., Moiseev A. A., Baykov V. V.

GENDER BASED DIFFERENCES IN HISTOPATHOLOGY OF ABDOMINAL AORTA IN PATIENTS WITH ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM AND AORTOILIAC OCCLUSIVE DISEASE	106
---	-----

Sitkina E. L., Antonova T. V., Ivanova R. A., Lioznov D. A.

CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF HAEMOPHILUS INFLUENZA TYPE b INFECTION WITH CENTRAL NERVOUS SYSTEM INVOLVEMENT IN YOUNG CHILDREN	118
--	-----

Regulations for authors	125
-------------------------------	-----



Исторические даты / Historical Calendar

© СС ① А. А. Журавлёв, 2022
УДК 378.6 : 61 (470.23-2) (091)
DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-10-16

А. А. Журавлёв*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ПЕРВЫЙ ВЫПУСК ЖЕНСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА (к 120-летию события)

Поступила в редакцию 15.04.2022 г.; принята к печати 18.07.2022 г.

Резюме

Рассмотрена история первого набора и первого выпуска Петербургского Женского медицинского института. Рассмотрен сюжет о том, как общественные организации и различные лица помогали женщинам получать высшее медицинское образование. Как отреагировала российская общественность на первый выпуск слушательниц института. На архивных материалах рассмотрена судьба двух выпускниц 1902 г.

Ключевые слова: Женский медицинский институт, слушательницы, А. А. Кадьян, С. Н. Лисовская, А. И. Морозова

Для цитирования: Журавлёв А. А. Первый выпуск Женского медицинского института (к 120-летию события). Учёные записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2022;29(3):10 – 16. DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-10-16.

* Автор для связи: Александр Алексеевич Журавлёв, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: crane_62@mail.ru.

Alexander A. Zhuravlyov*

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

FIRST STUDENTS GRADUATED FROM THE WOMEN'S MEDICAL INSTITUTE (to the 120th anniversary of the event)

Received 15.04.2022; accepted 18.07.2022

Summary

The article describes the history of the first students enrolled and graduated from the St. Petersburg Women's Medical Institute. The article describes how public organizations and various individuals helped women receive higher medical education. How Russian public reacted to the first graduation of students of the Institute. The fate of two graduates of 1902 is presented, based upon archival materials.

Keywords: Women's Medical Institute, students, A. A. Kadyan, S. N. Lisovskaya, A. I. Morozova

For citation: Zhuravlyov A. A. First students graduated from the Women's Medical Institute (to the 120th anniversary of the event). The Scientific Notes of Pavlov University. 2022;29(3):10 – 16. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-10-16.

*Corresponding author: Alexander A. Zhuravlyov, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: crane_62@mail.ru.

В 1895 г. государь император Николай II подписал указ о создании первого в Российской империи высшего медицинского учебного заведения для подготовки женщин-врачей. Желающие поступить в институт обязаны были подавать документы с 15 июня по 1 августа [1, л. 45]. Согласно утвержденным правилам, в институт принимали деву-

шек не моложе 20 и не старше 35 лет. При приеме предпочтение отдавалось выпускницам Рождественских фельдшерских курсов и Петербургских Высших женских курсов (Бестужевских). В 1897 г. на I курс планировалось принять 125 слушательниц, заявлений было подано 264, приняли 188. Из них 75 человек окончили Высшие женские курсы

и Рождественскую школу лекарских помощниц с 4-летним курсом обучения. Средний возраст поступивших составил 23 года.

Следует отметить, что потребность во врачах в земствах была настолько велика, что органы общественного самоуправления Российской империи стремились направлять в институт женщин на учебу с последующим возвращением и трудоустройством. Общественные органы выделяли средства для проживания и обучения в столице для жительниц земств. Одним из первых, кто воспользовался этим, была Таврическая губернская земская управа. 3 сентября 1897 г. земская управа направила в адрес института 400 рублей для «двух стипендиаток Таврического губернского земства Е. Николаевой и М. Стародубцевой» [2, л. 1]. Земские общества стремились решить задачу обеспечить свой регион квалифицированными кадрами. Так, Черниговское земство стремилось заключить договор со слушательницами из губернии. Земством была направлена директору института копия решения Черниговского земства. «Сочувствуя женскому медицинскому образованию, предлагает ассигновать на этот предмет 500 рублей, но, чтобы это соответствовало удовлетворению местным нуждам, считает необходимым взять обязательство с одной или нескольких уроженок Черниговской губернии (учащихся в медицинском институте) отслужить Черниговскому земству в продолжении не менее 4 лет» [3, л. 8 – 9]. Подобная практика сохранялась в дальнейшем до революционных потрясений 1917 г.

Созданный на частные пожертвования институт столкнулся с целым рядом проблем. Главной среди них оказалась финансовая. На заседании Правления института 10 октября 1898 г. директор информировал членов Правления, что институт ожидает дефицит бюджета. Он отметил, что «подобный дефицит возможен при условии, что к 1902 г. в институте будут обучаться 750 слушательниц „что легко может не оказаться“» [4, л. 41об.]. Если в 1898/1899 учебном году дефицит составил 3000 рублей, то к 1901/1902 учебному году – 25 000 рублей. Директор института профессор В. К. фон Анреп обратил внимание и на зарплату профессорско-преподавательского состава. Он заявил: «Требуется хоть сколько-нибудь увеличение содержания профессоров и преподавателей института, так как получаемое ими ныне содержание настолько мало, что не имеет себе примера ни в одном высшем учебном заведении. Оно не превышает в среднем 1.100 рублей в год» [4, л. 5об.]. Финансовая проблема могла быть разрешена несколькими способами. Директор института профессор В. К. фон Анреп предложил свой вариант. «Увеличение платы за слушание лекций и увеличение приема. Увеличить прием до 300 – 350 человек было бы вполне возможно при относительно не больших затратах. Необходимо построить особое здание для лаборатории химических, фармацев-

тических и гигиенической на что потребуется не менее 250.000 рублей, и кроме того построить более обширные аудитории, на что потребовалось бы 100.000 рублей. Таким образом, на 350.000 рублей создался бы как бы второй институт, который бы не только не потребовал бы особых расходов на свое содержание, но и окупал бы себя и существенно улучшил бы бюджет существующего» [4, л. 5об.]. Этот вариант не удалось осуществить, так как вскоре В. К. фон Анреп был снят с поста директора института. К тому же это могло сказаться негативно на имидже нового столичного учебного заведения.

Городская дума приняла решение о сотрудничестве с Женским медицинским институтом. Город предоставил Петропавловскую больницу для целей клинического образования слушательниц. В данном случае был повторен опыт Императорской Военно-медицинской академии, когда клинические базы находились рядом с учебным корпусом. Таким образом, слушательницы не тратили время и средства на передвижение по городу, как в остальных медицинских факультетах российских университетов. В 1899 г. было издано распоряжение «О приспособлении Петропавловской больницы в целях клинического преподавания слушательницам института отдельных специальных предметов и о разрешении институту ныне же приступить к устройству в больнице отделений для клинических занятий» [5, л. 2]. Директор института профессор Д. О. Отт в 1902 г. предпринял попытку подчинить больницу интересам института. Семь профессоров написали служебные записки, в которых были изложены сложности работы в клиниках Петропавловской больницы, но попытка подчинения городской больницы не увенчалась успехом.

Через пять лет состоялся первый выпуск Петербургского Женского медицинского института. В 1902 г. слушательницы института были допущены к испытаниям в Государственной квалификационной комиссии на звание врача. Испытаниям были подвергнуты 113 слушательниц V курса. Экзамены проводились в хирургической клинике профессором А. А. Кадьяном. Им были выставлены оценки: 86 – «весьма удовлетворительно» и 27 – «удовлетворительно» [6, л. 27]. Клиника болезней уха, горла, носа профессора Б. В. Верховского: 67 – «весьма удовлетворительно», 45 – «удовлетворительно», и одна слушательница не явилась [6, л. 28]. Клиника офтальмологии и глазная профессора Н. И. Андогского: 66 – «весьма удовлетворительно», 45 – «удовлетворительно», 1 – «неудовлетворительно», и одна выпускница не явилась [6, л. 22]. Клиника акушерства профессора Д. О. Отта: 76 – «весьма удовлетворительно», 35 – «удовлетворительно», 1 – «неудовлетворительно», и одна не явилась [6, л. 23]. Таким образом, сдали выпускные экзамены за курс Женского медицинского института 111 выпускниц. Первый торжественный акт, посвященный первому выпуску слушательниц Санкт-

Петербургского Женского медицинского института, состоялся 24 ноября 1902 г. в 14.00 часов [7, л. 124]. В дальнейшем это станет традиционным Актовым днем Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова.

Согласно существующей традиции, администрация института направила телеграммы в адрес императора, министра народного просвещения, а также в иные государственные и общественные организации с информацией о намеченном торжестве. Так, в телеграмме, отправленной Д. А. Милитину, бывшему военному министру, сообщалось: «С чувством живейшей благодарности вспоминая сделанное Вами, для высшего женского медицинского образования в России. Совет Женского медицинского института в торжественный день первого своего выпуска считает святым долгом выразить Вам свое глубокоеуважение и признательность» [8, л. 49]. С сентября 1902 г. в институте стали поступать телеграммы с поздравлениями. Одними из первых поздравили выпускниц А. Л. и Л. А. Шанявские, благотворители, внесшие крупные суммы в создание института. В телеграмме было сказано: «Поздравляем институт с торжеством первого выпуска. Радуемся совершенным делом, созданный дружной помощью со всех концов России. Вспоминали горячий призыв этой помощи со стороны прежних выпускников женщин-врачей, просим в память их трудов устроить в институте строительство акушерской клиники и палату с наименованием „Палата женщин врачей особенно послуживших делу устройства Женского медицинского института“ для чего препровождаем 5.000 рублей Московского отделения. Молодому же поколению выпускных врачей сердечные пожелания успехов на доблестном поприще, радовать свой институт, не забывать и продолжать усовершенствоваться, встав в ряды уже радеющих работников и работниц на пользу его» [8, л. 5]. Не отставала и медицинская общественность. В поздравительной телеграмме профессор И. М. Сеченов написал: «Поздравляем институт с блестящим выпуском и желаем всяких благ виновникам торжества» [8, л. 3]. Были направлены поздравления от женщин-врачей: «Московские женщины врачи приветствуют первый выпуск новых товарищей. Выражают пожелания работать об руку с ними на пользу Родины» [8, л. 9].

Позволим отметить, что создание первого Женского медицинского института было делом всего населения страны, на это отреагировали представители студенчества. Студенты I и II курсов старейшего в Российской империи Московского университета, медицинского факультета, направили поздравление в адрес института: «Вместе со всей культурной Россией приветствуем Вас товарищи женщины, в знаменательный день празднования Вами окончания курса медицинских наук. Вами

окончен курс медицинских наук. Всею душою присоединяемся к Вашему торжеству, на которое должно отзваться все передовое русское общество, переживающее ныне, вместе со вступлением Вашим в его ряды важную фазу своего развития. Факт успешного окончания 111 женщинами возобновленной высшей медицинской школы в России займет одну из самых светлых и отрадных страниц, как в истории русской женщины, так и вообще русской интелигенции. В этом факте русское общество, благодаря энергии которого и возродила медицинский институт, почертнит новые силы для дальнейшей работы, проникнется сознанием всей важности общественной солидарности и самодеятельности, которые только и может обусловить его прогресс. Мы тем более с радостью приветствуем Вас, что Ваше торжество создает новую эпоху во взгляде почти всего нашего общества на русскую женщину, на ее правоспособность и роль в жизни» [8, л. 17].

Администрация института получила письмо от женщины-врача А. Боголюбской. Она писала: «Беру на себя смелость просить Вас прочесть, на предстоящем торжественном акте 24 ноября имеющимся быть Женском медицинском институте мою автобиографию. Так как я считаю, себя причастной к истории возобновления прав русских женщин-врачей, чего я достигла, исключительно благодаря неутомимым личным трудом моим в медицинской деятельности, начиная от работы сиделки при больных (имея заграничный диплом в руках) до степени врача. И таким образом, в награду за труд свой в борьбе с холерной эпидемией в Томске в 1892 г., я получила право врачебной практики в пределах Томской губернии, а за ним и разрешение держать Государственный экзамен в испытательной комиссии в Казанском университете. Тем открыла путь остальным женщинам ищущим врачебной деятельности. Поэтому мне было бы приятно, а товарищам моим поучительно узнать, кто был виновницей возобновления врачебной деятельности женщин в России» [9, л. 25 – 25об.].

В адрес института была направлена телеграмма от царствующего императора. В ней, в частности, отмечалось: «Императрица и я искренне благодарим Совет Санкт-Петербургского Женского медицинского института за выраженные нам чувства за благословление господ женщин-врачей выступающих ныне на самостоятельный человеколюбивый подвиг, усердно и честно работать на пользу страждущих. С тем высоким самоотвержением, которое присуще русским женщинам» [8, л. 6]. Пожелание, высказанное государем императором, вскоре было подтверждено. 27 января 1904 г. началась Русско-японская война. На следующий день, 28 января, директор института лейб-акушер профессор Д. О. Отт направил письмо в адрес председателя Главного управления Российского

общества Красного Креста: «В виду обращения ко мне многих слушательниц Женского медицинского института, как старших, так и младших курсов. А также некоторых женщин-врачей с просьбой о содействии к принятию их услуг на театре военных действий, покорнейше прошу Ваше высокопревосходительство не отказать в случае, если бы услуги названной категории лиц потребовались главному управлению Красного Креста» [10, л. 33]. Так отреагировали выпускницы и слушательницы Женского медицинского института, когда Родине необходимы были их профессиональные умения и навыки.

Любое учебное заведение славится не только преподавателями, но и выпускниками. Из первого выпуска несколько женщин-врачей связали свою профессиональную деятельность с Петропавловской больницей и Женским медицинским институтом. Огромную роль в становлении их как ведущих медицинских специалистов сыграл профессор А. А. Кадьян.

В институте, так же как и во всех высших учебных заведениях Российской империи, была традиция издания выпускных альбомов. Возможно, случайно, две выпускницы, о которых пойдет речь, размещены рядом на одном листе выпускного альбома. Среди первых выпускниц была Анна Ивановна Морозова. Она родилась в 1875 г. в Санкт-Петербурге, из семьи потомственных почетных граждан, русская, незамужняя, владела удовлетворительно французским языком, во время летних отпусков выезжала заграницу во Францию и Германию, была совладельцем недвижимого имущества, так как ее отец занимался торговлей [11, л. 19]. По завершении образования в 1903 г. она стала сверхштатным ординатором Петропавловской больницы [11, л. 1]. Начавшаяся Русско-японская война (1904 – 1905) способствовала ее дальнейшему продвижению по службе. Профессор А. А. Кадьян написал заявление на имя Главного врача больницы, отмечая, что младший врач хирургического отделения В. М. Рокицкий призван в армию. На время его отсутствия «сверхштатный ординатор больницы женщина-врач А. И. Морозова вполне может выполнять обязанности младшего врача хирургического отделения» [11, л. 4]. В декабре 1904 г. директор института Д. О. Отт утвердил ее на должность сверхштатного лаборанта при кафедре общей хирургической патологии [11, л. 7].

В 1909 г. профессор А. А. Кадьян просил назначить ее штатным ординатором в Петропавловской больнице, при этом он отмечал, что поставил А. И. Морозовой условие «отказаться от места клинического ассистента, на это она мне дала свое согласие» [11, л. 11]. В этом же году она защитила докторскую диссертацию. Для анализа ее работ была создана комиссия, в состав которой вошли профессора П. М. Альбицкий, А. А. Кадьян и Г. Ф. Цейдлер. 23 мая 1909 г. Комиссия сообщи-

ла свой вывод: «Вопрос о сшивании между собой сосудов различного рода, о пересадке сосудов от одного животного к другому совсем новый, операции этого рода еще не вошли в хирургическую практику, но после таких работ, как труд госпожи Морозовой делается вполне познавательным начать широко применять их на человеке. Работа достойна, быть диссертационной на степень доктора медицины, и предлагается Совету к печати и публичной защите» [12, л. 15, 22]. О том, что интерес к теме диссертации был очень велик, позволяет утверждать решение Совета института: «О назначении дня диспута по защите докторской диссертации А. И. Морозовой – 11 октября в 1 час дня» [13, л. 17]. Следует отметить, что профессора института сделали положительный вывод о ее работе в клинической части. «Операции, производимые автором, могут служить доказательством обладания доктором А. И. Морозовой некоторой хирургической техникой и знакомством с методикой операций последнего времени. Пересадка мочеточников указывает на *выдающиеся* [выделено в тексте. – А. Ж.] хирургические способности автора. Автор хорошо разбирается в клинических явлениях, наблюдаемых у больных, делает вполне верные указания относительно показаний и противопоказаний в оперативных приемах» [12, л. 12].

30 мая 1914 г. она была удостоена звания приват-доцента госпитальной хирургической клиники Женского медицинского института [14, л. 43]. В годы Первой мировой войны она читала лекции на курсах по подготовке сестер милосердия при Женском медицинском институте [15, с. 160 – 170]. Общим собранием врачей больницы, состоявшимся 10 декабря 1917 г., рассматривался вопрос о назначении заведующего хирургическим отделением Петропавловской больницы на место умершего доктора А. А. Кадьяна. Причем коллегия врачей больницы постановила: «Временным заведующим хирургическим отделением, до окончания войны, выбрана А. И. Морозова». В ноябре 1918 г. на госпитальной хирургической клинике исполняли обязанности заведующего приват-доценты С. Н. Лисовская и А. И. Морозова [16, л. 11]. 2 апреля 1918 г. она была утверждена в должности «временно исполняющего обязанности заведующего хирургическим отделением». Врачи больницы Эрисмана 4 апреля 1920 г. на общем собрании постановили: «Обратиться в комиссариат здравоохранения с просьбой утвердить должность второго старшего врача хирургического отделения и со своей стороны рекомендую доктора медицины, приват-доцента при госпитальной хирургической клинике медицинского института Анну Ивановну Морозову, уже в продолжение 3-го года исполняющую обязанности старшего врача этого отделения и просят комиссариат здравоохранения ее в этой должности утвердить» [16, л. 15].

В сложнейший период Гражданской войны А. И. Морозова заботилась о кадровом составе госпитальной хирургической клиники. Всех выпускников Петроградского медицинского института отправляли на театры военных действий, но даже в такое сложное время А. И. Морозова подписала прошение об оставлении при клинике А. Н. Скобаровой. Она указала, что «желательно оставить ее при хирургическом отделении больницы Эрисмана, так как она проявила себя как хороший и деятельный специалист» [17, л. 4об.].

На Факультетском собрании 4 марта 1922 г. было заслушано предложение частного совещания профессоров об учреждении штатной доцентуры по травматологии и клинической десмургии и о представлении на указанную должность приватдоцента А. И. Морозовой. Факультетское собрание постановило «учредить штатную доцентуру по травматологии и клинической десмургии и баллотировать в следующем заседании на указанную должность кандидата профессорской группы приват-доцента А. И. Морозову, причем пока никаких других должностей по данной доцентуре не утверждать» [18, л. 3]. В дальнейшем она возглавила кафедру травматологии. А. И. Морозова опубликовала статьи в «Вестнике хирургии» за 1923 г.: «Осложнения при переломах таза» и «О перекручивании сальника» [19, л. 92]. Большая численность студентов в институте приводила к избыточной нагрузке профессорско-преподавательского состава. В 1924 г. она направила служебную записку, в которой сообщила, что «в год можно пропустить около 300 студентов. Текущая нагрузка кафедры с 15 июня 1924 г. — прошло уже 250 студентов» [20, л. 1].

В начале 1920-х гг. в институте формируется студенческое научное общество (СНО). Среди тех преподавателей института, кто поддержал инициативу студентов, была и А. И. Морозова. В сентябре 1923 г. на заседании СНО состоялось обсуждение вопроса о руководстве профессорским составом студенческих работ. А. И. Морозова, В. А. Шаак, П. Г. Корнев, Ю. Ю. Джанелидзе указали «на безусловную необходимость существования общества и выяснения формы участия профессуры и студентов в его работе» [21, л. 54об.].

Трудности, перенесенные в годы Первой мировой и Гражданской войн, оказались на здоровье А. И. Морозовой. В возрасте 50 лет не стало прекрасного педагога и ученого. В отчете института за 1925 г. указано: «Прекратился в истекшем семестре курс травматологии и десмургии, читавшийся штатным доцентом А. И. Морозовой, за смертью. Правление сочло возможным, без особого ущерба для преподавания, не замещать вакантную должность штатного доцента, объединив преподавание описанного курса с госпитальной хирургической клиникой» [22, л. 42об.].

Ее однокурсница Софья Николаевна Лисовская родилась в 1876 г. в г. Хотине, происходила из дворян Бессарабской губернии. Следует отметить, то на протяжении всей своей жизни в графе происхождение она всегда писала «из дворян» [23]. После завершения обучения в Женском медицинском институте работала экстерном в хирургическом отделении Петропавловской больницы. В 1904 г. заняла должность ординатора той же больницы. В 1909 г. получила место лаборанта госпитальной хирургической клиники Женского медицинского института. В течение 1908—1909 гг. сдала докторские экзамены, в 1911 г. защитила диссертацию по теме «К вопросу о пересадке щитовидной железы», и ей была присвоена степень доктора медицины. С апреля по сентябрь 1910 г. была командирована Министерством народного просвещения заграницу для научного усовершенствования. Подобная практика была распространена для формирования новых научно-педагогических кадров. 23 июня 1916 г. была утверждена министром народного просвещения в звании приват-доцента Женского медицинского института [24, л. 6]. В 1917 г. она была переведена на место старшего ассистента госпитальной хирургической клиники. С ноября 1917 г. по октябрь 1921 г. заведовала госпитальной хирургической клиникой (совместно с приват-доцентами А. И. Морозовой и Соколовой) [25, л. 9].

С. Н. Лисовская, так же как и А. И. Морозова, стремилась оставлять при кафедре наиболее талантливых выпускников. В 1920 г. она подписала прошение М. М. Блуменфельд, дав ей характеристику: «Как работавшую два года в госпитальной хирургической клинике и проявившую при этом солидные знания по хирургии и хорошую оперативную технику» [17, л. 40].

В мае 1923 г. институт представил 19 ученых трудов кандидата на должность штатного доцента по урологии С. Н. Лисовской, а в декабре того же года всех урологических больных перевели из Суворовских бараков в 1-й Степановский [26, л. 1902 г. 365, 381]. В 1923 г. С. Н. Лисовская составила отчет о создании кафедры урологии. В 1902 г. нем она писала: «Начало преподавания урологии в медицинском институте было положено профессором А. А. Кадъяном, который учредил при кафедре госпитальной хирургической клиники урологический кабинет, во главе которого стоял отдельный наведывающий, доктор Юдалевич, избранный на эту должность в Совете института 22 сентября 1912 г. Для обслуживания кабинета из штата клиники были выделены: 1 фельдшерица и одна сиделка. На содержание урологического кабинета в заседании Совета 24 мая 1912 г. было ассигновано по 300 руб. ежегодно. Начиная с 1916 г., профессор А. А. Кадъян стал хлопотать об учреждении самостоятельной доцентуры по урологии, по примеру заграничных и некоторых русских медицинских факультетов, а тем временем поручил

мне, как приват-доценту, читать курс урологии при госпитальной хирургической клинике. С тех пор вопрос об учреждении доцентуры в урологии поднимался много раз, но по различным причинам откладывался, пока в прошлом году не получилось распоряжение Главпрофобра учредить самостоятельную кафедру урологии и сделать этот предмет обязательным. В весеннем семестре 1923 г. мне было поручено чтение этого курса, который до этих пор читался мною, как необязательный, а с осени этого я избрана и утверждена на этой кафедре в качестве самостоятельного преподавателя (доцента)» [21, л. 71]. Она возглавила кафедру урологии, основанную в 1923 г. [19, л. 91]. Профессор С. Н. Лисовская проработала в институте до 1951 г.

Подводя итог, следует отметить, что первый выпуск Женского медицинского института оказал сильное влияние на стремление женщин получать высшее медицинское образование. Они, как и мужчины, готовы были исполнять свои профессиональные обязанности. Таким образом, было доказано, что женщины способны учиться, а в дальнейшем защищать диссертации и вести преподавательскую и научную работу. К тому же в институте были сформированы две традиции: проведение актовых дней и издание выпускных альбомов.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Разная переписка 1897 год // Центральный государственный исторический архив Санкт-Петербурга (в дальнейшем ЦГИА СПб.) Ф. 436. Оп. 1. Д. 14587.
2. Стипендии Таврического губернского земства // ЦГИА СПб. Ф. 436. Оп. 1. Д. 14571.
3. Стипендии Черниговского губернского земства // ЦГИА СПб. Ф. 436. Оп. 1. Д. 14570.
4. Протоколы заседания членов Правления института в 1898 году // ЦГИА СПб. Ф. 436. Оп. 1. Д. 14616.
5. О разной переписке с Женским медицинским институтом в 1899–1904 годах // ЦГИА СПб. Ф. 20. Оп. 1. Д. 368.
6. Списки лиц допущенных к испытаниям в Государственной квалификационной комиссии на звание врача // ЦГИА СПб. Ф. 436. Оп. 4. Д. 1.

7. Разная переписка 1902 год // ЦГИА СПб. Ф. 436. Оп. 1. Д. 14677.
8. Письма и телефонограммы 1902–1903 года. // ЦГИА СПб. Ф. 436. Оп. 1. Д. 14676.
9. Выпускные свидетельства об окончивших курс наук в Женском медицинском институте с 1902 по 1920 года // ЦГИА СПб. Ф. 436. Оп. 1. Д. 14666а.
10. О летней практике слушательниц Женского медицинского института 1904–1910 года // ЦГИА СПб. Ф. 436. Оп. 1. Д. 14697.
11. Об определении женщины-врача Анны Морозовой сверхштатным ординатором больницы 1903–1924 гг. // ЦГИА СПб. Ф. 20. Оп. 1. Д. 549.
12. О службе Анны Ивановны Морозовой // ЦГИА СПб. Ф. 436. Оп. 1. Д. 14558.
13. Журнал заседания Совета женского медицинского института за 1909–1910 // ЦГИА СПб. Ф. 436. Оп. 1. Д. 14848.
14. Научная работа и разбор их // ЦГА СПб. Ф. 3132. Оп. 1. Д. 13.
15. Журавлëв А. А. Женщины в Первой мировой войне. На примере выпускниц и слушательниц Женского медицинского института // Великая война последние годы империи: сб. науч. ст. XX Царскосельской конф. – СПб.: Серебряный век, 2014.
16. Переписка по учебной части 1918 года // ЦГА СПб. Ф. 3132. Оп. 1. Д. 3.
17. Протокол заседания комиссии Женского медицинского института для составления списка окончивших к 15 января 1921 года слушателей намеченных к оставлению в институте для усовершенствования автобиографии и отзывы // ЦГА СПб. Ф. 2770. Оп. 1. Д. 77.
18. Протоколы заседания факультетского собрания Петроградского медицинского института за 1922 год // ЦГА СПб. Ф. 3132. Оп. 1. Д. 45.
19. Штаты кафедр Ленинградского медицинского института // ЦГА СПб. Ф. 3132. Оп. 1. Д. 94.
20. Протоколы предметной комиссии по десмургии и травматологии // ЦГА СПб. Ф. 3132. Оп. 1. Д. 47.
21. Протоколы заседаний предметных комиссий 1922–1925 гг. // ЦГА СПб. Ф. 3132. Оп. 1. Д. 54.
22. Отчеты вузов за 1925 год. // ЦГА СПб. Ф. 2556. Оп. 1. Д. 512.
23. Личное дело профессора С. Н. Лисовской // Архив ПСПБГМУ им. акад. И. П. Павлова.
24. Отчет института за 1916 год // ЦГИА СПб. Ф. 436. Оп. 1. Д. 15007.
25. Письмо-ходатайство в Высшую квалификационную комиссию Наркомздрава РСФСР об утверждение в ученой степени доктора наук профессоров института // ЦГА СПб. Ф. 3132. Оп. 4. Д. 11.
26. Переписка с кафедрами 1923 год // ЦГА СПб. Ф. 3132. Оп. 1. Д. 92.

REFERENCES

1. Miscellaneous correspondence 1897 // Central State Historical Archive of Saint Petersburg. F. 436. Op. 1. D. 14587. (In Russ.).
2. Scholarships of the Tauride Provincial zemstvo // Central State Historical Archive of Saint Petersburg. F. 436. Op. 1. D. 14571. (In Russ.).
3. Scholarships of the Chernigov provincial zemstvo // Central State Historical Archive of Saint Petersburg. F. 436. Op. 1. D. 14570. (In Russ.).
4. Minutes of the meeting of the members of the Board of the Institute 1898 // Central State Historical Archive of Saint Petersburg. F. 436. Op. 1. D. 14616. (In Russ.).

5. About miscellaneous correspondence with the Women's Medical Institute in 1899–1904 // Central State Historical Archive of Saint Petersburg. F. 20. Op. 1. D. 368. (In Russ.).
6. List of persons admitted to tests at the State Qualification Commission for the title of doctor // Central State Historical Archive of Saint Petersburg. F. 436. Op. 4. D. 1. (In Russ.).
7. Miscellaneous correspondence 1902 // Central State Historical Archive of Saint Petersburg. F. 436. Op. 1. D. 14677. (In Russ.).
8. Letters and telephone messages 1902–1903 // Central State Historical Archive of Saint Petersburg. F. 436. Op. 1. D. 14676. (In Russ.).
9. Graduation certificates of those who completed the course of sciences at the Women's Medical Institute from 1902 to 1920 // Central State Historical Archive of Saint Petersburg. F. 436. Op. 1. D. 14666a. (In Russ.).
10. About the summer practice of students of the Women's Medical Institute in 1904–1910 // Central State Historical Archive of Saint Petersburg. F. 436. Op. 1. D. 14697. (In Russ.).
11. On the appointment of a female doctor Anna Morozova as a supernumerary intern of the hospital in 1903–1924 // Central State Historical Archive of Saint Petersburg. F. 20. Op. 1. D. 549. (In Russ.).
12. About the service of Anna Ivanovna Morozova // Central State Historical Archive of Saint Petersburg. F. 436. Op. 1. D. 14558. (In Russ.).
13. Journal of the meeting of the Council of the Women's Medical Institute for 1909–1910 // Central State Historical Archive of Saint Petersburg. F. 436. Op. 1. D. 14848. (In Russ.).
14. Scientific work and analysis of them // Central State Archive of St. Petersburg. F. 3132. Op. 1. D. 13. (In Russ.).
15. Zhuravlyov A. A. Zhnshchiny v Pervoj mirovoj vojne. Na primere vypusknic i slushatelnic Zhenskogo medicinskogo instituta // Velikaya vojna poslednie gody imperii. Sbornik nauchnyh statej 20 Carskoselejskoj konferencii. SPb., Serebryanyj vek, 2014. (In Russ.).
16. Correspondence on the educational part of 1918 // Central State Archive of St. Petersburg. F. 3132. Op. 1. D. 3. (In Russ.).
17. Minutes of the meeting of the commission of the Women's Medical Institute to compile a list of students who graduated by January 15, 1921 and are scheduled to remain at the institute to improve their autobiography and reviews // Central State Archive of St. Petersburg. F. 2770. Op. 1. D. 77. (In Russ.).
18. Minutes of the Petrograd Medical Institute's faculty meeting // Central State Archive of St. Petersburg. F. 3132. Op. 1. D. 45. (In Russ.).
19. Lists of Leningrad Medical Institute departments // Central State Archive of St. Petersburg. F. 3132. Op. 1. D. 94. (In Russ.).
20. Protocols of the subject commission on desmurgy and traumatology // Central State Archive of St. Petersburg. F. 3132. Op. 1. D. 47. (In Russ.).
21. Minutes of the meetings of subject commissions 1922–1925 // Central State Archive of St. Petersburg. F. 3132. Op. 1. D. 54. (In Russ.).
22. Reports of universities for 1925 // Central State Archive of St. Petersburg. F. 2556. Op. 1. D. 512. (In Russ.).
23. Personal file of Professor S. N. Lisovskaya // Archive of the I. P. Pavlov. St. Petersburg State Medical University. (In Russ.).
24. Report of the institute for 1916 // Central State Historical Archive of Saint Petersburg. F. 436. Op. 1. D. 15007. (In Russ.).
25. Petition to the Higher Qualification Commission of the People's Commissariat of Health of the RSFSR for the approval of professors of the Institute in the academic degree of Doctor of Science // Central State Archive of St. Petersburg. F. 3132. Op. 4. D. 11. (In Russ.).
26. Correspondence with departments 1923 // Central State Archive of St. Petersburg. F. 3132. Op. 1. D. 92. (In Russ.).

Информация об авторе

Журавлëв Александр Алексеевич, кандидат исторических наук, доцент кафедры истории Отечества, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2460-4621.

Information about author

Zhuravlyov Alexander A., Cand. of Sci. (Hist.), Assistant Professor of the Department of History, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2460-4621.



Организация здравоохранения / Health care organization

© CC ① Коллектив авторов, 2022

УДК 614.2 : 61.001.57

DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-17-23

Е. А. Цебровская*, В. М. Теплов, К. С. Клюковкин, Д. М. Прасол, С. Ф. Багненко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ВОЗМОЖНОСТИ ИМИТАЦИОННОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ В ПРАКТИКЕ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Поступила в редакцию 06.06.2022 г.; принята к печати 18.07.2022 г.

Резюме

Введение. Представлен опыт пятилетнего использования имитационного моделирования для оптимизации работы в сфере организации здравоохранения. Рассмотрены работы на примере организации процесса трехуровневой системы организации оказания скорой медицинской помощи в регионах, а также представлены примеры практического применения компьютерного моделирования для усовершенствования работы стационарного отделения скорой медицинской помощи.

Цель – изучить различные методы и подходы к реализации имитационного моделирования, применяемые на практике в системе здравоохранения. Рассмотреть возможности имитационного моделирования на платформе «FlexsimHC».

Методы и материалы. Проведен анализ методов и программного обеспечения, применяемого для создания имитационной модели в сфере здравоохранения. Рассмотрены основные возможности использования процессного моделирования на платформе «FlexsimHC» на примере проектирования работы внутри стационара и вне его.

Результаты. После проведения ряда экспериментов в виртуальном пространстве полученные данные были применены на практике. На примере выполненного проекта имитационной модели региона был предложен реальный путь оптимизации оказаний экстренной медицинской помощи в регионе. Также проведены эксперименты на моделях стационарного отделения скорой медицинской помощи, по результатам которых выявлены пути оптимизации рабочего процесса, направленного на снижение длительности нахождения внутри отделения, на адекватное распределение потоков пациентов, позволяющее своевременно провести все необходимые лечебно-диагностические мероприятия без дополнительной нагрузки на медицинский персонал.

Заключение. Имитационное моделирование – ключ для решения логических проблем современного планирования, позволяющий снизить риски ошибок логистики в реальном времени.

Ключевые слова: имитационное моделирование, бизнес-процесс, стационарное отделение скорой медицинской помощи, организация здравоохранения

Для цитирования: Цебровская Е. А., Теплов В. М., Клюковкин К. С., Прасол Д. М., Багненко С. Ф. Возможности имитационного моделирования в практике системы здравоохранения. Учёные записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2022;29(3):17 – 23. DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-17-23.

* Автор для связи: Екатерина Андреевна Цебровская, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: tserina@bk.ru.

**Ekaterina A. Tsebrovskaya*, Vadim M. Teplov, Konstantin S. Klyukovkin, Denis M. Prasol,
Sergei F. Bagnenko**

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

POSSIBILITIES OF SIMULATION MODELING IN THE PRACTICE OF THE HEALTHCARE SYSTEM

Received 06.06.2022; accepted 18.07.2022

Summary

Introduction. This article presents the experience of five years of using simulation modeling to optimize work in the field of healthcare organization. Works are considered on the example of organizing the process of a three-level system for orga-

nizing emergency medical care in the regions, and examples of the practical application of computer modeling to improve the work of an inpatient emergency department are presented.

The objective was to study various methods and approaches to the implementation of simulation modeling used in practice in the healthcare system. Consider the possibilities of simulation modeling on the FlexsimHC platform.

Methods and materials. The analysis of methods and software used to create a simulation model in the healthcare sector was carried out. The main possibilities of using process modeling on the FlexsimHC platform were considered on the example of designing work inside and outside the hospital.

Results. After a series of experiments in the virtual space, the data obtained were put into practice. On the example of the completed project of the simulation model of the region, a real way to optimize the emergency medical care in the region was proposed. Experiments were also carried out on models of an inpatient emergency department, the results of which revealed ways to optimize the workflow aimed at reducing the duration of stay inside the department, at an adequate distribution of patient flows, allowing timely implementation of all necessary medical and diagnostic measures without additional burden on medical personnel.

Conclusion. Simulation modeling is the key to solving the logical problems of modern planning, allowing to reduce the risks of logistics errors in real time.

Keywords: simulation modeling, business process, inpatient emergency department, healthcare organization

For citation: Tsebrovskaya E. A., Teplov V. M., Klyukovkin K. S., Prasol D. M., Bagnenko S. F. Possibilities of simulation modeling in the practice of the healthcare system. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2022;29(3):17–23. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-17-23.

* **Corresponding author:** Ekaterina A. Tsebrovskaya, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: tserina@bk.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Предпосылками к появлению имитационного моделирования были, в первую очередь, экономические аспекты рыночной системы. Применение различных программ для создания имитационной модели позволило автоматизировать решение сложных математических задач, сократить время анализа полученных результатов, а также снизить риски экономических потерь. По мере внедрения компьютеров в повседневную деятельность для создания моделей были разработаны программные обеспечения, позволяющие прорабатывать и визуализировать логические цепочки процессного моделирования [1]. Такой подход позволяет использовать данную методику в промышленной, торгово-экономической и медицинской сферах работы человека, что открывает возможности использования принципов системы массового обслуживания, прорабатывать бизнес-процесс и прогнозировать возможные результаты во время проведения экспериментов на модели.

Целью работы было исследовать возможности применения имитационного моделирования для планирования работы как внутри стационара, так и вне его.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Рынок программного обеспечения, позволяющий осуществлять имитационное моделирование, на сегодняшний день довольно разнообразен. Каждая из отдельных программ направлена на решение определенных задач [2]. Существуют программы для создания модели с помощью универсальных языков программирования, таких как C++, Delphi, Pascal. В данном случае программы направлены на изучение системной динамики, задача которой состоит в проведении расчета уравнений со связанными входными с выходными величинами. Для создания модели с применением специализи-

рованных языков моделирования применяются такие продукты, как «GPSS», «AnyLogic», позволяющие изучать динамические системы, отображающие взаимодействие элементов модели во времени и пространстве. Следующие группы программ представлены в виде включения средств имитационного моделирования в обычные математические компьютерные системы. Это системы «Simulink», «Matlab», «Mathcad» и «Mathematica». Это программы, предназначенные для выполнения разнообразных математических и технических расчетов с помощью формул, чисел, графиков и текстов.

Все эти программы требуют дополнительного образования, однако для программирования обычными пользователями есть компьютерные программы для построения моделей при помощи специализированных компьютерных сред. Это программные обеспечения «Arena», «AnyLogic», «GPSS World», «VisSim», «FlexSim». Преимуществами данных программ являются отсутствие необходимости программирования в виде последовательности команд, а также наличие большой библиотеки графических модулей. Последнее облегчает восприятие как самого процесса моделирования, так и обработку результатов экспериментов обычными пользователями.

Мы использовали в работе программный продукт «FlexSimHC», разработанный для моделирования в медицинской сфере, включающий в себя обширную графическую библиотеку [3]. Данная программа позволяет анализировать все компоненты маршрутизации пациентов и оценивать их влияние на систему здравоохранения в виртуальной среде, а также переносить готовые решения в реальный мир. 3D-визуализация «FlexSimHC» с использованием новейшей графики OpenGL позволяет визуально оценить работу модели в реальном времени, выявить и изучить интересующие проблемы, а также найти оптимальное решение



Рис. 1. Имитационная модель трехуровневой системы оказания экстренной медицинской помощи на примере Чеченской Республики

Fig. 1. Simulation model of a three-level system of emergency medical care on the example of the Chechen Republic

для увеличения эффективного рабочего процесса. Все эти направления и программные обеспечения используются в различных сферах планирования работы человека, выбор программы ограничивается поставленными перед моделированием задачами.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В программе, в которой были поэтапно созданы модель маршрутизации пациентов в регионе и модель отделения скорой медицинской помощи, проведены эксперименты, направленные на изучение возможности самой программы, выявление проблем в логистике передвижения пациентов, а также найдены возможные пути для их решения [4].

При создании виртуальной модели первым делом было необходимо определиться с границами модели, которые в последующем определяют объект для изучения в виртуальном редакторе. В случае создания модели оптимизации работы трехуровневой системы организации оказания медицинской помощи объектом стал субъект Российской Федерации. Для этого в программу заносилась подготовленная карта региона, на которой размещались интересующие компоненты, в нашем случае – это стационары, подстанции скорой медицинской помощи и машины скорой медицинской помощи. Все стационары на модели были представлены условной единицей абстракции, которая представляла собой точку на области карты самого региона, как это показано на приме-

ре имитационной модели трехуровневой системы оказания экстренной медицинской помощи на примере Чеченской Республики (рис. 1) [5]. После подготовки модели в нее были занесены исходные данные, полученные при анализе сведений о медицинских организациях и их деятельности, согласно представленным формам Федерального статистического наблюдения № 14 «Сведения о деятельности подразделений медицинской организации, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях» и № 30 «Сведения о медицинской организации» за исследуемый период. На основе последних была создана карта данных, формируемых для изучения региона. Совместно с руководством здравоохранения субъекта определялись границы медицинских округов, были выделены шесть медицинских округов, в каждом из которых были определены стационары I, II и III уровней, исходя из географических особенностей, транспортной доступности, плотности населения, других факторов. Основным параметром для модели было время, за которое обеспечивались госпитализации пациентов в стационар, где возможно оказание медицинской помощи в исчерпывающем объеме. В результате многократного запуска модели была сформирована адекватная модель.

В данном случае рассматривалась возможность оптимизации, направленная на снижение числа госпитализированных в стационары I уровня. По результатам работы перераспределение потоков пациентов позволило обеспечить в модели госпитализацию всех экстренных пациентов в

Число поступлений в стационары различных уровней Чеченской Республики в имитационной модели

The number of admissions to hospitals of various levels of the Chechen Republic in the simulation model

Уровень оказания медицинской помощи	Число стационаров	Число пациентов, поступивших в течение года		Число экстренных поступлений в сутки			уровень значимости
		до	после	до	после		
III	1	5225	6878	(14,3±1,3)	(18,8±1,8)	p<0,05	
II	6	33069	31893	(92,1±2,8)	(87,3±2,3)	p>0,05	
I	9	3850	3373	(10,5±2,1)	(8±1)	p>0,05	

стационары, где им могла быть обеспечена медицинская помощь в исчерпывающем объеме без последующих перегоспитализаций.

Это привело к снижению числа госпитализаций в стационары I уровня и достоверному увеличению медицинской эвакуации сразу в головное лечебное учреждение региона – Республиканскую клиническую больницу им. Эпендиева – с (14,3±1,3) до (18,8±1,8) экстренного обращения в сутки (таблица).

Эксперименты подобного масштаба в реальности провести не представляется возможным, а математические расчеты не всегда справляются со всеми неизвестными данными, которые могут повлиять на результат интересующего вопроса. По нашему мнению, единственno верным решением проблемы планирования того или иного вида медицинской помощи является использование имитационного моделирования. В результате его применения на примере субъекта можно понять общую картину маршрутизации, изъяны действующих подходов, а также возможные пути решений для оптимизации рабочего процесса.

Следующим практическим применением имитационного моделирования стала оптимизация работы внутри отделения на примере процессного моделирования работы стационарного отделения скорой медицинской помощи (СМП). Объектом изучения в данном случае было стационарное отделение скорой медицинской помощи, реально функционирующее на базе НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ им. И. П. Павлова. На основании ретроспективного анализа работы отделения была разработана концептуальная модель отделения и подготовлены исходные данные о входящем потоке пациентов, принципах формирования очереди, вероятности пути следования пациентов внутри отделения, а также выявлены условия для дальнейшего перемещения на различных этапах диагностики [6]. Были созданы графические диаграммы и определены наиболее вероятные сценарии развития событий. После подготовительного этапа на платформе программного обеспечения «FlexSimHC» была создана виртуальная модель отделения (рис. 2), включающая в себя функционально значимые элементы, штатное расписание, а также ожидаемый поток пациентов согласно данным выгрузки из медицинской информационной системы за реальный календарный

год. Выполнен запуск модели, проведена оценка ее адекватности на основе сравнения полученных данных с отчетом за прошедший год.

В последующем с моделью были проведены эксперименты, направленные на определение возможности работы отделения: оценена пропускная способность отделения, рассмотрена возможность работы в условиях массового поступления пациентов в течение часа, определены оптимальные значения потока поступающих пациентов при данном штатном расписании.

Согласно нашим данным, в режиме повседневной деятельности стационарное отделение скорой медицинской помощи университетской клиники ежедневно принимало 25–30 пациентов по экстренным показаниям. При ретроспективном анализе поступающих потоков пациентов можно разделить по тяжести состояния в следующем процентном соотношении: 10 % пациентов реанимационного профиля, 70 % пациентов средней степени тяжести и 20 % пациентов легкой степени тяжести. Само отделение представлено тремя основными функциональными зонами: красной, желтой и зеленой, что обозначено соответствующим цветом на схеме (рис. 2). Штатное расписание отделения представлено 1 врачом анестезиологом-реаниматологом в палате реанимации и интенсивной терапии (красной зоне), одним врачом СМП, обеспечивающим лечебно-диагностический процесс «зеленого» и «желтого» потоков; 3 медицинскими сестрами, каждая из которых работала в своей «зоне», а на медицинскую сестру «зеленой» зоны были также возложены обязанности триажа. Кроме этого, круглосуточно работал 1 медицинский регистратор, который осуществлял первичное оформление медицинской карты каждого обратившегося за медицинской помощью. В рамках первого эксперимента было увеличено число поступающих пациентов в течение суток с 25 до 50. Данные изменения привели к удлинению сроков пребывания пациентов в стационарном отделении скорой медицинской помощи. Но увеличение их задержки для «зеленого» потока не превышало 3 ч, что представляется вполне приемлемым (рис. 3).

Для определения максимального значения потока поступающих пациентов при данном штатном расписании в эксперименте было увеличено число поступающих пациентов до 100, однако при



Рис. 2. Имитационная модель стационарного отделения скорой медицинской помощи

Fig. 2. The simulation model of the Inpatient emergency department

данном штатном расписании модель переставала работать, выдавая ошибки. Опытным путем в модель добавили дополнительные койко-места в «желтую» и «красную» зоны, а также увеличили число сотрудников. Оптимальным значением для новых условий работы явилось обязательное круглосуточное присутствие 1 врача – анестезиолога-реаниматолога, 4 врачей СМП, 5 медицинских сестер, 2 санитаров и 2 медицинских регистраторов (рис. 4), а коечный фонд был увеличен до 12 коек в палате динамического наблюдения («желтой» зоны) и 6 коек в ПРИТ («красной» зоны).

Все полученные данные, а именно – численность штата и коечная емкость, – не превышали таковые, предложенные в Приказе Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 июня 2013 г. № 388н «Об утверждении Порядка оказания скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи», что также свидетельствует о достаточно высоком соответствии модели оригиналу.

Следующей задачей исследования, решенной с помощью имитационного моделирования, было изучение перспектив расширения профессиональных обязанностей врача скорой медицинской помощи, а именно – применение ультразвуковых (УЗ) скрининговых методик у постели больного [7]. Для наиболее точных расчетов осуществлялся хронометраж времени 50 случаев каждого вида исследования, применяемого в стационарном

отделении скорой медицинской помощи. В результате были получены временные интервалы выполнения инструментальных исследований и консультаций на 1 больного. Полученные данные были загружены в модель, и после оценки адекватности модели проведен эксперимент со снижением частоты использования ультразвуковых исследований, выполняемых сторонним специалистом, от исходных 0,678 до 0,31 при условии поступления 75 человек в сутки. В случае, когда исследовательская нагрузка перераспределялась на врача скорой медицинской помощи, время работы его с пациентом было увеличено на 10 мин для выполнения УЗ-скрининга. В результате 10-дневного эксперимента достоверно снизилось время пребывания пациентов в «желтой» и «зеленой» зонах, а также было отмечено существенное уменьшение нагрузки на средний медицинский персонал. Даные изменения обусловлены, по нашему мнению, отсутствием необходимости в транспортировке пациентов в кабинеты для исследований, а также уменьшением времени ожидания сторонних консультантов для проведения повторных осмотров после исследований. После проведенного эксперимента полученные результаты были применены на практике. Регулярное использование УЗ-скрининга в рутинной практике врача СМП показало, что число значимых ошибок не превышало 4 %, однако сохранялась высокая частота повторных УЗ-исследований с привлечением специалиста

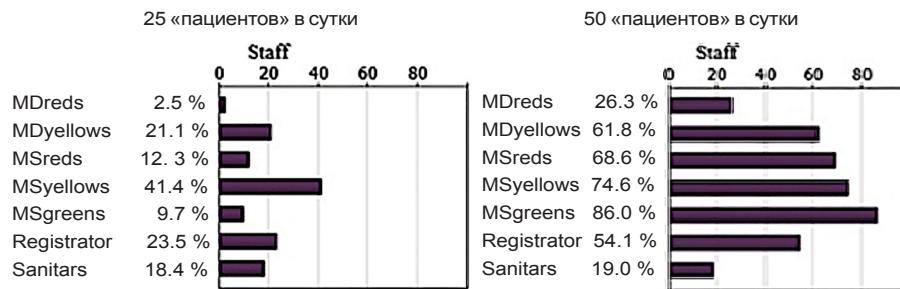


Рис. 3. Изменение нагрузки на персонал отделения
Fig. 3. The change in the burden on medical personnel of the department

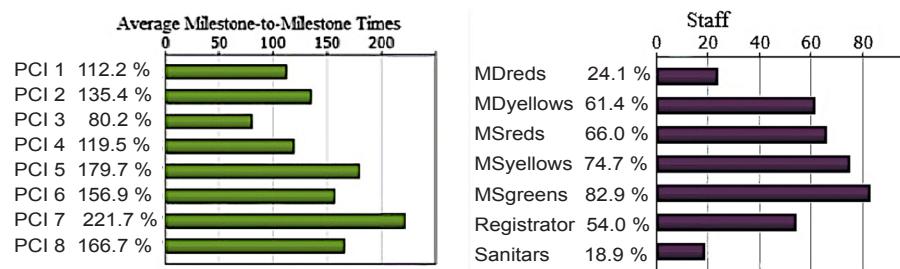


Рис. 4. Среднее время пребывания «пациента» и нагрузка на «персонал» в «СтОСМП» при 100 поступлениях в сутки при увеличении штата и числа коек
Fig. 4 The average stay time of the «patient» and the burden on «medical personnel» in the «inpatient emergency department» with 100 admissions per day with an increase in staff and the number of beds

УЗ-диагностики. Это обусловлено как отличием информативности скрининг-протоколов от комплексного УЗ-исследования, так и необходимости более глубокого изучения данной методики в программе ординатуры по специальности «Скорая медицинская помощь».

В последующем был проведен эксперимент, направленный на выявление оптимальной работы отделения в условиях пандемии COVID-19 [8]. В клинике предполагалось перепрофилировать 250 коек для оказания помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией. Практический опыт перепрофилированных стационаров показывал, что наиболее интенсивное заполнение коечного фонда осуществляется в первые 2–3 дня с момента открытия. Согласно данным, полученным в имитационной модели, для адекватного функционирования отделения потребовалось 3 медицинских регистратора, 3 врача и 6 медицинских сестер. В этом случае загруженность сотрудников отделения не превышала 75%, что, в свою очередь, позволило признать модель адекватной, а работу в таких условиях – эффективной. Развернутого коечного фонда отделения (6 реанимационных коек, 10 коек палаты динамического наблюдения, 20 сидячих мест зала ожидания) оказалось достаточно, чтобы принимать до 164 больных COVID-19 за 24 ч. Длительность задержки пациентов в отделении при этом составила порядка $(110 \pm 4,6)$ мин, включая в себя весь необходимый спектр обследований внутри отделения, а также стабилизацию состояния, вплоть до проведения искусственной вентиляции легких. Полученные данные экспери-

мента были использованы на практике. При ретроспективном анализе среднее время задержки пациента в приемном отделении составило $(115 \pm 5,8)$ мин, что достоверно не отличалось от расчетных данных, полученных при помощи имитационного моделирования ($p > 0,05$).

ВЫВОДЫ

1. Для эффективного решения организационных проблем различного уровня масштабирования (от уровня субъекта до навыков отдельного специалиста) в здравоохранении необходимо использование моделирования с применением современных компьютерных программ.

2. Представленный опыт использования создания имитационных моделей позволяет выявить и предотвратить проблемы при оказании медицинской помощи в экстренной и неотложной формах на этапе планирования до внедрения нового организационного подхода в практику.

3. Прицельное изучение отдельных структурных подразделений медицинской организации в имитационной модели позволяет выявить возможные решения для рационального использования технологий, а также снизить нагрузку на персонал в повседневной работе и при чрезвычайных ситуациях.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

- Якимов И. М. и др.** Сравнение систем имитационного моделирования вероятностных объектов с графическим вводом структурных схем // Известия Самар. науч. центра РАН. – 2016. – Т. 18, № 2 (3).
- Кораблев Ю. А.** Имитационное моделирование: учеб. пособие. М.: КНОРУС, 2017. – 146 с.
- Пальмов С. В., Жуйкова А. А.** Обзор возможностей системы имитационного моделирования Flexsim в сфере здравоохранения // Международ. науч.-исслед. журн. – 2018. – № 1. – С. 124–127.
- Якимов И. М.** Имитационное моделирование вероятностных объектов в системе Flexsim // Вестн. технолог. ун-та. – 2016. – Т. 19, № 21.
- Теплов В. М. и др.** Имитационное моделирование трехуровневой системы медицинской помощи в экстренной форме в Чеченской Республике // Скорая мед. помощь. – 2020. – Т. 21, № 2. – С. 9–14.
- Цебровская Е. А. и др.** Использование FlexSim Healthcare в оптимизации работы стационарного отделения скорой медицинской помощи // Имитационное моделирование: теория и практика. ИММОД – 2017. – СПб., 2017. – 592 с.
- Теплов В. М. и др.** Ультразвуковая диагностика в руках врача стационарного отделения скорой медицинской помощи (СтОСМП): имитационное моделирование и практическая реализация // Казан. мед. журн. – 2019. – № 100 (3). – С. 488–491.
- Теплов В. М. и др.** Применение имитационного моделирования для оптимизации работы стационарного отделения скорой медицинской помощи в многопрофильном стационаре в условиях перепрофилирования медицинского учреждения на прием пациентов с новой коронавирусной инфекцией // Скорая мед. помощь. – 2020. – Т. 21, № 4. – С. 11–16.

REFERENCES

- Yakimov I. M. et al. Comparison of simulation systems for probabilistic objects with graphical input of block diagrams // Proceedings of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences. 2016;18(2(3)). (In Russ.).
- Korablev U. A. Simulation modeling. Moscow, KNORUS, 2017:146. (In Russ.).
- Pal'mov S. V., Zhuykova A. A. An overview of the capabilities of the Flexsim simulation system in the field of healthcare // International scientific research and. 2018;(1):124–127. (In Russ.).
- Yakimov I. M. Simulation modeling of probabilistic objects in the Flexsim system // Bulletin of the Technological University. 2016;19(21). (In Russ.).
- Teplov V. M. et al. Simulation modeling of a three-level system of medical care in an emergency form in the Chechen Republic // Emergency medical care. 2020;21(2):9–14. (In Russ.).
- Teplov V. M. et al. Using FlexSim Healthcare to optimize the work of an inpatient emergency department // Simulation Modeling: Theory and practice. IMMOD – 2017. SPb., 2017:592. (In Russ.).
- Teplov V. M. et al. Ultrasound diagnostics in the hands of an inpatient emergency department doctor (ED): simulation modeling and practical implementation // Kazan Medical Journal. 2019;(100(3)):488–491. (In Russ.).
- Teplov V. M. et al. The use of simulation modeling to optimize the work of an inpatient emergency department in a multidisciplinary hospital in the context of reprofiling a medical institution to receive patients with a new coronavirus infection // Emergency medical care. 2020;(4):11–16. (In Russ.).

Информация об авторах

Цебровская Екатерина Андреевна, младший научный сотрудник лаборатории организации здравоохранения, ассистент кафедры скорой медицинской помощи и хирургии повреждений, врач стационарного отделения скорой медицинской помощи, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Теплов Вадим Михайлович**, доктор медицинских наук, руководитель отдела скорой медицинской помощи, доцент кафедры скорой медицинской помощи и хирургии повреждений, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Клюковкин Константин Сергеевич**, доктор медицинских наук, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением, проректор по послевузовскому образованию, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Прасол Денис Михайлович**, врач стационарного отделения скорой медицинской помощи, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Багненко Сергей Фёдорович**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ректор, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия).

Information about authors

Tsebrovskaya Ekaterina A., Junior Research Fellow of the Laboratory of Healthcare Organization, Assistant of the Department of Emergency Medicine and Injury Surgery, Doctor of the Inpatient Emergency Department, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Teplov Vadim M.**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Emergency Department, Associate Professor of the Department of Emergency Medicine and Injury Surgery, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Klyukovkin Konstantin S.**, Vice-Rector for Postgraduate Education, Professor of the Department of Public Health and Healthcare with a Course in Economics and Healthcare Management, Dr. of Sci. (Med.), Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Prasol Denis M.**, Doctor of the Inpatient Emergency Department, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Bagnenko Sergei F.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Rector, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia).



© СС ① Коллектив авторов, 2022

УДК 616-006-092.11 : 303.62

DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-24-30

**О. Ю. Щелкова¹, М. В. Яковлева¹, Е. Б. Усманова², З. А. Еремян^{1*}, Е. А. Сушенцов²,
Д. Д. Цыренов²**

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

О РАЗРАБОТКЕ НОВЫХ ОПРОСНИКОВ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Поступила в редакцию 24.06.2022 г.; принята к печати 18.07.2022 г.

Резюме

Статья посвящена обобщению опыта авторов в разработке русскоязычных версий зарубежных опросников качества жизни при онкологических заболеваниях, а также собственных опросников для изучения различных аспектов качества жизни при опухолях костей и мягких тканей опорно-двигательного аппарата. Кратко представлены результаты валидизации и апробации модулей «Опросника качества жизни при онкологической патологии» («Quality of Life Questionnaire-Core 30», EORTC QLQ-C30), разработанного Группой оценки качества жизни при Европейской организации лечения и исследования рака (EORTC Study Group on Quality of Life) — модуля «Fatigue» («Утомление») (FA12), модуля «Spiritual Wellbeing» («Духовное благополучие») (SWB32), модуля «Bone Metastases» («Качество жизни при опухолях костей») (BM22), а также специализированного «Опросника качества жизни при опухолях позвоночника» («Spine Oncology Study Group Outcomes Questionnaire», SOSG-OQ); представлены собственные разработки авторов для изучения качества жизни пациентов с опухолями костей таза и пациентов, перенесших ампутацию нижней конечности в связи с онкологическим заболеванием. Основная цель статьи — информирование научной общественности, а также практикующих онкопсихологов и онкологов о существовании ряда новых диагностических инструментов для оценки качества жизни онкологических больных. Намечены перспективы разработки инструментов диагностики качества жизни онкологических больных.

Ключевые слова: качество жизни, онкологические заболевания, онкоортопедия, модули EORTC QLQ-C30, опросники качества жизни, валидизация

Для цитирования: Щелкова О. Ю., Яковлева М. В., Усманова Е. Б., Еремян З. А., Сушенцов Е. А., Цыренов Д. Д. О разработке новых опросников качества жизни при онкологической патологии. Учёные записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2022;29(3):24 – 30. DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-24-30.

*Автор для связи: Заруи Араевна Еремян, Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7 – 9. E-mail: yeremyanz@gmail.com.

**Olga Yu. Shchelkova¹, Maria V. Iakovleva¹, Ekaterina B. Usmanova², Zaruhi A. Yeremyan^{1*},
Evgeny A. Sushentsov², Damba D. Tsyrenov²**

¹ St Petersburg University, Saint Petersburg, Russia

² N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

ON THE DEVELOPMENT OF NEW CANCER QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRES

Received 24.06.2022; accepted 18.07.2022

Summary

The article is devoted to summarizing the authors' experience in the development of Russian-language versions of foreign quality of life questionnaires for cancer patients as well as their own questionnaires for studying various aspects of the quality of life in bone and soft tissue tumors of the musculoskeletal system. We briefly presented the results of the validation

and testing of the modules of the «Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30» (EORTC QLQ-C30) developed by the Quality of Life Assessment Group at the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) – «Fatigue» module (FA12), «Spiritual wellbeing» module (SWB32), «Bone Metastases» module (BM22), as well as the specialized Spine Oncology Study Group Outcomes Questionnaire (SOSG-OQ). We also presented the diagnostic tools developed by the authors' themselves for studying the quality of life of patients with pelvic bone tumors and lower limb amputations due to cancer. The main objective of the article was to inform the scientific community, as well as practicing psycho-oncologists and oncologists about the existence of new diagnostic tools for assessing the quality of life of cancer patients. The article also outlines the prospects for development of diagnostic tools for quality of life of cancer patients.

Keywords: quality of life, oncological diseases, orthopedic oncology, EORTC QLQ-C30 modules, quality of life questionnaires, validation

For citation: Shchelkova O. Yu., Iakovleva M. V., Usmanova E. B., Yeremyan Z. A., Sushentsov E. A., Tsyrenov D. D. On the development of new cancer quality of life questionnaires. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2022;29(3):24–30. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-24-30.

* Corresponding author: Zaruh A. Yeremyan, St Petersburg University, 7/9, Universitetskaya emb., Saint Petersburg, 199034, Russia. E-mail: yeremyanz@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время во всех областях медицины активно изучается качество жизни (КЖ) пациентов, что является отражением современного целостного биopsихосоциального подхода к пониманию здоровья и болезни, персонифицированного подхода к лечению больных. В медицине разработаны десятки инструментов, измеряющих различные аспекты качества жизни, связанного со здоровьем (КЖЗ). Часть из них – это обобщенные меры КЖ, предназначенные для оценки жизненного благополучия в целом и общего состояния здоровья всего населения или отдельных его возрастных, социальных групп. Другие – это болезнь-специфические меры КЖ для отдельных диагностических групп пациентов. И, наконец, третья группа – частные меры КЖ, оценивающие влияние болезни и лечения на отдельные сферы жизни человека [1, 2].

Несмотря на различные подходы к определению КЖЗ [3], общие инструменты его диагностики отражают многоаспектный концептуальный подход к пониманию КЖЗ. К наиболее известным общим опросникам КЖЗ относятся «Опросник качества жизни» ВОЗКЖ-100 [1], «Краткий общий опросник оценки статуса здоровья» («The Medical Outcomes Study Short Form 36 Items Health Survey») (SF-36) [4–6], «Индекс хорошего самочувствия» (WHO-5, Well-Being Index) [7] и др. Как отмечают Л. И. Вассерман, Е. А. Трифонова [2], общие опросники КЖЗ являются менее «чувствительными» инструментами, чем специальные опросники КЖ при конкретных заболеваниях.

РАЗРАБОТКА МОДУЛЕЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ОПРОСНИКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ EORTC QLQ-C30

Общие опросники КЖЗ широко используются в онкологической практике и научных исследованиях [8], однако несомненное преимущество при индивидуальной работе с пациентами имеют специализированные опросники. В междисциплинарном проекте, реализуемом сотрудниками Санкт-Петербургского

государственного университета и НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина, используется «Опросник качества жизни при онкологической патологии» («Quality of Life Questionnaire-Core 30», EORTC QLQ-C30), разработанный группой оценки качества жизни при Европейской организации лечения и исследования рака (EORTC Study Group on Quality of Life) [9].

В настоящее время опросник QLQ-C30 апробирован во многих международных [10], а также отечественных [11–13] исследованиях. Опросник отвечает критериям, разработанным для опросников, применяемых в онкологии, – критериям надежности, обоснованности и реализуемости, он высокочувствителен и применим для оценки КЖ больных независимо от типа онкологического заболевания [9, 14].

Базовый (ядерный) опросник оценки КЖ при онкологической патологии EORTC QLQ-C30 имеет дополнительные модули для отдельных нозологических форм рака [15] и для выявления отдельных типичных функциональных состояний, их сопровождающих. К таким модулям, в частности, относятся модули «Fatigue» (QLQ-FA12) («Утомление»), «Spiritual Wellbeing» (QLQ-SWB32) («Духовное благополучие»), «Bone Metastases» (EORTC BM22) («Качество жизни при опухолях костей»). Разработка и валидизация русскоязычных версий этих модулей проведена коллективом авторов.

Модуль «Fatigue» (EORTC QLQ-FA12). Одним из типичных состояний, сопровождающих онкологическое заболевание, является состояние телесной и психической слабости, сочетающееся с апатией (потерей интереса к окружающему), отходом от социальных связей. Модуль «Fatigue» (FA12) разработан для идентификации этого состояния.

Для валидизации русскоязычной версии модуля FA12 (а также модулей SWB32 и BM22) коллективом авторов были предприняты следующие шаги.

1. После получения разрешения от Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC) был сделан перевод модуля FA12 на русский язык. Перевод представлял собой пошаговый процесс, описанный в руководстве по переводу англоязычных модулей на другие языки EORTC [16].

2. Пилотная русскоязычная версия модуля FA12 была апробирована на выборке из 55 пациентов с верифицированным онкологическим заболеванием. Результаты пилотного исследования в форме отчета были направлены в EORTC. Оригинальный текст опросника на английском языке и форма запроса русскоязычной версии представлены на сайте EORTC [17].

3. В процессе разработки русской версии модуля проведена проверка его валидности и надежности. Результаты психометрической проверки разработанной русскоязычной версии модуля «Утомление» (FA12) приведены в работе [13].

Модуль «*Spiritual Wellbeing*» (EORTC QLQ-SWB32). Онкологическое заболевание, несущее в себе витальную угрозу, в значительной степени меняет систему ценностей и социальных отношений, сказывается на эмоциональном состоянии, психологическом благополучии и актуализирует экзистенциальные смыслы и переживания. Для идентификации таких переживаний с целью дальнейшей психологической помощи пациентам разработан дополнительный модуль EORTC QLQ-C30, который получил название «Духовное благополучие» («Spiritual Wellbeing», SWB32) [18].

Модуль SWB32 включает в себя 32 вопроса, организованных в пять шкал: RO – «Отношения с окружающими»; RS – «Отношения с собой»; RSG – «Отношения с чем-то большим»; EX – «Экзистенциальное»; RG – «Отношения с Богом». Все шкалы модуля SWB32 имеют одинаковую функциональную направленность: чем выше показатель шкалы, тем выше духовное благополучие в конкретной сфере его проявления. Модуль SWB32 может применяться в комплексе с QLQ-C30 для уточнения переживаний экзистенциального характера пациентов с онкологическим диагнозом и может использоваться как отдельный психодиагностический инструмент.

В процессе разработки русскоязычной версии модуля SWB32 его пилотная русскоязычная версия проходила апробацию на той же выборке пациентов, находящихся на этапе стационарной реабилитации, что и модуль FA12 ($n = 55$).

Проверка надежности русскоязычной версии модуля SWB32 проводилась с помощью подсчета критерия α -Кронбаха. В результате вычислений русскоязычная версия опросника показала средний уровень надежности, отражающийся в согласованности пунктов шкал (α -Кронбаха = 0,493). Также в процессе математико-статистической обработки данных были посчитаны показатели согласованности шкал модуля. По шкале RO («Отношения с окружающими») критерий α -Кронбаха составил 0,421; по шкале RS («Отношения с собой») – 0,572; по шкале RSG («Отношения с чем-то большим») – 0,216; по шкале EX («Экзистенциальное») – 0,492; по шкале RG («Отношения с Богом») – 0,398.

Проверка структуры опросника SWB32 проводилась с помощью факторного анализа методом главных компонент с варимакс-вращением (с нормализацией Кайзера). После варимакс-вращения Компонент 1 включает в себя следующие шкалы и коэффициенты: «Отношения с чем-то большим» (0,863), «Отношения с Богом» (0,722), «Отношения с окружающими» (0,626), «Экзистенциальное» (0,412). Компонент 2 включает в себя шкалы и коэффициенты «Отношения с собой» (0,891), «Экзистенциальное» (–0,553). Таким образом, результаты эксплораторного факторного анализа дают неопределенные представления о факторной структуре опросника.

Проведенный анализ показал необходимость получения дальнейших доказательств психометрической состоятельности модуля «Духовное благополучие» (SWB32) на большей выборке пациентов; на сайте EORTC уже опубликована русскоязычная версия этого модуля [19].

Модуль «*Bone Metastases*» (EORTC BM22). Опросник качества жизни пациентов с опухолями костей EORTC «Bone Metastases» (BM22), так же, как FA12 и SWB32, является специализированным модулем основного опросника EORTC QLQ-C30. Процесс его валидизации складывался из нескольких этапов, итогом чего стала разработка пилотной русскоязычной версии опросника BM22, прошедшей проверку психометрических характеристик.

Процедура и результаты валидизации, первые результаты применения опросника BM22 в онкоортопедической клинике и его инструментарий представлены в работе [12]; на сайте EORTC представлен бланк русскоязычной версии опросника [20].

РАЗРАБОТКА СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПРИ ОНКООРТОПЕДИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

В настоящее время изучение КЖ пациентов с опухолевым поражением позвоночника практически не изучено, и отсутствуют отечественные инструменты для его комплексной и дифференцированной оценки. Это определило задачу создания и валидизации русскоязычной версии разработанного за рубежом «Опросника качества жизни при опухолях позвоночника» («Spine Oncology Study Group Outcomes Questionnaire», SOSG-OQ) [21].

Аналогичная ситуация сложилась в области изучения КЖ при онкологическом поражении костей таза. Развитие современных технологий в медицине и технике обеспечило прорыв в создании индивидуальных протезов на основе 3D-принтинга сплавами титана, что закономерно привело к расширению показаний для выполнения органосохраняющих операций [22]. В этих условиях актуальным для клинической медицины стал вопрос всесторонней оценки результатов лечения, функциональных возможностей и КЖ пациентов

после высокотехнологичного лечения. В то же время в современной литературе представлены лишь отдельные исследования, посвященные проблеме КЖ пациентов с опухолями костей таза [23]. В связи с этим коллективом авторов – сотрудников СПбГУ и НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина – была предложена программа динамического изучения КЖ больных с опухолевым поражением костей таза, перенесших эндопротезирование индивидуальными имплантами. Однако специализированный диагностический инструментарий для этого полностью отсутствовал, что побудило к разработке авторского «Опросника качества жизни больных, перенесших хирургическое лечение на костях таза».

«*Опросник качества жизни при опухолях позвоночника*» (КЖП). Специализированный «Опросник качества жизни при опухолях позвоночника» («Spine Oncology Study Group Outcomes Questionnaire», SOSG-OQ) [21] разработан непосредственно для исследования КЖ, связанного с опухолевым поражением позвоночника.

Разработанная pilotная русскоязычная версия опросника SOSG-OQ была апробирована на выборке из 82 пациентов с опухолевым поражением позвоночника; средний возраст пациентов составил $(55,67 \pm 1,46)$ года; среди них 28 (34,1 %) мужчин и 54 (65,9 %) женщины. Все пациенты находились на лечении в отделении вертебральной и тазовой хирургии НИИ клинической онкологии НМИЦ им. Н. Н. Блохина.

В процессе адаптации методики проведена проверка ее валидности и надежности. Конвергентная валидность проверялась путем сопоставления результатов. Полученные результаты корреляционного анализа подтверждают конвергентную валидность опросника SOSG-OQ.

Надежность – согласованность пунктов методики проверялась по критерию α -Кронбаха, который составил 0,899. Результаты эксплораторного факторного анализа подтвердили адекватность структуры опросника и ее соответствие базовой факторной модели.

Проведена предварительная апробация русскоязычной версии SOSG-OQ в динамическом исследовании (до и после операции) 28 пациентов с метастатическим поражением позвоночника, результаты которой показали, что эти пациенты оценивали свое КЖЗ в целом после операции значительно выше, чем до лечения, особенно это касалось эмоционального аспекта КЖ [24].

В другом динамическом исследовании 62 больных с опухолями позвоночника показаны существенные изменения структуры параметров КЖ (соотношения шкальных оценок опросника SOSG-OQ): доминирующими после операции являются показатели шкал «Социальная активность» и «Общая оценка здоровья» [25].

Таким образом, новый «Опросник качества жизни при опухолях позвоночника» обладает хо-

рошими психометрическими показателями; его инструментарий (текст русскоязычной версии и инструкция по обработке данных) для применения в клинической практике и научных исследованиях, а также более полное математическое подтверждение его психометрических свойств будут представлены в статье авторов, подготовленной к публикации.

«*Опросник качества жизни больных, перенесших хирургическое лечение на костях таза*» (КЖТ). Специализированный «Опросник качества жизни больных, перенесших хирургическое лечение на костях таза» (КЖТ) включает в себя 30 вопросов с четырехградуальной системой оценок, организованных в девять шкал. По аналогии с признанным научным сообществом опросником QLQ-C30, новый опросник содержит шкалу «Общее состояние здоровья», три функциональные шкалы («Физическая активность», «Социальная активность», «Сексуальная активность») и пять симптоматических шкал («Боль», «Утомление», «Эмоциональные проблемы», «Неврологические симптомы», «Сексуальные проблемы»). При обработке результатов ответы на вопросы каждой шкалы подвергаются процедуре линейной трансформации, в результате чего значения шкал имеют диапазон от 0 до 100. Чем больше значение для функциональных шкал и шкалы общего статуса здоровья, тем выше уровень функционирования; для симптоматических шкал более высокие значения соответствуют большей выраженности симптома и, соответственно, более низкому КЖ.

Опросник КЖТ разработан и апробирован на выборке из 37 пациентов с опухолевым поражением костей таза, находящихся на лечении в хирургическом отделении опухолей опорно-двигательного аппарата и в отделении вертебральной и тазовой хирургии НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина; средний возраст пациентов составил $(48,15 \pm 8,95)$ года; среди них 20 (54,1 %) мужчин и 17 (45,9 %) женщин.

Психометрическая проверка показала надежность – согласованность шкал опросника (критерий α -Кронбаха = 0,764). Также в процессе математико-статистической обработки данных были посчитаны показатели согласованности шкал опросника при удалении из них каждого из вопросов. По шкале «Общее состояние здоровья» критерий α -Кронбаха составил 0,845; по шкале «Физическая активность» – 0,738; по шкале «Социальная активность» – 0,758; по шкале «Сексуальная активность» – 0,742; по шкале «Боль» – 0,725; по шкале «Утомление» – 0,672, по шкале «Эмоциональные проблемы» – 0,701, по шкале «Неврологические симптомы» – 0,718, по шкале «Сексуальные проблемы» – 0,707.

При оценке конвергентной валидности получено большое количество статистически значимых корреляций шкальных оценок нового опросника с функциональными и симптоматическими шкалами опросников QLQ-C30 и BM22. Для проверки

структуры опросника был проведен факторный анализ методом главных компонент с варимакс-вращением (с нормализацией Кайзера). Результаты эксплораторного факторного анализа подтвердили адекватность структуры опросника и ее соответствие базовой факторной модели.

Разработанный «Опросник КЖТ» использовался в динамике (в предоперационном периоде и через 6–12 месяцев восстановительного лечения и реабилитации) в рамках реализации протокола исследования «Разработка методов восстановления костных дефектов у онкологических больных после эндопротезирования с применением аддитивных технологий». Результаты изучения КЖЗ больных с опухолевым поражением костей таза представлены в материалах международной конференции [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коллективом авторов в течение нескольких лет при поддержке РФФИ реализуются проекты по изучению качества жизни и психосоциальных факторов эффективности лечения онкоортопедических больных. В рамках реализации этих проектов прошли психометрическую проверку, результаты которой опубликованы в научных журналах, несколько модулей, конкретизирующих результаты международного опросника качества жизни в онкологии QLQ-C30 – «Fatigue» («Утомление»), «Spiritual Wellbeing» («Духовное благополучие»), «Bone Metastases» («Качество жизни при опухолях костей»). Кроме того, проведена валидизация и апробация специализированного «Опросника качества жизни при опухолях позвоночника» («Spine Oncology Study Group Outcomes Questionnaire», SOSG-OQ) и авторского «Опросника качества жизни больных, перенесших хирургическое лечение на костях таза» (КЖТ).

В ситуации полного отсутствия соответствующего диагностического инструментария коллектив авторов взялся за разработку собственного «Опросника качества жизни пациентов, перенесших ампутацию нижней конечности в связи с онкологическим заболеванием» (КЖА) – многошкального инструмента, построенного по тем же принципам, что и основной опросник КЖ в онкологии QLQ-C30. К настоящему времени разработаны 30 вопросов, затрагивающих ограничения в сферах физического и социального функционирования, симптомы соматического неблагополучия, характерные для данного контингента больных, общую субъективную оценку ими своего самочувствия и состояния здоровья в целом. По аналогии с QLQ-C30, новый опросник КЖА содержит три группы шкал (показателей): «Общее состояние здоровья» – характеризует общую удовлетворенность состоянием здоровья и КЖЗ; функциональные шкалы «Физическая активность» и «Социальная активность»; а также пять

симптоматических шкал, отражающих симптомы соматического и эмоционального неблагополучия: «Боль», «Утомление», «Негативные эмоциональные состояния», «Неврологические симптомы» и «Эмоциональные проблемы в связи с ампутацией». Система количественной обработки результатов КЖА аналогична системе QLQ-C30.

Новый опросник КЖА имеет модуль КЖАф, который может быть дополнительным методом изучения КЖ пациентов после ампутации нижней конечности в случае наличия фантомных ощущений. Модуль включает в себя 16 вопросов, которые группируются в четыре симптоматические шкалы: «Фантомные ощущения», «Боль», «Неврологические симптомы», «Негативные эмоциональные состояния». В настоящее время получены результаты применения опросников КЖА и КЖАф на 25 онкологических больных, перенесших ампутацию нижней конечности. Проведена проверка внешней валидности опросников – экспертная оценка врачами-хирургами и реабилитологами, подтвердившими адекватность содержания пунктов опросников клинической картине и переживаниям пациентов с указанной патологией. Продолжается набор эмпирического материала для психометрической проверки опросников.

Более отдаленные перспективы связаны с изучением психосоциальных особенностей и КЖ онкологических пациентов с коморбидной патологией и разработкой соответствующего диагностического инструментария.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

Финансирование

Исследование реализуется при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 20-013-00573).

Financing

The research is being implemented with the support of the Russian Foundation for Basic Research (grant № 20-013-00573).

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурковский Г. В., Кабанов М. М., Коцюбинский А. П. и др. Методология и проблемы создания и использования измерительных инструментов качества жизни психически больных // Психосоциальная реабилитация и качество жизни: сб. науч. тр. – 2001. – С. 80–93.
2. Вассерман Л. И., Трифонова Е. А. Методология исследования связанного со здоровьем качества жизни. Психологическая диагностика расстройств эмоциональной сферы и личности: монография. – СПб.: Скифия-принт, 2014. – С. 30–43.
3. Еремян З. А., Щелкова О. Ю. История становления и развития концепции качества жизни в медицине // Психология. Психофизиология. – 2022. – Т. 15, № 1. – С. 37–49.
4. Вассерман Л. И., Щелкова О. Ю. Медицинская психодиагностика: теория, практика и обучение: монография. – СПб.: Академия, 2004.
5. SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide / J. E. Ware, K. K. Snow, M. Kosinski, B. Gandek. Boston; MA: New England Medical Center, 1993.
6. User's Manual for the SF-36v2 Health Survey / eds by M. E. Maruish. 3rd ed. Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated, 2011.
7. Bech P. Measuring the dimension of Psychological General Well-Being by the WHO-5 // Quality of Life Newsletter. – 2004. – Vol. 1, № 32. – Р. 15–16.
8. Онкопсихология для врачей-онкологов и медицинских психологов: руководство / А. М. Беляев, В. А. Чулкова, Т. Ю. Семиглазова, М. В. Рогачев / ред. А. М. Беляев [и др.]. – СПб.: Любавич, 2017.
9. Fayers P. M., Aaronson N. K., Bjordal K. et al. On behalf of the EORTC Quality of Life Group. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. 3rd ed. Brussels: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, 2001.
10. Napolitano M., Mansueto M., Raso S. et al. Quality of Life in Patients with Cancer Under Prolonged Anticoagulation for High-Risk Deep Vein Thrombosis: A Long-Term Follow-Up // Clin. Appl. Thromb. Hemost. – 2020. – № 26. – Р. 107–117. Doi: 10.1177/1076029620918290.
11. Белозер А. С., Дорофеев В. В., Петрова Н. Н. Влияние аффективных и нейрокогнитивных нарушений на качество жизни у больных раком яичников // Уч. зап. унта им. П. Ф. Лесгафта. – 2019. – Т. 5, № 171. – С. 410–418.
12. Усманова Е. Б., Щелкова О. Ю., Исурина Г. Л. и др. Опросник качества жизни для пациентов с онкоортопедической патологией // Консультативная психология и психотерапия. – 2019. – Т. 2, № 104. – С. 147–166. Doi: 10.17759/cpp.2019270210.
13. Усманова Е. Б., Щелкова О. Ю., Яковleva M. B. и др. Валидизация русскоязычной версии модуля «Утомление» опросника качества жизни при онкологической патологии EORTC // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2022. – № 1. – С. 30–39.
14. Ионова Т. И., Новик А. А., Сухонос Ю. А. Качество жизни онкологических больных // Вопросы онкологии. – 1998. – Т. 44, № 6. – С. 749–752. Doi: 1998;44(6):749-52.
15. Современная концепция исследования качества жизни в онкологии / А. Ю. Ненарокомов, Д. Л. Сперанский, Э. В. Аревшатов, А. Ю. Мудрый // Фундамент. исслед. – 2012. – Т. 2, № 2. – С. 421–425.
16. Kulić D., Bottomley A., Velikova G. et al. EORTC Quality of Life Group Translation Procedure/On behalf of the EORTC Quality of Life Group. Fourth Edition. EORTC, 2017. URL: https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/translation_manual_2017.pdf.
17. Cancer Related Fatigue. URL: <https://qol.eortc.org/questionnaire/qlq-fa12>.
18. Vivat B., Young T., Winstanley J. et al. The international phase 4 validation study of the EORTC QLQ-SWB32: A stand-alone measure of spiritual well-being for people receiving palliative care for cancer // Eur. J. Cancer Care (Engl). – 2017. – Vol. 26, № 6. – Р. 1–19. Doi: 10.1111/ecc.12697.
19. Spiritual Wellbeing. URL: <https://qol.eortc.org/questionnaire/qlq-swb32/>.
20. Bone Metastases. URL: <https://qol.eortc.org/questionnaire/qlq-bm22/>.
21. Janssen S. J., Teunis T., van Dijk E. Validation of the Spine Oncology Study Group-Outcomes Questionnaire to assess quality of life in patients with metastatic spine disease // Spine J. – 2017. – Vol. 17, № 6. – Р. 768–776. Doi: 10.1016/j.spinee.2015.07.456.
22. Сущенцов Е. А., Мусаев Э. Р., Софронов Д. И. и др. Замещение дефектов костей таза у онкологических больных индивидуальными имплантами. Опыт лечения 20 пациентов // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2020. – № 1. – С. 5–13.
23. Salunke A. A., Shah J., Warikoo V. Surgical management of pelvic bone sarcoma with internal hemipelvectomy: Oncologic and Functional outcomes // J. Clin. Orthop. Trauma. – 2017. – Vol. 8, № 3. – Р. 249–253. Doi: 10.1016/j.jcot.2017.04.004.
24. Щелкова О. Ю., Усманова Е. Б., Исурина Г. Л. и др. Методология и опыт изучения психосоциальных аспектов хирургического лечения больных с опухолями костей опорно-двигательного аппарата // Вестн. Санкт-Петербург. ун-та: Психология. – 2019. – Т. 9, № 3. – С. 254–267. Doi: <https://doi.org/10.21638/spbu16.2019.303>.
25. Щелкова О. Ю., Исурина Г. Л., Усманова Е. Б. и др. Совладание со стрессом болезни и качество жизни пациентов, перенесших операцию в связи с опухолевым поражением позвоночника // Медико-биолог. и социально-психолог. проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2021. – № 1. – С. 97–106. Doi: <https://doi.org/10.25016/2541-7487-2021-0-1-97-106>.
26. Качество жизни пациентов с опухолевым поражением таза в предоперационном периоде / Е. Б. Усманова, О. Ю. Щелкова, Е. А. Сущенцов, Д. И. Софронов // Ананьевские чтения – 2020. Психология служебной деятельности: достижения и перспективы развития (в честь 75-летия Победы в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.): Материалы Международ. науч. конф. – 2020. – С. 1042–1043.

REFERENCES

1. Burkovskiy G. V., Kabanov M. M., Kotsyubinskiy A. P. et al. Methodology and problems of creating and using measuring instruments for the quality of life of mentally ill patients // Psikhosotsial'naya reabilitatsiya i kachestvo zhizni. SPb., 2001:80–93. (In Russ.).
2. Vasserman L. I., Trifonova E. A. Research methodology for health-related quality of life. / eds by L. I. Vasserman, O. Yu. Shchelkova. SPb., Skifiya-print Publ., 2014:30–43. (In Russ.).
3. Yeremyan Z. A., Shelkova O. Yu. The concept of quality of life in medicine // Psikhologiya. Psikhofiziologiya = Psychology. Psychophysiology. 2022;15(1):37–49. (In Russ.). Doi: 10.14529/jpps220104.
4. Vasserman L. I., Schelkova O. Yu. Medical psychodiagnostics: theory, practice and training. SPb., Academy, 2004:736. (In Russ.)
5. Ware J. E., Snow K. K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide. Boston, MA, New England Medical Center, 1993.
6. User's Manual for the SF-36v2 Health Survey / eds by M. E. Maruish. 3rd ed. Lincoln, RI, QualityMetric Incorporated, 2011.
7. Bech P. Measuring the dimension of Psychological General Well-Being by the WHO-5 // Quality of Life Newsletter. 2004;1(32):15–16.
8. Belyaev A. M., Chulkova V. A., Semiglazova T. Yu., Rogachev M. V. Oncopsychology for oncologists and medical

- psychologists. Guide / eds by A. M. Belyaev et al. SPb., Lyubavich, 2017. (In Russ.).
9. Fayers P. M., Aaronson N. K., Bjordal K. et al. On behalf of the EORTC Quality of Life Group. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. 3rd ed. Brussels, European Organisation for Research and Treatment of Cancer, 2001.
10. Napolitano M., Mansueti M., Raso S. et al. Quality of Life in Patients with Cancer Under Prolonged Anticoagulation for High-Risk Deep Vein Thrombosis: A Long-Term Follow-Up // Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2020;(26):107–117. Doi: 10.1177/1076029620918290.
11. Belozer A. S., Dorofeykov V. V., Petrova N. N. Depression, anxiety and cognitive disorder as predictors of Quality of life impairment among ovarian cancer patients // Uchenye zapiski universiteta imeni P. F. Lesgafta. 2019;5(171):410–418. (In Russ.).
12. Usmanova E. B., Shchelkova O. Yu., Isurina G. L., Sushentsov E. A., Valiev A. K., Sofronov D. I. Quality of Life Questionnaire for Patients with Oncorthopedic Disease // Konsul'tativnaya psikhologiya i psikhoterapiya [Counseling Psychology and Psychotherapy]. 2019;27(2):147–166. (In Russ.). Doi: 10.17759/cpp.2019270210.
13. Usmanova E. B., Shchelkova O. Yu., Yakovleva M. V., Tsyrinov D. D., Sofronov D. I., Obidin I. Yu., Berezantseva M. S., Yatsevich A. A. Yatsevich. Validation of Russian version of Fatigue module of EORTC quality of life questionnaire in oncological pathology // Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin. 2022;1:30–39. (In Russ.).
14. Ionova T. I., Novik A. A., Sukhonos I. A. Quality of life of oncologic patients // Vopr Onkol. 1998;44(6):749–752. (In Russ.). Doi: 1998;44(6):749-52.
15. Nenarokomov A. Yu., Speransky D. L., Arevshatov E. V., Wise A. Yu. The modern concept of the study of the quality of life in oncology // Fundamental'nye issledovaniya – Basic Research. 2012;2(2):421–425. (In Russ.).
16. Kulić D., Bottomley A., Velikova G. et al. EORTC Quality of Life Group Translation Procedure / On behalf of the EORTC Quality of Life Group. Fourth Edition. EORTC, 2017. Available at: https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/translation_manual_2017.pdf.
17. Cancer Related Fatigue. Available at: <https://qol.eortc.org/questionnaire/qlq-fa12>.
18. Vivat B., Young T., Winstanley J. et al. The international phase 4 validation study of the EORTC QLQ-SWB32: A stand-alone measure of spiritual well-being for people receiving palliative care for cancer // Eur J Cancer Care (Engl). 2017;26(6):1–19. Doi: 10.1111/ecc.12697.
19. Spiritual Wellbeing. Available at: <https://qol.eortc.org/questionnaire/qlq-swb32/>.
20. Bone Metastases. Available at: <https://qol.eortc.org/questionnaire/qlq-bm22/>.
21. Janssen S. J., Teunis T., van Dijk E. Validation of the Spine Oncology Study Group-Outcomes Questionnaire to assess quality of life in patients with metastatic spine disease // Spine J. 2017;17(6):768–776. Doi: 10.1016/j.spinee.2015.07.456.
22. Sushentsov E. A., Musaev E. R., Sofronov D. I., Agaev D. K., Fedorova A. V., Aliev M. D. Surgical treatment of pelvic bone tumors using personalized implants. Experience in 20 patients // Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin. 2020;(1):5–13. (In Russ.).
23. Salunke A. A., Shah J., Warikoo V. Surgical management of pelvic bone sarcoma with internal hemipelvectomy: Oncologic and Functional outcomes // J Clin Orthop Trauma. 2017;8(3):249–253. Doi: 10.1016/j.jcot.2017.04.004.
24. Shchelkova O. Y., Usmanova E. B., Isurina G. L., Valiev A. K., Sushentsov E. A. Methodology and experience in studying the psychosocial aspects of the surgical treatment of patients with musculoskeletal bone tumors // Vestnik of Saint Petersburg University. Psychology. 2019;9(3):254–267. (In Russ.). Doi: 10.21638/spbu16.2019.303.
25. Shchelkova O. Yu., Isurina G. L., Usmanova E. B., Yakovleva M. V., Valiev A. K., Kulaga A. V. Disease-related stress coping and quality of life in patients with surgically treated spinal tumors // Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations. 2021; (1):97–106. (In Russ.). Doi: 10.25016/2541-7487-2021-0-1-97-106.
26. Usmanova E. B., Shchelkova O. Yu., Sushentsov E. A., Sofronov D. I. Quality of life of patients with tumor lesions of the pelvis in the preoperative period. Ananiev Readings – 2020. Psychology of military, enforcement and governmental services: achievements and development prospects (in honor of the 75th anniversary of the Victory in the Great Patriotic War of 1941–1945). 2020:1042–1043. (In Russ.).

Информация об авторах

Щелкова Ольга Юрьевна, доктор психологических наук, профессор, профессор с возложенным исполнением обязанностей зав. кафедрой медицинской психологии и психофизиологии, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-9444-4742; **Яковлева Мария Викторовна**, кандидат психологических наук, доцент кафедры медицинской психологии и психофизиологии, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5035-4382; **Усманова Екатерина Бахромовна**, кандидат психологических наук, клинический психолог, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-4853-308X; **Еремян Заруhi Араевна**, аспирант, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия), психолог, ORCID: 0000-0002-0360-8877; **Сушентцов Евгений Александрович**, кандидат медицинских наук, зав. отделением онкоортопедии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина (Москва, Россия), ORCID: 0000-0003-3672-1742; **Цыренов Дамба Дамдинович**, кандидат медицинских наук, врач-кардиолог, зав. отделением функциональной диагностики, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-1723-0780.

Information about authors:

Shchelkova Olga Yu., Dr. of Sci. (Psy.), Professor, acting Head of the Department of Medical Psychology and Psychophysiology, St Petersburg University (Saint Petersburg, Russia); Senior Researcher, V. M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-9444-4742; **Iakovleva Maria V.**, Cand. of Sci. (Psy.), Associate Professor, Department of Medical Psychology and Psychophysiology, St Petersburg University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-5035-4382; **Usmanova Ekaterina B.**, Cand. of Sci. (Psy.), Clinical Psychologist, Department of Medical Rehabilitation, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0002-4853-308X; **Yeremyan Zaruhi A.**, Postgraduate Student, St Petersburg University (Saint Petersburg, Russia); Psychologist, Psychotherapist, Mental Health Service (Yerevan, Armenia), ORCID: 0000-0002-0360-8877; **Sushentsov Evgeny A.**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Orthopedic Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0003-3672-1742; **Tsyrinov Damba D.**, Cand. of Sci. (Med.), Cardiologist, Head of the Department of Functional Diagnostics, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0002-1723-0780.



Оригинальные работы / Original papers

© СС ① Коллектив авторов, 2022
УДК [612.815-008.313 : 616.89-008.447]-092.9
DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-31-39

И. М. Суханов*, О. А. Драволина, И. В. Белозерцева, И. А. Сухотина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ВЛИЯНИЕ БЛОКАДЫ ГЛУТАМАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ NMDA-ПОДТИПА В НЕОНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД НА ПОВЕДЕНИЕ ВЗРОСЛЫХ САМЦОВ КРЫС

Поступила в редакцию 01.07.2022 г.; принята к печати 18.07.2022 г.

Резюме

Введение. Когнитивные нарушения — важная составляющая клинической картины многих нейропсихических расстройств, к коррекции которых отсутствуют доказанно-эффективные фармакотерапевтические подходы.

Цель работы — апробация модели отсроченных когнитивных нарушений вследствие введения антагонистов глутаматных рецепторов NMDA-подтипа в неонатальный период жизни крыс (7-й, 9-й и 11-й дни жизни).

Методы и материалы. Самцам крыс Wistar неонатально вводили фенциклидин, 10 мг/кг (эксперимент 1), или (+) MK-801, 1 мг/кг (эксперимент 2). Оценивали поведение взрослых крыс в «двухпедальном тесте оценки внимания» и «тесте оценки адаптации поведения к смене режима пищевого подкрепления» соответственно.

Результаты. Эксперимент 1: крысы экспериментальной группы аккуратнее выполняли задачу и совершали меньше пропусков попыток по сравнению с контролем. Эксперимент 2: изменение режима подкрепления приводило к увеличению паузы после подкрепления в обеих группах; в экспериментальной группе длительность паузы после подкрепления была меньше.

Заключение. Неонатальная блокада глутаматных рецепторов NMDA-подтипа приводит к развитию отсроченных нарушений ингибиторного контроля и внимания к сенсорному стимулу, что проявляется, соответственно, как повышение импульсивности и гиперфокусировка в условиях ограниченного выбора.

Ключевые слова: антагонисты NMDA-рецепторов, неонатальное воздействие, внимание, когнитивная гибкость, крысы Wistar

Для цитирования: Суханов И. М., Драволина О. А., Белозерцева И. В., Сухотина И. А. Влияние блокады глутаматных рецепторов NMDA-подтипа в неонатальный период на поведение взрослых самцов крыс. Учёные записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2022;29(3):31 – 39. DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-31-39.

***Автор для связи:** Илья Михайлович Суханов, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: ilia.sukhanov@gmail.com.

Ilya M. Sukhanov*, Olga A. Dravolina, Irina V. Belozertseva, Irina A. Sukhotina

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

EFFECTS OF NEONATAL NMDA-SUBTYPE GLUTAMATE RECEPTOR BLOCKADE ON BEHAVIOR OF ADULT MALE RATS

Received 01.07.2022; accepted 18.07.2022

Summary

Introduction. Cognitive impairments are important components of the clinical picture of many neuropsychiatric disorders, and are in dire need of evidence-based pharmacotherapeutic approaches.

The objective was to test a model of delayed cognitive impairments due to neonatal administration of NMDA receptor antagonists (7th, 9th, and 11th days of life).

Methods and materials. Male Wistar rats were administered with phencyclidine, 10 mg/kg (Experiment 1), or (+)MK-801, 1 mg/kg (Experiment 2); then «2-choice serial reaction time task», or «reinforcement learning task based on response patterning under interval schedules of reinforcement» in the same adult rats were performed.

Results. Experiment 1: rats after neonatal NMDA-blockade performed operant tasks more accurately and made fewer missed attempts as compared to control. Experiment 2: switching to another schedule of reinforcement increased the pause after reinforced responses in both groups; in the experimental group, the duration of the post-reinforcement pause was shorter.

Conclusion. Neonatal NMDA receptor blockade affects inhibitory control and attention to sensory stimuli, which manifests, respectively, as increased impulsivity and hyperfocusing in limited-choice conditions.

Keywords: NMDA receptor antagonists, neonatal exposure, attention, cognitive flexibility, Wistar rats

For citation: Sukhanov I. M., Dravolina O. A., Belozertseva I. V., Sukhotina I. A. Effects of neonatal NMDA-subtype glutamate receptor blockade on behavior of adult male rats. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2022;29(3):31–39. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-31-39.

*Corresponding author: Ilya M. Sukhanov, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: ilia.sukhanov@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Когнитивные нарушения составляют важную часть клинической картины многих нейропсихических расстройств, в том числе таких, как болезнь Альцгеймера, шизофрения и маниакально-депрессивный психоз [1, 2]. Среди подходов к созданию доклинических моделей когнитивных нарушений (в первую очередь, ассоциированных с шизофренией) весьма распространенным является использование высокоаффинных антагонистов глутаматных рецепторов NMDA-подтипа: (+)МК-801, кетамина, фенциклидина. Оказалось, что к введению этих веществ чувствительны такие когнитивные домены, как внимание, рабочая память, когнитивная гибкость – способность адаптировать поведение для достижения целей в изменяющихся условиях среды. Так, введение (+)МК-801 крысам в дозе 0,1 мг/кг нарушает способность к «переучиванию» (*reversal learning*) в тесте, основанном на изменении в разных фазах эксперимента положения педали, нажатие на которую приводит к получению подкрепления [3]. (+)МК-801 в дозе 0,06 мг/кг у крыс ухудшает переход (*shifting*) между двумя вариантами задачи отсроченного выбора (*delayed matching/non-matching-to-sample task*) [4]. Аналогичные изменения когнитивной гибкости у экспериментальных животных обнаружены после введения кетамина и фенциклидина при выполнении «задачи на переключение внимания» (*attention set shifting*) [5–7]. В наших работах также были продемонстрированы когнитивные нарушения после однократного введения (+)МК-801 [8, 9].

Существенной сложностью, которая может ограничивать использование однократного введения антагонистов NMDA-рецепторов для моделирования когнитивных нарушений, является проявление неспецифических фармакодинамических эффектов данных веществ, включающих в себя повышение двигательной активности и выраженные нарушения оперантного поведения [10–12]. Одним из способов решения данной проблемы может быть использование повторного введения антагонистов NMDA-рецепторов во время неонального периода с отсроченным тестированием

животных во взрослом возрасте, позволяющее исключить непосредственные эффекты веществ на оперантное поведение и двигательную активность. В предшествующих работах [13, 14] показано, что такая схема введения может вызывать когнитивные нарушения у взрослых особей. Так, например, установлено, что кетамин в дозе 30 мг/кг, вводимый самцам мышей на 7-й, 9-й и 11-й дни жизни, вызывает нарушения памяти в teste «распознавание нового объекта». Аналогичные изменения наблюдали у мышей и после воздействия (+)МК-801 в дозе 0,1 мг/кг на 7–14-й дни после рождения [15]. Существует ряд исследований, в которых выявлены отсроченные когнитивные нарушения у крыс после введения антагонистов NMDA-рецепторов в неонатальный период жизни [16–19]. Однако в них использовали различные протоколы введения фармакологических агентов, которые трудно сопоставить; кроме того, изучение когнитивных функций было в основном сосредоточено на исследовании рабочей памяти.

Целью работы была апробация модели отсроченных когнитивных нарушений, таких как нарушение внимания и когнитивной гибкости, вследствие введения NMDA-антагонистов в неонатальный период жизни крыс.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Лабораторные животные. В работе были использованы крысы стока Wistar ($N=21$ в эксперименте 1 и $N=28$ в эксперименте 2). Животных содержали в стандартных условиях: световой режим – 12 ч свет (с 8 ч утра)/12 ч темнота; температура – (21 ± 2) °C; влажность – (50 ± 20) %. Для содержания крыс в группах использовали клетки TIV (Tecniplast, Италия) с беспылевым подстилочным материалом (JRS GMBH+Co, Германия). До начала тренировок в оперантных камерах животные имели неограниченный доступ к фильтрованной воде и полнорационному комбикуорму.

На 7-й, 9-й и 11-й дни неонатального периода самцы экспериментальных групп получали инъекции антагонистов NMDA-рецепторов, а спустя 10 дней отлучались от матери и содержались в

группах сиблинов по 2–3 особи до достижения возраста в 10 недель. Крысятам из одного помета вводили одинаковые вещества. Контрольные животные получали либо растворитель – 0,9 %-й изотонический раствор NaCl в объеме 10 мл/кг (эксперимент 1), либо оставались интактными (эксперимент 2).

За 7 дней до начала экспериментов крыс расселяли в индивидуальные клетки ТПИН (*Tecniplast*, Италия) со свободным доступом к воде и ограниченным – к корму, выдаваемое количество которого (12–14 г/сутки) обеспечивало поддержание сниженной на 10–15 % исходной массы тела. Все экспериментальные процедуры выполняли в светлую фазу светового цикла и в соответствии с рекомендациями «Руководства по использованию лабораторных животных для научных и учебных целей в СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» [20].

Вещества. Фенциклидин (фенилциклогексил-пиперидин, *Sigma-Aldrich Co.*, США) и (+)МК-801 (дизоцилпин; (+)-5-метил-10,11-дигидро-5Н-дibenzo-[a,d]-циклогептен -5,10-имида малеата, *Sigma-Aldrich Co.*, США) растворяли в стерильном 0,9 %-м изотоническом растворе NaCl и вводили один раз в сутки, соответственно, в дозах 10 мг/кг подкожно и 1 мг/кг внутрибрюшинно. Объем введения – 10 мл/кг.

Экспериментальная установка. В ходе экспериментов использовали оперантные камеры (30,5×24,1×29,2 см; ENV-007, MED Associates Inc., East Fairfield, VT, США), помещенные в индивидуальную звукоизолирующую оболочку, оснащенную вентилятором для обеспечения циркуляции воздуха и «белого шума». На центральной панели боковой стенки камеры на высоте 2 см от пола был помещен лоток (ENV-200R2M) для пищевых гранул, снабженный парой инфракрасных датчиков (ENV254-CB) для фиксации заглядываний в него животных и сигнальной лампой (ENV-215M, 2,5 Вт). Лоток был соединен с автоматически управляемым устройством (ENV-203-45), поставляющим 45-мг пищевые гранулы (P. J. Noyes Inc., Lancaster, NH, США). Над лотком находились источник звука (ENV-223AM) и лампа внутреннего (общего) освещения камеры (2,5 Вт, 4 В). Справа и слева от лотка располагались выдвигающиеся педали (ENV-112CM), над которыми имелись панели с цветными сигнальными лампами (желтая, красная, зеленая; ENV-222M). Для сбора и записи данных использовали компьютер IBM, оборудованный интерфейсом MED-PC (MED Associates, США).

Эксперимент 1: двухпедальный тест оценки внимания. Эксперимент состоял из трех фаз:

1) фаза «обучение навыку нажатия на педаль». Крыс помещали в камеру с выдвигающимися педалями, любое нажатие на которые приводило к выпадению гранулы корма. Критерий перехода к следующей фазе – 50 нажатий на правую педаль и 50 нажатий на левую педаль в течение 60 мин;

2) фаза «обучение выбору педали, отмеченной предъявлением зрительного стимула». Начало сессии – выдвижение педалей и включение света над одной из них до момента нажатия крысой на педаль, над которой горела сигнальная (желтая) лампочка. Педаль, над которой зажигалась сигнальная лампочка, выбирали псевдослучайным образом, а нажатие на нее расценивали как «правильный» выбор и подкрепляли гранулой корма. После подкрепления наступала 5-секундная пауза, во время которой общий свет камеры оставался включенным. В случае «неправильного» выбора педали оперантную реакцию регистрировали, но не подкрепляли. Затем, после 5-секундной паузы, животному снова предоставляли возможность выбрать «правильную» педаль и получить подкрепление. Длительность сессии составляла 30 мин. Критерий для завершения обучения и перехода к финальной фазе – получение 100 подкреплений за 30 мин;

3) фаза «оценка внимания в задаче выбора одной из педалей, отмеченной предъявлением зрительного стимула изменяющейся продолжительности». Сессию начинали с 2-минутного периода, во время которого был включен общий свет камеры. Педали находились в выдвижутом положении на протяжении всей экспериментальной сессии. Каждая попытка начиналась с включения сигнальной лампочки над одной из педалей, при этом продолжительность предъявления данного стимула изменяли (описание диапазона приведено ниже). Выбор педали считали «правильным», если нажатие на соответствующую педаль было совершено в течение 2 с после выключения сигнальной лампочки. Такое нажатие подкрепляли, после чего начиналась 10-секундная пауза, во время которой оставался включен общий свет. Выбор «неправильной» педали, нажатие на которую регистрировали и не подкрепляли, или несовершение выбора педали в течение 2 с после выключения сигнальной лампочки расценивали как пропуск попытки. Каждый пропуск попытки сокращал число получаемых за сессию подкреплений, так как после него следовала 5-секундная «дополнительная» пауза, которую характеризовало отсутствие освещения в камере. Следующую за ней стандартную 10-секундную паузу с включенным общим светом, разделяющую попытки, начинали отсчитывать заново, если во время этой паузы крыса нажимала на какую-либо из педалей. Продолжительность сессии была ограничена 30 мин или выполнением 100 попыток – тем, что наступало ранее. Продолжительность предъявления стимула в течение первых пяти сессий составляла 1 с, потом она была увеличена до 16 с, а затем ее постепенно снижали (8, 4, 2, 1 и 0,5 с).

Оценивали следующие показатели:

- 1) число «правильных» нажатий – $N_{\text{прав}}$;
- 2) число «неправильных» нажатий – $N_{\text{неправ}}$;
- 3) аккуратность выполнения задачи:

$$A = N_{\text{прав}} \cdot 100 \% / (N_{\text{прав}} + N_{\text{неправ}});$$

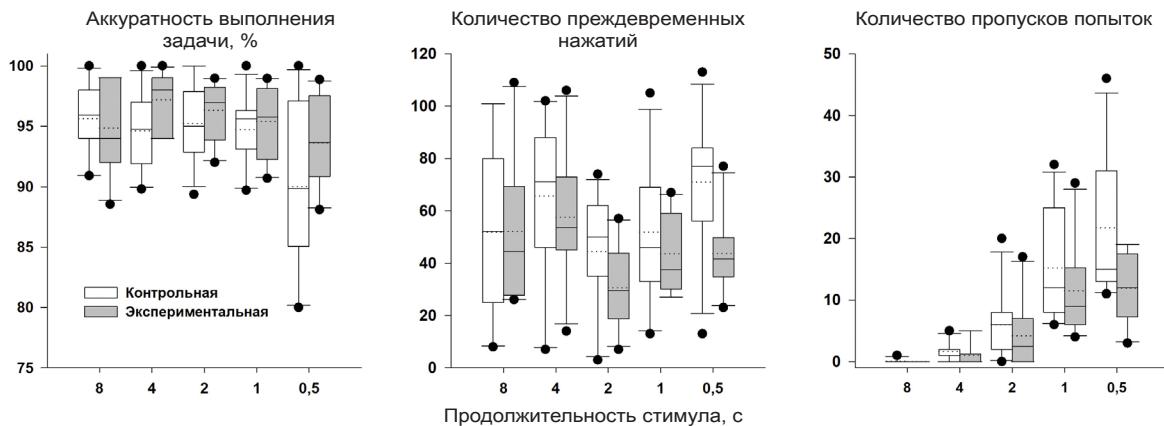


Рис. 1. Влияние троекратного неонатального введения фенциклидина ($10 \text{ мг}/\text{кг}$, подкожно, 1 раз в сутки) на выбор педали, отмеченной предъявлением зрительного стимула изменяющейся продолжительности, в двухпедальном teste оценки внимания у крыс (эксперимент 1). Данные представлены в виде блочных диаграмм — «ящики с усами», отражающих в центре ящиков среднее значение (пунктирная линия) и медиану (сплошная линия); 25 %-й/75 %-й квартили (нижняя и верхняя границы ящика), 10-й и 90-й процентили (нижняя и верхняя засечки усов), точки — выбросы; $n = 10 - 11$ для каждой группы

Fig. 1. Effects of neonatal treatment with phenylcyclidine (3 injections QD, $10 \text{ mg}/\text{kg}$, s. c.) on adult rats' performance in 2-choice serial reaction time task. The duration of visual stimulus was gradually reduced from 8 to 0.5 s (Experiment 1). The data are represented as box-and-whisker plots: medians (solid lines), means (dotted lines) and 25th, 75th percentiles in a box-whisker plot with whiskers indicating 10th and 90th percentiles. The outliers are indicated by dots; $n = 10 - 11$ for each group

4) число преждевременных (выполненных во время стандартной паузы) нажатий;

5) число пропусков попыток.

Эксперимент 2: тест оценки адаптации поведения к смене режима пищевого подкрепления. Данный эксперимент также состоял из трех фаз:

1) фаза «обучение навыку нажатия на педаль» полностью соответствовала первой фазе эксперимента 1;

2) фаза «режим пищевого подкрепления „переменный интервал 10 с“ (ПИ-10)». При ПИ-10 подкрепляли только нажатия на педаль, сделанные по завершении интервала от 5 до 15 с (в среднем 10 с). Нажатия на педаль, сделанные ранее (до окончания каждого интервала), не подкрепляли. Сессия состояла из 84 попыток. Критерий для завершения обучения и перехода к финальной фазе — выполнение всех попыток за 1 ч;

3) фаза «режим пищевого подкрепления „переменный интервал 30 с“ (ПИ-30) и еженедельная оценка адаптации поведения при смене режима подкрепления». На данном этапе эксперимента был изменен диапазон интервалов режима подкрепления — от 5 до 70 с (5, 10, 20, 30, 45 и 70 с; в среднем 30 с). Один раз в неделю переменный интервал заменяли на фиксированный, равный 30 с — режим пищевого подкрепления «фиксированный интервал 30 с» (ФИ-30).

Оценивали следующие показатели (по данным за 4 недели):

1) длительность интервала между нажатиями на педаль;

2) длительность паузы после подкрепляемого нажатия на педаль до следующего нажатия;

3) число нажатий на педаль за сессию.

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета программ «SPSS» (версия 21.0; США). Статистическую значимость оценивали с помощью многофакторного дисперсионного анализа (градуальный учет), адаптированного для ситуаций с повторными измерениями и разным размером групп. Межгрупповые сравнения (тест Бонферрони) проводили только при условии выявления дисперсионным анализом значимого влияния факторов или их взаимодействия.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Эксперимент 1: двухпедальный тест оценки внимания. Уменьшение продолжительности зрительного стимула от 8 до 0,5 с (фактор «продолжительность стимула») приводило к снижению аккуратности выполнения задачи (рис. 1, а; $F(4,38) = 2,47$; $P = 0,06$) и увеличению числа пропусков попыток (рис. 1, в; $F(4,19) = 37,49$; $P < 0,001$). Число нажатий, выполненных во время стандартной паузы, снижалось по мере тренировки животных, пока продолжительность стимула все еще была достаточно велика (до 2 с) и распознавание стимула не требовало усилий; при усложнении задачи (дальнейшем снижении продолжительности стимула до 0,5 с) число преждевременных нажатий увеличивалось (рис. 1, б; $F(4,31) = 3,67$; $P < 0,05$).

При сравнении поведения животных экспериментальной и контрольной групп (фактор «группа») было обнаружено, что крысы, получавшие фенциклидин в неонатальный период, аккуратнее выполняли задачу ($F(1,66) = 4,10$; $P < 0,05$), а также совершили меньше пропусков попыток ($F(1,52) = 7,17$; $P < 0,05$) и преждевременных

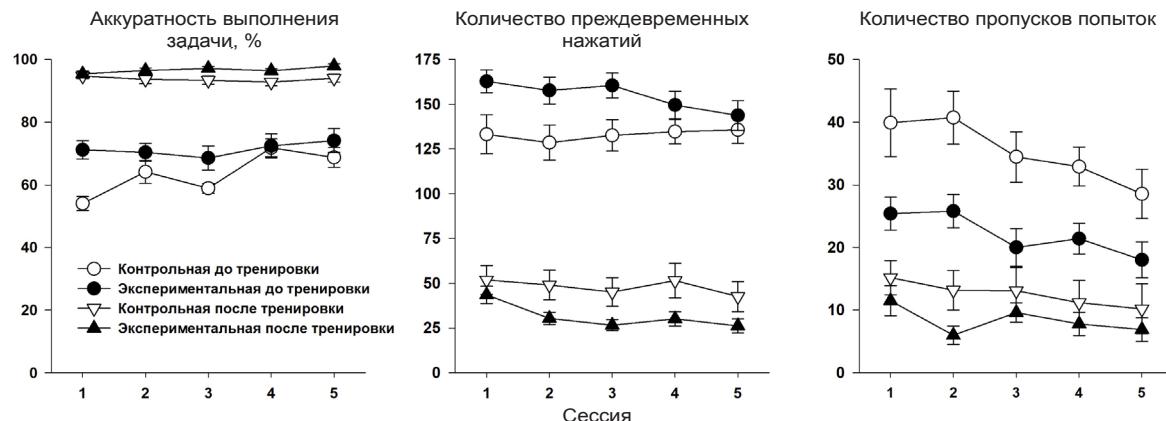


Рис. 2. Влияние степени тренированности на выполнение экспериментальной задачи в двухпедальном тесте оценки внимания крысами, которым в неонатальный период жизни был трижды введен фенциклидин (10 мг/кг, подкожно, 1 раз в сутки) (эксперимент 1). Длительность зрительного стимула – 1 с. Данные получены в течение пяти последовательных сессий по окончании обучения и после тренировки в период третьей фазы эксперимента и представлены как среднее значение показателей выполнения экспериментальной задачи ($M \pm m$); $n = 10 - 11$ для каждой группы

Fig. 2. Performance of adult rats neonatally treated with phencyclidine (3 injections QD, 10 mg/kg s.c.) in 2-choice serial reaction time task: impact of training (Experiment 1). Duration of visual stimulus – 1 s. The data were obtained for 5 sequential sessions at the end of training and after training during the 3rd phase of the experiment. The data are represented as the average value of the experimental task performance indicators ($M \pm m$); $n = 10 - 11$ for each group

нажатий ($F(1,83) = 5,45$; $P < 0,05$). Влияние взаимодействия факторов «продолжительность стимула» и «группа» ни на один из показателей, характеризующих выполнение задания, выявлено не было.

Аккуратность выполнения задачи при продолжительности стимула 1 с тестировали дважды: непосредственно после обучения выбору педали, отмеченной предъявлением зрительного стимула, и в третьей фазе эксперимента, когда продолжительность стимула последовательно снижали. Таким образом, были оценены различия в выполнении задачи у животных экспериментальной и контрольной групп в зависимости от опыта решения экспериментальной задачи (степени тренированности). После тренировки (фактор «степень тренированности») крысы аккуратнее выполняли задачу (рис. 2, а: $F(1,14) = 1231,89$; $P < 0,001$) и совершали меньшее число преждевременных нажатий (рис. 2, б: $F(1,39) = 2338,67$; $P < 0,001$) и пропусков попыток (рис. 2, в: $F(1,57) = 390,48$; $P < 0,001$). Статистически значимым было также влияние фактора «очередность сессии»: в каждом оцениваемом периоде, состоящем из пяти последовательных сессий, наблюдали уменьшение числа пропусков попыток ($F(4,57) = 4,38$; $P < 0,01$) и преждевременных нажатий ($F(4,39) = 3,81$; $P < 0,05$), а также увеличение аккуратности выполнения задачи ($F(4,14) = 8,28$; $P < 0,01$). Крысы экспериментальной группы совершили меньшее число пропусков попыток (фактор «группа»: $F(1,57) = 75,02$; $P < 0,001$), вместе с тем различия с контрольной группой были более выражены в первых тренировочных сессиях (взаимодействие факторов «группа» × «степень тренированности»: $F(1,57) = 30,85$; $P < 0,001$). Большая аккуратность выполнения задачи также характеризовала животных

экспериментальной группы (фактор «группа»: $F(1,14) = 43,49$; $P < 0,001$), при этом различия между группами исчезали по мере тренировки навыка (взаимодействие факторов «группа» × «степень тренированности» × «очередность сессии»: $F(4,14) = 6,09$; $P < 0,01$). Крысы экспериментальной группы сразу после обучения совершали больше, а после тренировки – меньше преждевременных нажатий, чем животные контрольной группы (взаимодействие факторов «группа» × «степень тренированности»: $F(1,39) = 103,12$; $P < 0,001$).

Таким образом, в двухпедальном тесте оценки внимания животные, получившие на 7-й, 9-й и 11-й дни жизни фенциклидин (10 мг/кг), отличались большей аккуратностью выполнения задачи и совершали меньшее число пропусков попыток ответа. Что касается преждевременных нажатий на педаль, то непосредственно после обучения экспериментальные животные совершали их значительно больше, чем крысы из группы контроля, однако по мере тренировки точность поведенческого ответа повышалась (число преждевременных нажатий оказалось ниже, чем в контрольной группе), свидетельствуя о гиперфокусировке внимания во время решения данной оперантной задачи.

На первый взгляд, подобные результаты противоречат предположению о том, что блокаду глутаматных рецепторов NMDA-подтипа в неонатальный период жизни можно использовать для экспериментального моделирования когнитивных нарушений. Однако следует учитывать, что причины когнитивных нарушений могут быть связаны с дефектами механизмов, регулирующих восприятие и обработку внешних раздражителей [21]. Было показано, что при некоторых нейро-

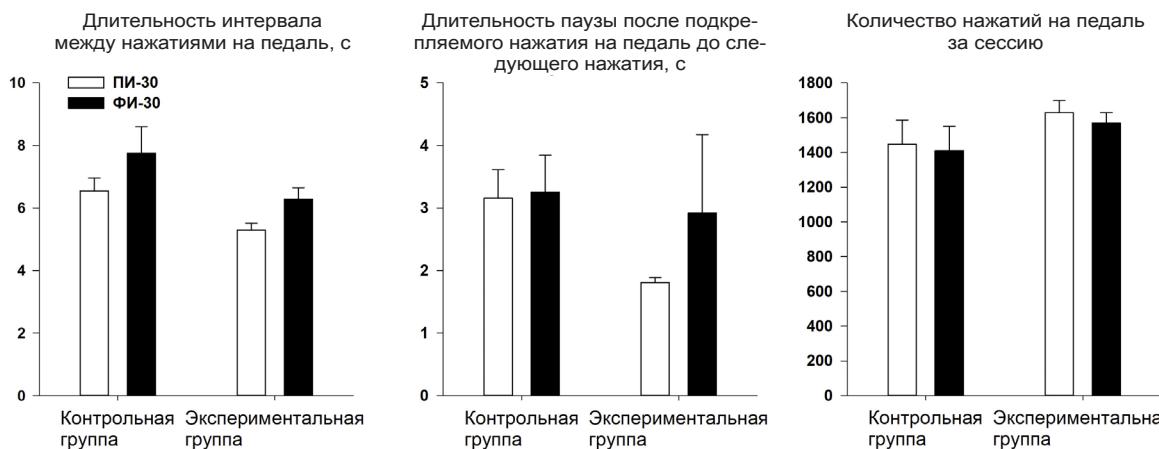


Рис. 3. Влияние троекратного введения (+)МК-801 (1 мг/кг, внутрибрюшинно, 1 раз в сутки) в неонатальный период жизни крыс в тесте оценки адаптации поведения к смене режима пищевого подкрепления (эксперимент 2): ПИ-30 – режим пищевого подкрепления «переменный интервал 30 с»; ФИ-30 – режим пищевого подкрепления «фиксированный интервал 30 с». Данные представлены как среднее значение ($M \pm m$)

Fig. 3. Effects of neonatal treatment with (+)MK-801 (3 injections QD, 1 mg/kg, i.p.) on adult rats' performance under the reinforcement learning task based on the response patterning under interval schedules of reinforcement (Experiment 2): VI-30 – schedule of food reinforcement «variable interval 30 s»; FI-30 – schedule of food reinforcement «fixed interval 30 s». Data are represented as ($M \pm m$)

психических заболеваниях, в первую очередь, при шизофрении, пациенты могут фокусировать внимание на релевантных источниках информации и отсеивать отвлекающие факторы в условиях, которые не перегружают нисходящие механизмы контроля, в результате чего в определенных ситуациях могут решать задачи в тестах оценки когнитивных функций даже эффективнее здоровых людей [22]. Однако, если условия заданий требуют рассредоточения внимания, развивается сенсорная «перегрузка» центральной нервной системы (ЦНС), приводящая к снижению эффективности выполнения задачи [23].

Гиперфокусировка внимания часто наблюдается в пространственных контекстах: например, пациенты могут быть склонны фокусироваться на узкой пространственной области, даже когда задача побуждает их обрабатывать широкую область. В то же время избыточная концентрация внимания может возникать и в контексте непространственной информации, такой как представление цвета и формы [22]. Более того, гиперфокусировка влияет не только на внимание, но и на объем рабочей памяти: если ресурсы когнитивной обработки задействуются более интенсивно, но на меньшем количестве презентаций, это может объяснить распространенный факт снижения объема рабочей памяти [24–26]. Косвенным подтверждением этой теории служат результаты нескольких исследований, в которых с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) установлена чрезмерная, неадекватная ситуации активность гиппокампа, таламуса и префронтальной коры у пациентов с шизофренией [27]. Гиперфокусировка, которую демонстрировали животные из группы, получав-

шей фенциклидин, в условиях экспериментальной задачи настоящего исследования может представлять собой один из видов нарушения внимания, происходящий в результате блокады глутаматных рецепторов NMDA-подтипа в неонатальный период жизни.

Эксперимент 2: тест оценки адаптации поведения к смене режима пищевого подкрепления. Переход от режима ПИ-30 к ФИ-30 приводил к увеличению паузы после подкрепляемого нажатия до следующего нажатия (рис. 3, б; фактор «режим подкрепления»: $F(1,165) = 5,61$; $P < 0,05$), в то время как длительность интервала между нажатиями на педаль (рис. 3, а; фактор «режим подкрепления»: $F(1,122) = 0,52$; $P = 0,47$) и число нажатий на педаль за сессию (рис. 3, в; фактор «режим подкрепления»: $F(1,220) = 0,24$; $P = 0,62$) значимо не изменились.

При этом поведение животных экспериментальной группы характеризовалось более короткими паузами перед нажатием на педаль после получения подкрепления (фактор «группа»: $F(1,165) = 8,74$; $P < 0,05$) при отсутствии значимых изменений двух других показателей, характеризующих адаптацию поведения к режиму подкрепления (фактор «группа»: длительность интервала между нажатиями на педаль – $F(1,122) = 1,01$; $P = 0,32$; число нажатий на педаль за сессию – $F(1,220) = 3,09$; $P = 0,08$). Влияния взаимодействия факторов «режим подкрепления» \times «группа» ни на один из показателей, характеризующих выполнение задания, выявлено не было.

В данном эксперименте мы сосредоточили внимание на изменении одного из многих компонентов исполнительной функции – способности поддерживать и адекватно обновлять поведенческий

ответ в условиях меняющегося текущего набора стимулов, что составляет основу когнитивной гибкости. Успешное обновление обязательно включает торможение предыдущего паттерна ответа, т. е. ингибиторный контроль. Режим подкрепления «переменный интервал» характеризуется медленным и устойчивым темпом реакции. Отличительная особенность режима подкрепления «фиксированный интервал» — более высокая частота реакции в конце интервала и медленное реагирование, также приводящее к появлению некоторой паузы (животные не совершают нажатий на педаль) сразу после получения подкрепления. Так, при переходе от переменного режима подкрепления (ПИ-30) к фиксированному (ФИ-30) происходило значимое увеличение паузы после подкрепления, изменение длительности которой определяло приспособляемость к новым условиям подкрепления животных обеих групп. Изменение паттерна оперантной реакции животных обеих групп носило одинаковый характер.

В целом крысы контрольной группы отличались от животных, получивших (+)МК-801 в неонatalный период жизни, большей длительностью паузы после подкрепления, что позволяет также сделать вывод о большей импульсивности животных экспериментальной группы. Большую импульсивность, свидетельствующую о нарушении ингибиторного контроля и оцениваемую по числу преждевременно совершаемых нажатий, отмечали сразу после обучения и у крыс, получивших в неонatalный период жизни фенциклидин (эксперимент 1). Эта особенность по мере тренировки становилась незаметной в выбранной экспериментальной задаче (двухпедальный тест оценки внимания), не требующей обрабатывать широкую пространственную область, за счет сверхинтенсивной фокусировки внимания, свойственной животным экспериментальной группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Апробация модели отсроченных когнитивных нарушений вследствие введения блокаторов NMDA-рецепторов в неонatalный период жизни крыс (7-й, 9-й и 11-й дни жизни) показала, что ранняя блокада глутаматных рецепторов NMDA-подтипа приводит к развитию у животных отсроченных нарушений ингибиторного контроля и внимания к сенсорному стимулу, что проявляется, соответственно, как повышение импульсивности в условиях задач на внимание и изменение режима подкрепления и как гиперфокусировка в задачах ограниченного выбора.

Благодарности

Авторы благодарны сотрудникам отдела психофармакологии Института фармакологии им. А. В. Вальдмана А. М. Гавриловой, С. В. Иванову и М. Г. Семиной за техническую помощь и уход за животными.

Acknowledgement

The authors are grateful to the staff of the Department of Psychopharmacology of the Valdman Institute of Pharmacology A. M. Gavrilova, S. V. Ivanov, M. G. Semina for technical assistance and animal care.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stuchlik A., Sumiyoshi T. Cognitive deficits in schizophrenia and other neuropsychiatric disorders: Convergence of preclinical and clinical evidence // Front Behav. Neurosci. – 2014. – Vol. 8. – P. 444. Doi: 10.3389/fnbeh.2014.00444.
2. Xu N., Huggon B., Saunders K. E. A. Cognitive impairment in patients with bipolar disorder: Impact of pharmacological treatment // CNS Drugs. – 2020. – Vol. 34. – P. 29–46. Doi: 10.1007/s40263-019-00688-2.
3. van der Meulen J. A., Bilbija L., Joosten R. N. et al. The NMDA-receptor antagonist MK-801 selectively disrupts reversal learning in rats // Neuroreport. – 2003. – Vol. 14. – P. 2225–2228. Doi: 10.1097/00001756-20031220-00018.
4. LaCrosse A. L., Burrows B. T., Angulo R. M. et al. mGluR5 positive allosteric modulation and its effects on MK-801 induced set-shifting impairments in a rat operant delayed matching/non-matching-to-sample task // Psychopharmacology (Berl). – 2015. – Vol. 232. – P. 251–258. Doi: 10.1007/s00213-014-3653-8.
5. Egerton A., Reid L., McKerchar C. E. et al. Impairment in perceptual attentional set-shifting following PCP administration: a rodent model of set-shifting deficits in schizophrenia // Psychopharmacology (Berl). – 2005. – Vol. 179. – P. 77–84. Doi: 10.1007/s00213-004-2109-y.
6. Egerton A., Reid L., McGregor S. et al. Subchronic and chronic PCP treatment produces temporally distinct deficits in attentional set shifting and prepulse inhibition in rats // Psychopharmacology (Berl). – 2008. – Vol. 198. – P. 37–49. Doi: 10.1007/s00213-008-1071-5.
7. The effects of NMDA receptor antagonists on attentional set-shifting task performance in mice / T. Kos, A. Nikiforuk, D. Rafa, P. Popik // Psychopharmacology (Berl). – 2011. – Vol. 214. – P. 911–921. Doi: 10.1007/s00213-010-2102-6.
8. Novel reinforcement learning paradigm based on response patterning under interval schedules of reinforcement / C. Schifani, I. Sukhanov, M. Dorofeikova, A. Bespalov // Behav Brain Res. – 2017. – Vol. 331. – P. 276–281. Doi: 10.1016/j.bbr.2017.04.043.
9. Динамика эффектов неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов МК-801 в teste распознавания

- зрительного стимула / И. М. Суханов, О. А. Драволина, Э. Э. Звартай, А. Ю. Беспалов // Эксперимента. и клин. фармакология. – 2021. – Т. 84. – С. 71–75. Doi: 10.30906/0869-2092-2021-84-2-71-75.
10. Glutamate antagonists have different effects on spontaneous locomotor activity in rats / W. Danysz, U. Essmann, I. Bresink, R. Wilke // Pharmacol Biochem Behav. – 1994. – Vol. 48. – P. 111–118. Doi: 10.1016/0091-3057(94)90506-1.
11. Ford L. M., Norman A. B., Sanberg P. R. The topography of MK-801-induced locomotor patterns in rats // Physiol Behav. – 1989. – Vol. 46. – P. 755–758. Doi: 10.1016/0031-9384(89)90363-6.
12. Gleason S. D., Shannon H. E. Blockade of phencyclidine-induced hyperlocomotion by olanzapine, clozapine and serotonin receptor subtype selective antagonists in mice // Psychopharmacology (Berl). – 1997. – Vol. 129. – P. 79–84. Doi: 10.1007/s002130050165.
13. Jeevakumar V., Driskill C., Paine A. et al. Ketamine administration during the second postnatal week induces enduring schizophrenia-like behavioral symptoms and reduces parvalbumin expression in the medial prefrontal cortex of adult mice // Behav Brain Res. – 2015. – Vol. 282. – P. 165–175. Doi: 10.1016/j.bbr.2015.01.010.
14. Downregulation of Npas4 in parvalbumin interneurons and cognitive deficits after neonatal NMDA receptor blockade: relevance for schizophrenia / R. Shepard, K. Heslin, P. Hagerdorn, L. Coutellier // Transl Psychiatry. – 2019. – Vol. 9. – A. 99. Doi: 10.1038/s41398-019-0436-3.
15. Plataki M. E., Diskos K., Sougklakos C. et al. Effect of neonatal treatment with the NMDA receptor antagonist, MK-801, during different temporal windows of postnatal period in adult prefrontal cortical and hippocampal function // Front Behav Neurosci. – 2021. – Vol. 15. – A. 689193. Doi: 10.3389/fnbeh.2021.689193.
16. Wangen K., Myhrer T., Moldstad J. N. et al. Modulatory treatment of NMDA receptors in neonatal rats affects cognitive behavior in adult age // Brain Res. Dev. Brain Res. – 1997. – Vol. 99. – P. 126–130. Doi: 10.1016/s0165-3806(96)00204-0.
17. Sircar R., Rudy J. W. Repeated neonatal phencyclidine treatment impairs performance of a spatial task in juvenile rats // Ann N Y Acad Sci. – 1998. – Vol. 844. – P. 303–309. Doi: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb08244.x.
18. Ghotbi Ravandi S., Shabani M., Bashiri H., Saeedi Goraghani M., Khodamoradi M., Nozari M. Ameliorating effects of berberine on MK-801-induced cognitive and motor impairments in a neonatal rat model of schizophrenia // Neurosci Lett. – 2019. – Vol. 706. – P. 151–157. Doi: 10.1016/j.neulet.2019.05.029.
19. Moghadam A. A., Vose L. R., Miry O. et al. Pairing of neonatal phencyclidine exposure and acute adolescent stress in male rats as a novel developmental model of schizophrenia // Behav Brain Res. – 2021. – Vol. 409. – A. 113308. Doi: 10.1016/j.bbr.2021.113308.
20. Белозерцева И. В., Беспалов А. Ю., Больщаков О. П. и др. Руководство по использованию лабораторных животных для научных и учебных целей в СПбГМУ им. И. П. Павлова / под ред. Э. Э. Звартай. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003. – 57 с.
21. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia // Am J Psychiatry. – 2003. – Vol. 160. – P. 13–23. Doi: 10.1176/appi.ajp.160.1.13.
22. The hyperfocusing hypothesis: A new account of cognitive dysfunction in schizophrenia / S. J. Luck, B. Hahn, C. J. Leonard, J. M. Gold // Schizophr Bull. – 2019. – Vol. 45. – P. 991–1000. Doi: 10.1093/schbul/sbz063.
23. Quednow B. B., Frommann I., Berning J. et al. Impaired sensorimotor gating of the acoustic startle response in the prodrome of schizophrenia // Biol. Psychiatry. – 2008. – Vol. 64. – P. 766–773. Doi: 10.1016/j.biopsych.2008.04.019.
24. Barch D. M., Moore H., Nee D. E. et al. CNTRICS imaging biomarkers selection: working memory // Schizophr Bull. – 2012. – Vol. 38. – P. 43–52. Doi: 10.1093/schbul/sbr160.
25. Johnson M. K., McMahon R. P., Robinson B. M. et al. The relationship between working memory capacity and broad measures of cognitive ability in healthy adults and people with schizophrenia // Neuropsychology. – 2013. – Vol. 27. – P. 220–229. Doi: 10.1037/a0032060.
26. Lee J., Park S. Working memory impairments in schizophrenia: a meta-analysis // J. Abnorm. Psychol. – 2005. – Vol. 114. – P. 599–611. Doi: 10.1037/0021-843X.114.4.599.
27. Tregellas J. R., Ellis J., Shatt S. et al. Increased hippocampal, thalamic, and prefrontal hemodynamic response to an urban noise stimulus in schizophrenia // Am. J. Psychiatry. – 2009. – Vol. 166. – P. 354–360. Doi: 10.1176/appi.ajp.2008.08030411.

REFERENCES

1. Stuchlik A., Sumiyoshi T. Cognitive deficits in schizophrenia and other neuropsychiatric disorders: Convergence of preclinical and clinical evidence // Front Behav Neurosci. 2014;8:444. Doi: 10.3389/fnbeh.2014.00444.
2. Xu N., Hugon B., Saunders K. E. A. Cognitive impairment in patients with bipolar disorder: Impact of pharmacological treatment // CNS Drugs. 2020;34:29–46. Doi: 10.1007/s40263-019-00688-2.
3. van der Meulen J. A., Bilbija L., Joosten R. N., de Bruin J. P., Feenstra M. G. The NMDA-receptor antagonist MK-801 selectively disrupts reversal learning in rats // Neuroreport. 2003;14:2225–2228. Doi: 10.1097/00001756-20031202-00018.
4. LaCrosse A. L., Burrows B. T., Angulo R. M., Conrad P. R., Himes S. M., Mathews N., Wegner S. A., Taylor S. B., Olive M. F. mGluR5 positive allosteric modulation and its effects on MK-801 induced set-shifting impairments in a rat operant delayed matching/non-matching-to-sample task // Psychopharmacology (Berl). 2015;(232):251–258. Doi: 10.1007/s00213-014-3653-8.
5. Egerton A., Reid L., McKerchar C. E., Morris B. J., Pratt J. A. Impairment in perceptual attentional set-shifting following PCP administration: a rodent model of set-shifting deficits in schizophrenia // Psychopharmacology (Berl). 2005;(179):77–84. Doi: 10.1007/s00213-004-2109-y.
6. Egerton A., Reid L., McGregor S., Cochran S. M., Morris B. J., Pratt J. A. Subchronic and chronic PCP treatment produces temporally distinct deficits in attentional set shifting and prepulse inhibition in rats // Psychopharmacology (Berl). 2008;(198):37–49. Doi: 10.1007/s00213-008-1071-5.
7. Kos T., Nikiforuk A., Rafa D., Popik P. The effects of NMDA receptor antagonists on attentional set-shifting task performance in mice // Psychopharmacology (Berl). 2011;214:911–921. Doi: 10.1007/s00213-010-2102-6.
8. Schifani C., Sukhanov I., Dorofeikova M., Bespalov A. Novel reinforcement learning paradigm based on response patterning under interval schedules of reinforcement // Behav Brain Res. 2017;331:276–281. Doi: 10.1016/j.bbr.2017.04.043.
9. Sukhanov I. M., Dravolina O. A., Zvartau E. E., Bespalov A. Yu. Dynamics of non-competitive NMDA blocker MK-801 effects in visual signal detection test // Eksperimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya. – 2021. – Vol. 84. – P. 71–75. Doi: 10.30906/0869-2092-2021-84-2-71-75.
10. Danysz W., Essmann U., Bresink I., Wilke R. Glutamate antagonists have different effects on spontaneous

- locomotor activity in rats // Pharmacol Biochem Behav. 1994;48:111–118. Doi: 10.1016/0091-3057(94)90506-1.
11. Ford L. M., Norman A. B., Sanberg P. R. The topography of MK-801-induced locomotor patterns in rats // Physiol Behav. 1989;46:755–58. Doi: 10.1016/0031-9384(89)90363-6.
 12. Gleason S. D., Shannon H. E. Blockade of phencyclidine-induced hyperlocomotion by olanzapine, clozapine and serotonin receptor subtype selective antagonists in mice // Psychopharmacology (Berl). 1997;129:79–84. Doi: 10.1007/s002130050165.
 13. Jeevakumar V., Driskill C., Paine A., Sobhaniyan M., Vakil H., Morris B., Ramos J., Kroener S. Ketamine administration during the second postnatal week induces enduring schizophrenia-like behavioral symptoms and reduces parvalbumin expression in the medial prefrontal cortex of adult mice // Behav Brain Res. 2015;282:165–175. Doi: 10.1016/j.bbr.2015.01.010.
 14. Shepard R., Heslin K., Hagerdorn P., Coutellier L. Downregulation of Npas4 in parvalbumin interneurons and cognitive deficits after neonatal NMDA receptor blockade: relevance for schizophrenia // Transl Psychiatry. 2019;9:99. Doi: 10.1038/s41398-019-0436-3.
 15. Plataki M. E., Diskos K., Sougklakos C., Velissariou M., Georgilis A., Stavroulaki V., Sidiropoulou K. Effect of neonatal treatment with the NMDA receptor antagonist, MK-801, during different temporal windows of postnatal period in adult prefrontal cortical and hippocampal function // Front Behav Neurosci. 2021;15:689193. Doi: 10.3389/fnbeh.2021.689193.
 16. Wangen K., Myhrer T., Moldstad J. N., Iversen E. G., Fonnum F. Modulatory treatment of NMDA receptors in neonatal rats affects cognitive behavior in adult age // Brain Res Dev Brain Res. 1997;99:126–130. Doi: 10.1016/s0165-3806(96)00204-0.
 17. Sircar R., Rudy J. W. Repeated neonatal phencyclidine treatment impairs performance of a spatial task in juvenile rats // Ann N Y Acad Sci. 1998;844:303–309. Doi: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb08244.x.
 18. Ghotbi Ravandi S., Shabani M., Bashiri H., Saeedi Goraghani M., Khodamoradi M., Nozari M. Ameliorating effects of berberine on MK-801-induced cognitive and motor impairments in a neonatal rat model of schizophrenia // Neurosci Lett. 2019;706:151–157. Doi: 10.1016/j.neulet.2019.05.029.
 19. Moghadam A. A., Vose L. R., Miry O., Zhang X. L., Stanton P. K. Pairing of neonatal phencyclidine exposure and acute adolescent stress in male rats as a novel developmental model of schizophrenia // Behav Brain Res. 2021;409:113308. Doi: 10.1016/j.bbr.2021.113308.
 20. Belozertseva I. V., Bespalov A. Yu., Bol'shakov O. P. [et al.] Guidelines for the Use of Laboratory Animals for Scientific and Educational Purposes in the Saint Petersburg State Medical University / ed.: E.E. Zvartau. – SPb: SPbGMU publishing house, 2003. – 57 p.
 21. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia // Am J Psychiatry. 2003;160:13–23. Doi: 10.1176/appi.ajp.160.1.13.
 22. Luck S. J., Hahn B., Leonard C. J., Gold J. M. The hyperfocusing hypothesis: A new account of cognitive dysfunction in schizophrenia // Schizophr Bull. 2019;45:991–1000. Doi: 10.1093/schbul/sbz063.
 23. Quednow B. B., Frommann I., Berning J., Kühn K. U., Maier W., Wagner M. Impaired sensorimotor gating of the acoustic startle response in the prodrome of schizophrenia // Biol Psychiatry. 2008;64:766–773. Doi: 10.1016/j.biopsych.2008.04.019.
 24. Barch D. M., Moore H., Nee D. E., Manoach D. S., Luck S. J. CNTRICS imaging biomarkers selection: working memory // Schizophr Bull. 2012;38:43–52. Doi: 10.1093/schbul/sbr160.
 25. Johnson M. K., McMahon R. P., Robinson B. M., Harvey A. N., Hahn B., Leonard C. J., Luck S. J., Gold J. M. The relationship between working memory capacity and broad measures of cognitive ability in healthy adults and people with schizophrenia // Neuropsychology. 2013;27:220–229. Doi: 10.1037/a0032060.
 26. Lee J., Park S. Working memory impairments in schizophrenia: a meta-analysis // J Abnorm Psychol. 2005;114:599–611. Doi: 10.1037/0021-843X.114.4.599.
 27. Tregellas J.R., Ellis J., Shatt S., Du Y. P., Rojas D. C. Increased hippocampal, thalamic, and prefrontal hemodynamic response to an urban noise stimulus in schizophrenia // Am J Psychiatry. 2009;166:354–360. Doi: 10.1176/appi.ajp.2008.08030411.

Информация об авторах

Суханов Илья Михайлович, доктор медицинских наук, зав. лабораторией фармакологии поведения отдела психофармакологии Института фармакологии им. А. В. Вальдмана, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-9251-9923; **Драволина Ольга Андреевна**, кандидат биологических наук, зав. лабораторией экспериментальной фармакологии аддиктивных состояний отдела психофармакологии Института фармакологии им. А. В. Вальдмана, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7100-7857; **Белозертцева Ирина Владимировна**, кандидат биологических наук, зав. отделом психофармакологии Института фармакологии им. А. В. Вальдмана, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8572-3600; **Сухотина Ирина Александровна**, кандидат биологических наук, доцент кафедры фармакологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7056-0925.

Information about authors

Sukhanov Ilya M., Dr. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Behavioral Pharmacology of the Department of Psychopharmacology of Valdman Institute of Pharmacology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-9251-9923; **Dravolina Olga A.**, Cand. of Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Experimental Pharmacology of Addictive States of the Department of Psychopharmacology of Valdman Institute of Pharmacology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7100-7857; **Belozerseva Irina V.**, Cand. of Sci. (Biol.), Head of the Department of Psychopharmacology of Valdman Institute of Pharmacology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8572-3600; **Sukhotina Irina A.**, Cand. of Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Pharmacology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7056-0925.



Оригинальные работы / Original papers

© СС ① Коллектив авторов, 2022
УДК [616-092.19 : 615.357.814] : 611.013
DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-40-45

Н. А. Пасатецкая^{1*}, С. И. Климшин¹, Т. Д. Васильева¹, Е. В. Лопатина^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт физиологии имени И. П. Павлова» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ МЕЛАТОНИНА ПРИ ОКСИДАТИВНОМ СТРЕССЕ В ЭМБРИОНАЛЬНЫЙ ПЕРИОД РАЗВИТИЯ

Поступила в редакцию 10.07.2022 г.; принята к печати 18.07.2022 г.

Резюме

Введение. Мелатонин является мощным эндогенным антиоксидантом, обеспечивает нормальное течение беременности и рождение здорового ребенка. Снижение концентрации гормона в крови коррелирует с тяжестью преэклампсии. В настоящее время мелатонин рассматривают как перспективный антиоксидант, который может улучшить состояние матери при преэклампсии, одновременно защищая плод от неблагоприятной внутриутробной среды.

Цель — изучить прямое влияние мелатонина на ремоделирование ткани сердца куриного эмбриона в норме и при моделировании оксидативного стресса.

Методы и материалы. В работе использован метод органотипической культуры ткани сердца 10–12-дневных куриных эмбрионов. Оксидативный стресс моделировали введением в питательную среду адреналина в дозе 10^{-4} М или гомоцистеин тиолактона в концентрации 10^{-3} М.

Результаты. Обнаружен трофотропный эффект мелатонина в концентрации 10^{-6} М. Препарат стимулировал рост экспланктатов ткани сердца на 20 %. Адреналин проявил кардиотоксическое действие в концентрациях 10^{-4} и 10^{-6} М. Мелатонин (10^{-6} М) нивелировал кардиотоксический эффект адреналина (10^{-4} М). Кардиотоксический эффект гомоцистеин тиолактона (10^{-3} М) в присутствии мелатонина (10^{-6} М) сохранялся.

Заключение. В эмбриональный период мелатонин устраниет кардиотоксическое влияние окислительного стресса, вызванного высокой концентрацией адреналина, но не гомоцистеин тиолактона.

Ключевые слова: органотипическая культура, ткань сердца, мелатонин, адреналин, гомоцистеин тиолактон, оксидативный стресс

Для цитирования: Пасатецкая Н. А., Климшин С. И., Васильева Т. Д., Лопатина Е. В. Физиологическая роль мелатонина при оксидативном стрессе в эмбриональный период развития. Учёные записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2022;29(3):40–45. DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-40-45.

* **Автор для связи:** Наталья Анатольевна Пасатецкая, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: npasatetckaia@yandex.ru.

**Natalia A. Pasatetckaia^{1*}, Svyatoslav I. Klimshin¹, Tatyana D. Vasilyeva¹,
Ekaterina V. Lopatina^{1,2}**

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

² Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

THE PHYSIOLOGICAL ROLE OF MELATONIN IN OXIDATIVE STRESS DURING THE EMBRYONIC PERIOD OF DEVELOPMENT

Received 10.07.2022; accepted 18.07.2022

Summary

Introduction. Melatonin, being a powerful endogenous antioxidant, provides healthy course of pregnancy and childbirth. Decrease of melatonin levels in blood correlates with severity of preeclampsia. Currently, melatonin is viewed as a perspective antioxidant, able to improve mother's condition during preeclampsia and protect fetus from unfavorable intrauterine environment.

The objective was to study melatonin effects on remodeling of chicken embryo heart tissue under normal conditions and under oxidative stress model.

Materials and methods. The study was performed using organotypic culture of heart tissue of 10–12-day-old chicken embryos. Oxidative stress was modeled by adding epinephrine 10^{-4} M or homocysteine thiolactone 10^{-3} M to culture medium.

Results. The tropotrophic effects of melatonin was detected at a concentration of 10^{-6} M. Drug stimulated heart tissue explants' growth on 20 %. Epinephrine showed cardiotoxic effects at concentrations of 10^{-4} and 10^{-6} M. Melatonin (10^{-6} M) neutralized cardiotoxic effects of epinephrine (10^{-4} M). Cardiotoxic effects of homocysteine thiolactone (10^{-3} M) preserved in presence of melatonin (10^{-6} M).

Conclusion. During embryonic period, melatonin neutralizes cardiotoxic effects of oxidative stress caused by a high concentration of epinephrine, but not by homocysteine thiolactone.

Keywords: heart tissue, organotypic culture, melatonin, epinephrine, homocysteine thiolactone, oxidative stress

For citation: Pasatetckaia N. A., Klimshin S. I., Vasilyeva T. D., Lopatina E. V. The physiological role of melatonin in oxidative stress during the embryonic period of development. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2022;29(3):40–45. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-40-45.

* **Corresponding author:** Natalia A. Pasatetckaia, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: npasatetckaia@yandex.ru.

ВВЕДЕНИЕ

В эмбриональный период развития закладывается фундамент для правильной работы органов и систем в ходе дальнейшего онтогенеза. Особую роль в это время играет функциональная система «мать – плацента – плод». При патологическом течении беременности наиболее часто встречается нарушение маточно-плацентарного кровотока, сопровождающееся развитием преэклампсии и гипоксии плода. По данным Минздрава России [1], в последние десятилетия гипертензивные осложнения при беременности занимают 4-е место в списке причин материнской смертности. В течение долгого времени контроль артериального давления антигипертензивными препаратами являлся наиболее безопасным способом пролонгировать беременность для снижения риска неонатальной смертности. Однако антигипертензивная терапия не устраняет основную причину развития преэклампсии – хроническое и ухудшающееся гипоксически-реперфузионное повреждение плаценты [2]. Дальнейшее исследование патогенеза заболевания показало важную роль оксидативного стресса в развитии преэклампсии. К сожалению, антиоксиданты, такие как витамины С и Е, принятые во время беременности, не продемонстрировали значительных положительных эффектов в ходе клинических испытаний [3–4].

Мелатонин – гормон, секретируемый клетками эпифиза и энteroхромаффинными клетками внутренних органов, – является мощным эндогенным антиоксидантом. В условиях окислительного стресса он оказывает множество эффектов: регулирует уровень про- и противовоспалительных цитокинов, снижает уровень гомоцистеина, стабилизирует клеточные мембранны, уменьшает активность циклооксигеназы-2, ядерного фактораkapпа-B и экспрессии индуцибелной NO-синтазы и др. При беременности уровень мелатонина увеличивается, особенно после 24-й недели, и снова падает после родов [5]. Обнаружено, что в ночное время уровень мелатонина у женщин с тяжелой преэклампсией ниже, чем у женщин со здоровой

беременностью [6]. Фактически степень дефицита мелатонина в ночное время коррелирует с тяжестью преэклампсии [7]. Таким образом, мелатонин рассматривают как перспективный антиоксидант, который может улучшить состояние матери при преэклампсии, одновременно защищая плод от неблагоприятной внутриутробной среды [2].

Целью работы было изучить прямое влияние мелатонина на ремоделирование ткани сердца куриного эмбриона в норме и при моделировании оксидативного стресса, вызванного адреналином и гомоцистеин тиолактоном.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

В работе использован метод органотипической культуры ткани сердца. Объектами исследования являлись эксплантаты ткани сердца 10–12-дневных куринных эмбрионов. Этот срок гестации соответствует 19–24-й неделе развития плода человека [8]. Каждая серия экспериментов включала в себя 60 контрольных и 60 экспериментальных эксплантатов на каждую исследованную концентрацию действующих веществ.

Препаровку куриных эмбрионов осуществляли в стерильных условиях. Кусочки ткани желудочков размером около 1 мм помещали в стерильные чашки Петри диаметром 40 мм на коллагеновую подложку. Добавляли питательную среду, состоящую из раствора Хенкса (50 % об.) («Биолот», Россия), среды Игла (40 % об.) («Биолот», Россия), эмбриональной телячьей сыворотки (9,5 % об.) (Thermo Fisher Scientific, Южная Америка), глюкозы 40 % (0,5 % об.) (АО «ПФК Обновление», Россия), цiproфлоксацина (2 мг/мл) («Красфарма ПАО», Россия), и культивировали в CO_2 -инкубаторе (Binder, Германия) при 37°C и 5 % CO_2 в течение 3 суток. В питательную среду экспериментальных эксплантатов добавляли мелатонин (Sigma, США), адреналин (Sigma, США) и гомоцистеин тиолактон (Sigma, США) согласно протоколу эксперимента. Оксидативный стресс моделировали введением в питательную среду адреналина в дозе 10^{-4} M или гомоцистеин тиолактона в концентрации 10^{-3} M.

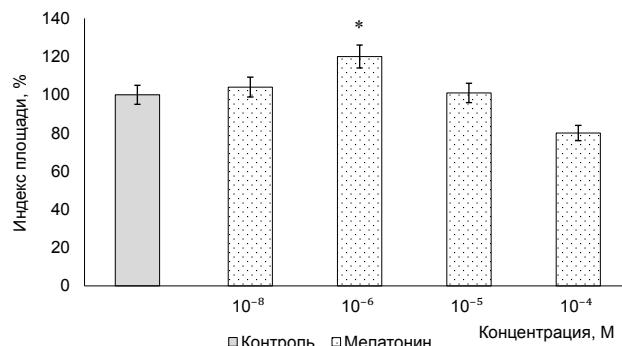


Рис. 1. Влияние мелатонина на рост ткани сердца в органотипической культуре: * – $p<0,05$, достоверные различия относительно контроля

Fig. 1. Melatonin effects on heart tissue growth in organotypic culture: * – $p<0,05$, significant difference from control

Контрольные эксплантаты культивировали в питательной среде стандартного состава.

Для количественной оценки степени роста эксплантатов применяли морфометрический метод. Морфометрический критерий «индекс площади» рассчитывали как отношение общей площади эксплантата к площади исходной зоны. Значение индекса площади контрольных эксплантатов принимали за 100 %.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы «Statistica 10.0». При сравнении контрольной и экспериментальной групп использовали t -критерий Стьюдента для двух независимых выборок. Различия считались достоверными при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Источником мелатонина для эмбриона является плацента и мелатонин, циркулирующий в крови матери. Концентрации гормона в плазме крови находятся в пикомолярном диапазоне [6]. Антиоксидантная активность мелатонина проявляется уже на ранних стадиях эмбрионального развития. В преовуляторной фолликулярной жидкости человека его концентрация в 3 раза превышает таковую в сыворотке крови [9]. По-видимому, мелатонин играет важную роль в созревании ооцита, оплодотворении и раннем развитии эмбрионов. Использование мелатонина (10^{-4} М) в среде для культивирования *in vitro* эмбрионов человека позволяет улучшить эмбриональное развитие до преимплантационных стадий. Культивирование эмбрионов с мелатонином в дозе 10^{-6} М увеличивает частоту наступления клинической беременности после переноса размороженного эмбриона [10]. Считается, что мелатонин модулирует кардиометаболические реакции плода *in vivo* на острую гипоксию за счет увеличения биодоступности NO [11].

В нашем исследовании изучали влияние мелатонина на рост эксплантатов ткани сердца в диапазоне концентраций от 10^{-8} до 10^{-4} М. В дозе 10^{-6} М

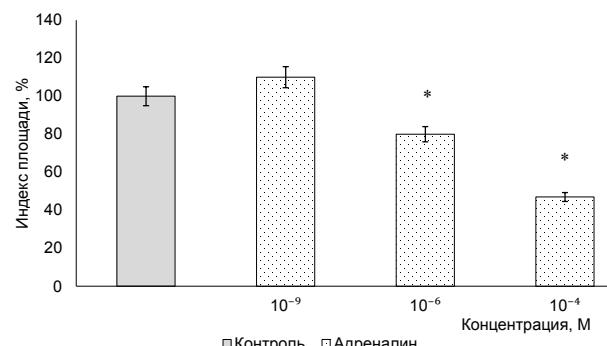


Рис. 2. Кардиотокическое действие высоких концентраций адреналина: * – $p<0,05$, достоверные различия относительно контроля

Fig. 2. Cardiotoxic effects of epinephrine high concentrations: * – $p<0,05$, significant difference from control

мелатонин стимулировал рост экспериментальных эксплантатов на (20 ± 2) % ($n=60$, $p<0,05$). В остальных концентрациях мелатонин на рост эксплантатов ткани сердца не влиял (рис. 1)

В следующей серии эксперимента изучали влияние адреналина на рост эксплантатов ткани сердца в диапазоне концентраций от 10^{-9} до 10^{-4} М (рис. 2). Действие препарата было дозозависимым. Максимальный ингибирующий эффект адреналин проявил в концентрации 10^{-4} М. Индекс площади экспериментальных эксплантатов был ниже контрольного значения на ($53\pm1,2$) % ($n=60$, $p<0,05$). В дозе 10^{-6} М адреналин угнетал рост эксплантатов ткани сердца на ($20\pm2,1$) % ($n=60$, $p<0,05$). При добавлении адреналина в дозе 10^{-9} М в питательную среду индекс площади экспериментальных эксплантатов не отличался от контрольного значения.

Для оценки возможного кардиопротекторного действия мелатонина в условиях оксидативного стресса, вызванного высокой концентрацией адреналина, эксплантаты ткани сердца культивировали в питательной среде, содержащей мелатонин (10^{-6} М) и адреналин (10^{-4} М) (рис. 3). Мелатонин нивелировал кардиотокический эффект адреналина. Индекс площади экспериментальных эксплантатов был ниже контрольного значения на ($20\pm1,8$) % ($n=60$, $p<0,05$) и отличался от индекса площади эксплантатов ткани сердца, культивируемых в питательной среде в присутствии только адреналина (10^{-4} М). Данные согласуются с результатами ряда работ о том, что мелатонин регулирует синтез катехоламинов [12], а также обладает прямым антиадренергическим действием. Введение мелатонина в дозе 10^{-5} М блокировало бета-адренерическую стимуляцию по механизму отрицательной обратной связи и увеличивало концентрацию протеинкиназы С. Антиадренерическое действие мелатонина опосредовано активацией рецепторов мелатонина и NO-синтазы [13].

Мелатонин защищает эндотелиальные клетки, нейроны и глию от действия радикалов, генерируемых гомоцистеином, и предотвращает

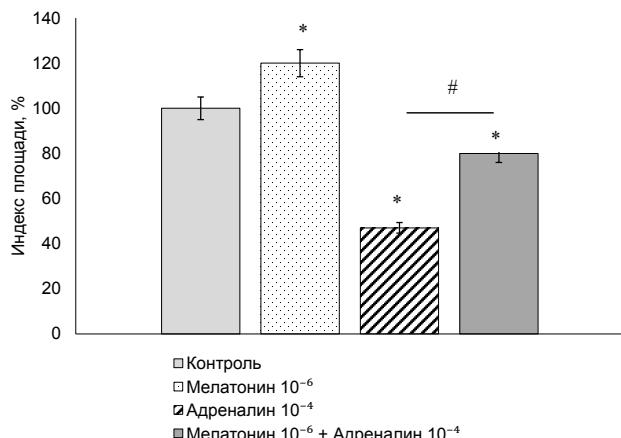


Рис. 3. Мелатонин нивелирует кардиотоксический эффект адреналина: * – $p<0,05$, достоверные различия относительно контроля; # – $p<0,05$, достоверные различия относительно индекса площади эксплантов, культивируемых в присутствии адреналина

Fig. 3. Melatonin neutralizes cardiotoxic effects of epinephrine: * – $p<0.05$, significant difference from control; # – $p<0.05$, significant differences from area index of explants cultivated in the presence of adrenaline

структурные изменения в клетках, приводящие к нарушению сократительной способности кровеносных сосудов и дегенерации нейронов [14]. Кроме того, обнаружены реципрокные отношения между уровнями мелатонина и гомоцистеина в плазме крови. Механизм снижения уровня гомоцистеина мелатонином остается неизвестным [15].

Следующая серия эксперимента посвящена оценке возможного кардиопротекторного действия мелатонина на фоне высоких концентраций гомоцистеин тиолактона. Исследование влияния гомоцистеин тиолактона на рост эксплантов ткани сердца проведено ранее [16]. Установлено, что в дозе 10^{-3} М гомоцистеин тиолактон оказывает кардиотоксическое действие. Индекс площади экспериментальных эксплантов был на 60 % ниже контрольного значения. Фармакологический анализ показал, что кардиотоксический эффект гомоцистеин тиолактона может быть опосредован ингибированием работы Na/K-АТФазы. Аналогичный вывод был сделан о причине нейротоксических эффектов гомоцистеин тиолактона [17]. Необходимо отметить, что повышение концентрации гомоцистеин тиолактона при беременности оказывает негативное влияние на развитие нервной трубы.

При культивировании эксплантов ткани сердца в питательной среде, содержащей мелатонин (10^{-6} М), на фоне гомоцистеин тиолактона (10^{-3} М) кардиотоксическое действие гомоцистеин тиолактона сохранялось (рис. 4). Индекс площади экспериментальных эксплантов был ниже контрольного значения на (50 ± 4) % ($n = 60$, $p<0,05$) и значимо не отличался от индекса площади эксплантов, культивируемых в присутствии только гомоцистеин тиолактона (10^{-3} М).

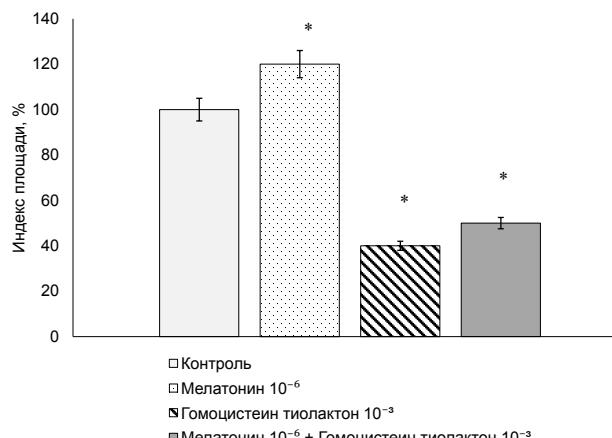


Рис. 4. Кардиотоксический эффект гомоцистеин тиолактона сохраняется в присутствии мелатонина: * – $p<0,05$, достоверные различия относительно контроля

Fig. 4. Cardiotoxic effects of homocysteine thiolactone preserved in presence of melatonin: * – $p<0.05$, significant difference from control

ВЫВОДЫ

1. В прямых экспериментах в условиях органотипической культуры ткани сердца 10–12-дневных куриных эмбрионов обнаружены трофотропный эффект мелатонина в концентрации 10^{-6} М и кардиотоксические эффекты высоких концентраций адреналина.

2. Обнаружен кардиопротективный эффект мелатонина. Мелатонин (10^{-6} М) нивелирует кардиотоксический эффект адреналина.

3. Кардиотоксический эффект гомоцистеин тиолактона (10^{-3} М) сохраняется в присутствии мелатонина (10^{-6} М).

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдаены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

- Пылаева Н. Ю., Шифман Е. М., Куликов А. В. и др. Презклампсия. Эклампсия. Анестезия и интенсивная терапия.

- пия в родах и послеродовом периоде: обзор литературы // Вестн. интенсив. терапии им. А. И. Салтанова. – 2020. – № 1. – С. 41–52. Doi: 10.21320/1818-474X-2020-1-41-52.
2. Langston-Cox A., Marshall S. A., Lu D. et al. Melatonin for the Management of Preeclampsia: A Review // Antioxidants (Basel). – 2021. – Vol. 10, № 3. – P. 376. Doi: 10.3390/antiox10030376.
3. Poston L., Briley A. L., Seed P. T. et al. Vitamins in Pre-eclampsia (VIP) Trial Consortium. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial // Lancet. – 2006. – Vol. 367, № 9517. – P. 1145–1154. Doi: 10.1016/S0140-6736(06)68433-X.
4. Kalpdev A., Saha S. C., Dhawan V. Vitamin C and E supplementation does not reduce the risk of superimposed PE in pregnancy // Hypertens Pregnancy. – 2011. – Vol. 30, № 4. – P. 447–456. Doi: 10.3109/10641955.2010.507840.
5. Ejaz H., Figaro J. K., Woolner A. M. F. et al. Maternal Serum Melatonin Increases During Pregnancy and Falls Immediately After Delivery Implicating the Placenta as a Major Source of Melatonin // Front Endocrinol (Lausanne). – 2021. – Vol. 11. – P. 623038. Doi: 10.3389/fendo.2020.623038.
6. Nakamura Y., Tamura H., Kashida S. et al. Changes of serum melatonin level and its relationship to feto-placental unit during pregnancy // J. Pineal. Res. – 2001. – Vol. 30, № 1. – P. 29–33. Doi: 10.1034/j.1600-079x.2001.300104.x.
7. Zeng K., Gao Y., Wan J. et al. The reduction in circulating levels of melatonin may be associated with the development of preeclampsia // J. Hum. Hypertens. – 2016. – Vol. 30, № 11. – P. 666–671. Doi: 10.1038/jhh.2016.37.
8. Martins R. A., Pearson R. A. Control of cell proliferation by neurotransmitters in the developing vertebrate retina // Brain Res. – 2008. – Vol. 1192. – P. 37–60. Doi: 10.1016/j.brainres.2007.04.076.
9. Brzezinski A., Seibel M. M., Lynch H. J. et al. Melatonin in human preovulatory follicular fluid // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1987. – Vol. 64, № 4. – P. 865–867. Doi: 10.1210/jcem-64-4-865.
10. Кириенко К. В., Апрышко В. П., Харитонова М. А. и др. Культивирование эмбрионов человека в среде с различным содержанием мелатонина // Проблемы репродукции. – 2018. – Т. 24, № 2. – С. 69–74. Doi: 10.17116/repro201824269-74.
11. Thakor A. S., Allison B. J., Niu Y. et al. Melatonin modulates the fetal cardiovascular defense response to acute hypoxia // J Pineal Res. – 2015. – Vol. 59, № 1. – P. 80–90. Doi: 10.1111/jpi.12242.
12. Komatsubara M., Hara T., Hosoya T. et al. Melatonin regulates catecholamine biosynthesis by modulating bone morphogenetic protein and glucocorticoid actions // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. – 2017. – Vol. 165, Pt B. – P. 182–189. Doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.06.002.
13. Genade S., Genis A., Ytrehus K. et al. Melatonin receptor-mediated protection against myocardial ischaemia/reperfusion injury: role of its anti-adrenergic actions // J. Pineal Res. – 2008. – Vol. 45, № 4. – P. 449–458. Doi: 10.1111/j.1600-079X.2008.00615.x.
14. Karolczak K., Watala C. Melatonin as a Reducer of Neuro- and Vasculotoxic Oxidative Stress Induced by Homocysteine // Antioxidants (Basel). – 2021. – Vol. 10, № 8. – P. 1178. Doi: 10.3390/antiox10081178.
15. Paul R., Borah A. The potential physiological cross-talk and interrelationship between two sovereign endogenous amines, melatonin and homocysteine // Life Sci. – 2015. – Vol. 139. – P. 97–107. Doi: 10.1016/j.lfs.2015.07.031.
16. Lopatina E. V., Kipenka A. V., Penniyaynen V. A. et al. Organotypic tissue culture investigation of homocysteine thiolactone cardiotoxic effect // Acta Physiologica Hungarica. – 2015. – Vol. 102, № 2. – P. 137–142. Doi: 10.1556/036.102.2015.2.4.
17. Rašić-Marković A., Stanojlović O., Hrnčić D. The activity of erythrocyte and brain Na⁺/K⁺ and Mg²⁺-ATPases in rats subjected to acute homocysteine and homocysteine thiolactone administration // Mol. Cell Biochem. – 2009. – Vol. 327, № 1–2. – P. 39–45. Doi: 10.1007/s11010-009-0040-6.

REFERENCES

- Pylaeva N. Yu., Shifman E. M., Kulikov A. V., Artymuk N. V., Belokrinitskaya T. E., Phillipov O. S., Babich T. Yu. Preeclampsia. Eclampsia. Anesthesia and intensive care in childbirth and the puerperium. Review. Annals of Critical Care. 2020;(1):41–52. (In Russ.). Doi: 10.21320/1818-474X-2020-1-41-52.
- Poston L., Briley A. L., Seed P. T., Kelly F. J., Shenann A. H. Vitamins in Pre-eclampsia (VIP) Trial Consortium. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial // Lancet. 2006;367(9517):1145–1154. Doi: 10.1016/S0140-6736(06)68433-X.
- Kalpdev A., Saha S. C., Dhawan V. Vitamin C and E supplementation does not reduce the risk of superimposed PE in pregnancy // Hypertens Pregnancy. 2011;30(4):447–456. Doi: 10.3109/10641955.2010.507840.
- Langston-Cox A., Marshall S. A., Lu D., Palmer K. R., Wallace E. M. Melatonin for the Management of Preeclampsia: A Review // Antioxidants (Basel). 2021;10(3):376. Doi: 10.3390/antiox10030376.
- Ejaz H., Figaro J. K., Woolner A. M. F., Thottakam B. M. V., Galley H. F. Maternal Serum Melatonin Increases During Pregnancy and Falls Immediately After Delivery Implicating the Placenta as a Major Source of Melatonin // Front Endocrinol (Lausanne). 2021;(11):623038. Doi: 10.3389/fendo.2020.623038.
- Nakamura Y., Tamura H., Kashida S., Takayama H., Yamagata Y., Karube A., Sugino N., Kato H. Changes of serum melatonin level and its relationship to feto-placental unit during pregnancy // J Pineal Res. 2001;30(1):29–33. Doi: 10.1034/j.1600-079x.2001.300104.x.
- Zeng K., Gao Y., Wan J., Tong M., Lee A. C., Zhao M., Chen Q. The reduction in circulating levels of melatonin may be associated with the development of preeclampsia // J Hum Hypertens. 2016;30(11):666–671. Doi: 10.1038/jhh.2016.37.
- Martins R. A., Pearson R. A. Control of cell proliferation by neurotransmitters in the developing vertebrate retina // Brain Res. 2008;1192:37–60. Doi: 10.1016/j.brainres.2007.04.076.
- Brzezinski A., Seibel M. M., Lynch H. J., Deng M. H., Wurtman R. J. Melatonin in human preovulatory follicular fluid // J Clin Endocrinol Metab. 1987;64(4):865–867. Doi: 10.1210/jcem-64-4-865.
- Kirienko K. V., Apryshko V. P., Kharitonova M. A., Ermilova I. Yu., Konkova A. L., Bolt A. I., Klepukov A. A., Mironova A. G., Naumova A. A., Bozina Ya. V., Struyf A. B., Simonenko E. Yu., Yakovenko S. A. Culturing of human embryos with different content of melatonin in media // Проблемы Репродукции. 2018;24(2):69–74. (In Russ.). Doi: 10.17116/repro201824269-74.
- Komatsubara M., Hara T., Hosoya T., Toma K., Tsukamoto-Yamauchi N., Iwata N., Inagaki K., Wada J., Otsuka F. Melatonin regulates catecholamine biosynthesis by modulating bone morphogenetic protein and glucocorticoid actions // J Steroid Biochem Mol Biol. 2017;165(Pt B):182–189. Doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.06.002.
- Thakor A. S., Allison B. J., Niu Y., Botting K. J., Serón-Ferré M., Herrera E. A., Giussani D. A. Melatonin

modulates the fetal cardiovascular defense response to acute hypoxia // J Pineal Res. 2015;59(1):80–90. Doi: 10.1111/jpi.12242.

13. Genade S., Genis A., Ytrehus K., Huisamen B., Lochner A. Melatonin receptor-mediated protection against myocardial ischaemia/reperfusion injury: role of its anti-adrenergic actions // J Pineal Res. 2008;45(4):449–458. Doi: 10.1111/j.1600-079X.2008.00615.x.

14. Rašić-Marković A., Stanojlović O., Hrnčić D. The activity of erythrocyte and brain Na⁺/K⁺ and Mg²⁺-ATPases in rats subjected to acute homocysteine and homocysteine thiolactone administration // Mol Cell Biochem. 2009;327(1–2):39–45. Doi: 10.1007/s11010-009-0040-6.

15. Karolczak K., Watala C. Melatonin as a Reducer of Neuro- and Vasculotoxic Oxidative Stress Induced by Homocysteine // Antioxidants (Basel). 2021;10(8):1178. Doi: 10.3390/antiox10081178.

16. Paul R., Borah A. The potential physiological cross-talk and interrelationship between two sovereign endogenous amines, melatonin and homocysteine // Life Sci. 2015;139:97–107. Doi: 10.1016/j.lfs.2015.07.031.

17. Lopatina E. V., Kipenka A. V., Penniyaynen V. A., Psatetskaya N. A., Krylov B. V., Djuric D. Organotypic tissue culture investigation of homocysteine thiolactone cardiotoxic effect // Acta Physiologica Hungarica. 2015;102(2):137–142. Doi: 10.1556/036.102.2015.2.4.

Информация об авторах

Пасатецкая Наталья Анатольевна, кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии нормальной, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8979-6460; **Климшин Святослав Игоревич**, студент лечебного факультета, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-9071-0492; **Васильева Татьяна Дмитриевна**, студентка педиатрического факультета, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-4412-6735; **Лопатина Екатерина Валентиновна**, доктор биологических наук, доцент, зав. кафедрой физиологии нормальной, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ведущий научный сотрудник лаборатории физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем, Институт физиологии им. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-0729-5852.

Information about authors

Pasatetckaia Natalia A., Cand. of Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Normal Physiology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8979-6460; **Klimshin Svyatoslav I.**, Student of the Faculty of Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-9071-0492; **Vasilyeva Tatyana D.**, Student of the Faculty of Pediatrics, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-4412-6735; **Lopatina Ekaterina V.**, Dr. of Sci. (Biol.), Associate Professor, Head of the Department of Normal Physiology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Leading Research Fellow at the Laboratory of Physiology of Cardiovascular and Lymphatic Systems, Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-0729-5852.



УЧЁНЫЕ ЗАПИСКИ ПСПБГМУ им. акад. И. П. ПАВЛОВА

The Scientific Notes of Pavlov University

journal homepage: www.sci-notes.ru

Оригинальные работы / Original papers

© СС ① Коллектив авторов, 2022
УДК [577.174.52 : 612.112.94]:615.851-036.8
DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-46-54

**А. М. Заботина^{1,2*}, А. С. Журавлев¹, М. Н. Грунина¹, Р. Ф. Насырова^{3,4}, Е. В. Волкова²,
А. А. Тюрин², О. В. Лиманкин⁴, А. П. Отмахов⁵, Е. М. Крупицкий^{2,3}, Н. Г. Незнанов^{2,3},
А. Е. Тараксина¹⁻³**

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики имени Б. П. Константина Национального исследовательского центра „Курчатовский институт“», г. Гатчина, Россия

² Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Санкт-Петербургская городская психиатрическая больница № 1 имени П. П. Кащенко, Никольское, Россия

⁵ Государственное казенное учреждение здравоохранения «Психиатрическая больница св. Николая Чудотворца», Санкт-Петербург, Россия

ЭКСПРЕССИЯ РЕЦЕПТОРА ДОФАМИНА DRD1 (мРНК, БЕЛОК) В ЛИМФОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И ПРОГНОЗ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Поступила в редакцию 24.03.2022 г.; принята к печати 18.07.2022 г.

Резюме

Введение. Существует проблема прогноза эффективности и безопасности терапии антипсихотическими препаратами, одна из мишеней которых – рецептор дофамина D1. Лимфоциты периферической крови (ЛПК) – объект исследования рецепторов нейротрансмиссии.

Цель – изучение экспрессии гена *DRD1* (мРНК, белок) в ЛПК как возможного биомаркера прогноза терапии оланzapином и галоперидолом.

Методы и материалы. Выборка: 106 пациентов с диагнозом «Расстройство шизофренического спектра». Дизайн исследования: проспективное лонгитудинальное наблюдение с назначением препарата путем рандомизации. Оценка психического статуса и развития паркинсонизма: шкалы Позитивных и негативных синдромов (PANSS) и Симпсона Агнуса (SAS). Материал исследования – ЛПК. Уровень мРНК гена *DRD1* определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Концентрацию белка DRD1 в ЛПК измеряли методом иммуноферментного анализа.

Результаты. При воздействии галоперидола (но не оланзапина) в течение 28 дней концентрация белка DRD1 в ЛПК снижалась зависимо от его начального уровня. Уровень мРНК гена *DRD1* в ЛПК оставался неизменным при действии препаратов. Пациенты с эффективной терапией оланзапином имели более низкие значения уровня мРНК *DRD1*. Побочные эффекты терапии (паркинсонизм, набор веса) не были ассоциированы с изучаемыми характеристиками DRD1.

Заключение. Действие галоперидола приводит к снижению концентрации белка DRD1 в ЛПК, которое зависит от начального уровня белка. Эффективная терапия оланзапином ассоциирована с пониженным уровнем мРНК *DRD1* в ЛПК до начала лечения.

Ключевые слова: DRD1, шизофрения, антипсихотики, лимфоциты периферической крови

Для цитирования: Заботина А. М., Журавлев А. С., Грунина М. Н., Насырова Р. Ф., Волкова Е. В., Тюрин А. А., Лиманкин О. В., Отмахов А. П., Крупицкий Е. М., Незнанов Н. Г., Тараксина А. Е. Экспрессия рецептора дофамина DRD1 (мРНК, белок) в лимфоцитах периферической крови и прогноз антипсихотической терапии. Учёные записки ПСПБГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2022;29(3):46 – 54. DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-46-54.

*Автор для связи: Анна Михайловна Заботина, НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ, 188300, Ленинградская обл., г. Гатчина, мкр. Орлова роща, д. 1. E-mail: a.zabotina@gmail.com.

Anna M. Zabotina^{1,2*}, Alexander S. Zhuravlev¹, Mariya N. Grunina¹, Regina F. Nasirova^{3,4}, Evgeniya V. Volkova², Alexander A. Tyurin², Oleg V. Limankin⁴, Andrey P. Otmakhov⁵, Evgeny M. Krupitsky^{2,3}, Nikolay G. Neznanov^{2,3}, Anastasiya E. Taraskina¹⁻³

¹ Petersburg Nuclear Physics Institute (PNPI), Gatchina, Russia

² Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

³ V. M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia

⁴ St. Petersburg City Psychiatric Hospital № 1 named after P. P. Kashchenko, Nikolskoye, Russia

⁵ Psychiatric Hospital of St. Nicholas the Wonderworker, Saint Petersburg, Russia

DOPAMINE RECEPTOR DRD1 EXPRESSION (mRNA, PROTEIN LEVEL) IN PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES AND PROGNOSIS OF ANTIPSYCHOTIC THERAPY

Received 24.03.2022; accepted 18.07.2022

Summary

Introduction. There is a problem in predicting the efficacy and safety of antipsychotic therapy. Dopamine receptor D1 is one of the targets of antipsychotics. Peripheral blood lymphocytes (PBL) are the research object of neurotransmission receptors. The **objective** was to study DRD1 gene expression (mRNA, protein level) in PBL as a possible biomarker of olanzapine and haloperidol therapy prognosis.

Methods and Materials. Sample: 106 patients diagnosed with schizophrenic spectrum disorder. Study design: prospective longitudinal follow-up with drug administration by randomization. Assessment of mental status and development of Parkinsonism: Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) and Simpson-Agnus Scale (SAS), respectively. PBL was study material. *DRD1* mRNA level was determined by real-time PCR. DRD1 protein concentration in PBL was measured by enzyme immunoassay.

Results. Haloperidol (but not olanzapine) treatment for 28 days, leads to DRD1 protein concentration decrease in PBL in a manner dependent on its initial level. *DRD1* mRNA level in PBL remained unchanged during the treatment. Patients with effective therapy by olanzapine had lower *DRD1* mRNA levels. Side effects of the therapy (Parkinsonism, weight gain) were not associated with studied DRD1 parameters.

Conclusions. Haloperidol treatment leads to a decrease of DRD1 protein concentration in PBL, which depends on the initial protein level. Effective olanzapine therapy is associated with reduced *DRD1* mRNA level in PBL before the treatment.

Keywords: DRD1, schizophrenia, antipsychotics, peripheral blood lymphocytes

For citation: Zabotina A. M., Zhuravlev A. S., Grunina M. N., Nasirova R. F., Volkova E. V., Tyurin A. A., Limankin O. V., Otmakhov A. P., Krupitsky E. M., Neznanov N. G., Taraskina A. E. Dopamine receptor DRD1 expression (mRNA, protein level) in peripheral blood lymphocytes and prognosis of antipsychotic therapy. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2022;29(3):46–54. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-46-54.

* Corresponding author: Anna M. Zabotina, Kurchatov Institute, 1, mkr. Orlova Roshcha, Gatchina, Leningradskaya Oblast, 188300, Russia. E-mail: a.zabotina@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Расстройства шизофренического спектра (РШС) – тяжелые психические заболевания, которые приводят к инвалидности до 40 % случаев, снижают продолжительность жизни в среднем на 10 лет [1]. Симптомы шизофрении возникают при дисбалансе дофаминергической нейротрансмиссии в центральной нервной системе (ЦНС), хотя этиология заболевания неизвестна. РШС – системные заболевания, вовлекающие в себя нервную, эндокринную и иммунную системы [2]. Основная терапия РШС – прием антипсихотиков, при этом для трети пациентов лечение оказывается неэффективным или сопровождается развитием нежелательных явлений, в связи с чем актуальна персонализация терапии. Лимфоциты периферической крови (ЛПК) рассматриваются в качестве клеточной модели для изучения дисбаланса нейромедиаторов [3, 4]. Было показано изменение уровня экспрессии генов нейротрансмиссии в иммунных клетках при психических патологиях и приеме различных препаратов [5].

Существует пять подтипов рецепторов дофамина – DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, DRD5, все они

являются сопряженными с G-белками. Хотя действие большинства антипсихотиков основано на блокаде DRD2, происходит связывание с другими рецепторамиmonoаминов. Рецептор DRD1 – наиболее распространенный в ЦНС дофаминовый receptor, он модулирует нейротрансмиссию DRD2, играет одну из ключевых ролей в когнитивных функциях [6]. Сниженное количество DRD1 в базальных ганглиях пациентов с шизофренией ассоциировано с развитием когнитивных и негативных симптомов [7].

Цель исследования – оценка уровня экспрессии гена *DRD1* (мРНК и белок) в ЛПК до лечения и при воздействии оланzapина и галоперидола у пациентов с РШС в качестве биомаркера прогноза терапии.

Исследование включает в себя пациентов с первым психотическим эпизодом, не получавших антипсихотическую терапию ранее, что исключает влияние данных препаратов на биохимические показатели и развитие побочных эффектов. Рандомизация при назначении препаратов исключает разницу в формировании групп, получавших терапию. Назначение препарата в режиме моно-

Таблица 1

Эффективность терапии и развитие побочных эффектов при приеме галоперидола и оланzapина

Table 1

Efficacy of therapy and development of side effects of haloperidol and olanzapine

Антидепрессант	Эффективность терапии	Паркинсонизм	Антидепрессант-индуцированный набор веса
Галоперидол (n=52)	62 % (n=32) да; 38 % (n=20) нет	66 % (n=34) да; 34 % (n=18) нет	9 % (n=5) да; 91 % (n=47) нет
Оланzapин (n=54)	74 % (n=40) да; 26 % (n=14) нет	9 % (n=5) да; 91 % (n=49) нет	27 % (n=15) да; 63 % (n=39) нет

терапии также исключает влияние других медикаментов на изучаемые показатели.

Таким образом, дизайн исследования впервые позволил получить информацию об изменениях экспрессии гена *DRD1* на уровнях транскрипции и трансляции под действием антидепрессивных препаратов.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Формирование исследуемых групп. Выборка включала в себя 106 мужчин с диагнозом «РШС», средний возраст – 27 (23÷30,5) лет, первый психотический эпизод. Методом рандомизации пациентов разделили на две группы терапии: оланzapином (n=54) и галоперидолом (n=52). Психометрическую оценку проводили с использованием шкалы позитивных и негативных синдромов (PANSS). Терапия считалась эффективной в случае снижения общего балла по шкале PANSS более чем на 20 % от начального значения. Нежелательные явления терапии оценивали при помощи шкалы SAS, а также взвешиванием пациентов. Значение SAS больше 3 считалось признаком развития паркинсонизма. Антидепрессант-индуцированный набор веса диагностировали при наборе массы тела более 7 % от начального значения через 28 дней терапии [8]. Данные приведены в табл. 1.

Материал для исследования – периферическая венозная кровь (V=10 мл), 0,5 М ЭДТА (pH 8,0) в качестве антикоагуланта.

Выделение ЛПК проводили центрифугированием в градиенте плотности Фиколла (Ficoll-Paque PLUS, *Healthcare Life Science*, Германия).

Выделение тотальной РНК проводили сорбентно-колоночным методом (RNeasy Mini Kit, *QIAGEN*, Германия). кДНК получали методом обратной транскрипции (Reverd Aid First Strand cDNA Synthesis Kit).

Определение уровня мРНК гена DRD1 проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (RT-PCR) методом нормализованной экспрессии гена с выбранным контрольным образцом ΔΔCq, в системе CFX96 (*Bio-Rad*) (зонды TaqMan). Референсный ген: *GNB2L1* (guanine nucleotide binding protein beta polypeptide 2-like). Последовательности прямого и обратного праймеров и зонда: 5'-GAATACCTGGGTGTG-TGCAA-3', 5'-GGACACAAGACACCCACTCTGA-3',

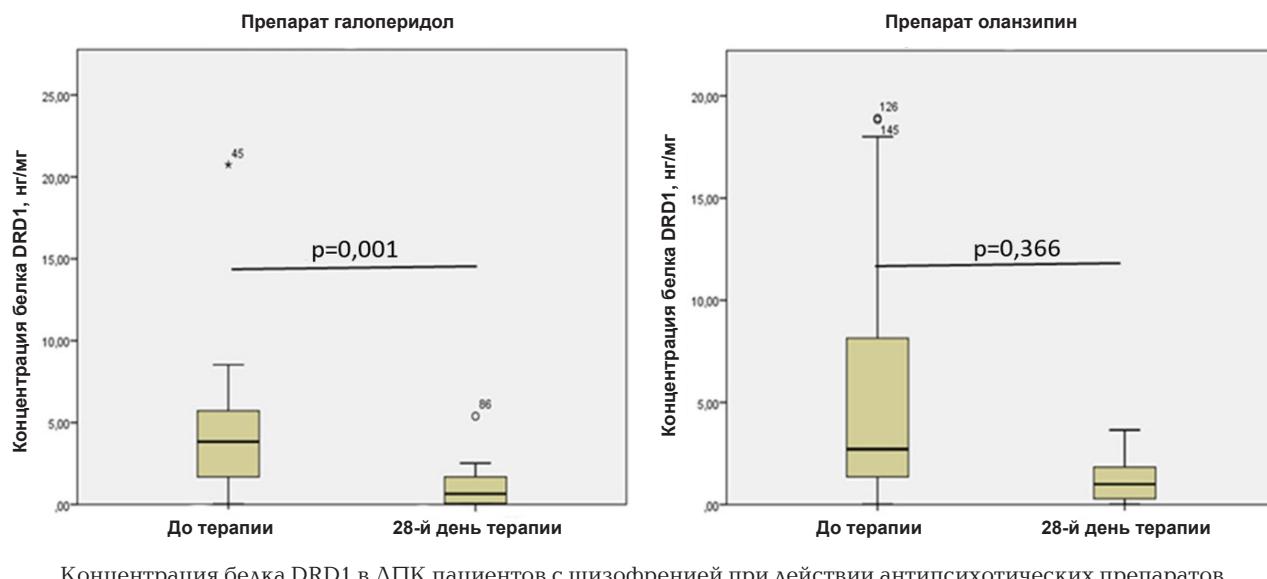
HEX-TACACTGTCCAGGATGAGA-BHQ2. Эндогенный контроль: смесь кДНК, нескольких здоровых доноров. Реакция проводилась в трех повторах в 25 мкл реакционной смеси, содержащей 67 мМ Tris-HCl (pH 8,8), 16,6 мМ сульфата аммония, 0,1 % Triton X-100, 2,5 мМ MgCl₂ (*Thermo Scientific*, США), по 2,5 мМ каждого dNTP (*Thermo Scientific*, США), по 25 пМ прямого и обратного праймеров для гена *GNB2L1* («Синтол», Россия), 1 ед. акт. Тац ДНК-полимеразы («Биосан», Россия), 6 % от объема (1,5 мкл) коммерческой смеси, содержащей праймеры и зонд для гена *DRD1* (*Thermo Fisher Scientific*, США) и 1 мкг кДНК в качестве матрицы. Температурно-временной режим: первичная денатурация при 95 °C в течение 5 мин, далее 45 циклов: 95 °C – 10 с (плавление), 60 °C – 20 с (отжиг), 72 °C – 10 с (синтез). Заключительный синтез – 72 °C 5 мин.

Определение количества белка рецептора DRD1. Лизис ЛПК осуществляли в буфере, содержащем 1 % Triton X-100, 0,5 % дезоксиходата натрия, 0,1 % SDS, 150 мМ NaCl, 50 мМ Tris (pH 8,0) и 1 % смеси ингибиторов протеаз (#P8340, *Sigma-Aldrich*, Germany), в течение 20–30 мин на льду. Концентрацию общего белка в клеточных лизатах определяли с помощью набора Pierce BCA Protein Assay Kit (*Thermo Scientific*, США). Концентрацию белка DRD1 определяли в 20 мг общей белковой фракции ЛПК методом иммуноферментного анализа (ИФА) (ELISA kit for Dopamine Receptor 1, *CloudClone Corp*, США).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы «SPSS 21.0», (IBM, США), использовали непараметрические критерии. Данные представлены значениями медианы, первого и третьего квартилей.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе работы были измерены относительный уровень экспрессии гена *DRD1* и уровень белка рецептора дофамина DRD1 в ЛПК в группах пациентов до начала лечения и через 28 дней терапии. Антидепрессивные препараты действуют на рецепторы дофамина в ЦНС, а также оказывают системное действие на организм. ЛПК содержат на поверхности все рецепторы дофамина и могут отражать процессы изменения экспрессии генов, происходящие в нейронах [9]. С другой стороны,



Концентрация белка DRD1 в ЛПК пациентов с шизофренией при действии антипсихотических препаратов
DRD1 protein concentration in PBL of patients with schizophrenia receiving antipsychotic medication

при шизофрении показаны изменения иммунной системы, которые, возможно, являются частью патогенеза и могут являться биомаркерами прогноза антипсихотической терапии [2].

В группе пациентов, получавших галоперидол, уровень экспрессии *DRD1* повышался, но статистически значимого изменения не происходило: 1,22 (0,16÷10,11) до терапии, vs 4,62 (0,77÷13,97) через 28 дней, $p=0,178$ (критерий Фридмана для связанных выборок). В группе пациентов, получавших оланzapин, уровень мРНК через 28 дней терапии оставался неизменным: 1,30 (0,17÷7,46) до лечения vs 0,79 (0,19÷4,19) после лечения, $p=0,353$ (критерий Фридмана для связанных выборок). Таким образом, мы не обнаружили изменения уровня мРНК гена *DRD1* при воздействии данных препаратов. В исследовании G. H. Shariati et al. [10] обнаружено изменение экспрессии гена *DRD2* у пациентов с шизофренией при терапии галоперидолом, в то время как уровень мРНК *DRD1* оставался неизменным, лечение оланzapином не приводило к изменению уровня экспрессии ни одного из пяти подтипов рецепторов дофамина. Таким образом, результат данной работы согласуется с проведенным ранее исследованием. В работе A. Wysokiński et al. [11] показано увеличение уровня экспрессии мРНК *DRD1* *in vitro* в первичной культуре ЛПК, полученной от здоровых доноров при культивировании с галоперидолом, при этом воздействие оланzapином не приводило к изменению уровня экспрессии *DRD1*. Эксперимент *in vitro* отражает процессы воздействия антипсихотиков в изолированной клетке, в то время как *in vivo* играют роль различные факторы: скорость метаболизма препарата, особенности диеты, респираторные инфекции, время воздействия и пр.

Известно, что галоперидол и оланzapин оказывают влияние на экспрессию генов. Терапия галоперидолом индуцирует эпигенетические изменения,

модулируя экспрессию микро-РНК, общее метилирование ДНК, экспрессию генов белков, вовлеченных в процессы метилирования ДНК, а также передачи сигнала в ЦНС [12,13]. Оланzapин также может влиять на экспрессию ряда генов, например, увеличивает уровень мРНК супероксиддисмутазы и рецепторов для факторов роста нервов p75 [14].

Мы также оценили изменение уровня белка DRD1 в ЛПК под действием терапии. Для оценки изменения концентрации белка DRD1 использовали критерий Фридмана для связанных выборок. Терапия галоперидолом приводила к статистически значимому снижению концентрации DRD1 в ЛПК с 3,83 (1,49÷5,76) до 0,65 (0,06÷1,77), $p=0,001$. При этом в группе пациентов, получавших оланzapин, показатель снижался, но статистически значимых различий достигнуто не было: 2,71 (1,28÷8,53) до терапии vs 1,00 (0,21÷1,91) после лечения, $p=0,366$ (рисунок). В эксперименте, проведенном A. Wysokiński et al. [11] не происходило изменения концентрации белка DRD1 в ЛПК под действием галоперидола и оланzapина *in vitro*, причем воздействие кветиапином приводило к повышению концентрации DRD1 в ЛПК.

Мы не обнаружили корреляции между показателями уровня мРНК *DRD1* и количества белка рецептора дофамина D1 в ЛПК пациентов до терапии ($r=0,045$, $p=0,754$, критерий Спирмена). При этом при воздействии оланzapина наблюдалась статистически значимая корреляция между уровнями мРНК *DRD1* до лечения и после 28 дней терапии ($r=0,385$, $p=0,039$), а также между концентрацией белка D1 до лечения и уровнем мРНК через 28 дней терапии ($r=0,449$, $p=0,022$) (критерий Спирмена). При воздействии галоперидола подобных корреляций выявлено не было. Указанные зависимости сложно интерпретировать, поскольку в системе присутствует большое количество факторов, влияющих на данные параметры.

Таблица 2

Уровень мРНК DRD1 и белка DRD1 в зависимости от эффективности и безопасности терапии оланzapином

Table 2

DRD1 mRNA and protein levels depending on the efficacy and safety of olanzapine therapy

Показатель	Эффективность терапии		Паркинсонизм		Антисихотик-индукционный набор веса	
	да	нет	да	нет	да	нет
Белок DRD1	2,09 (1,15÷5,89)	7,26 (3,00÷9,77)	6,80 (4,12÷6,8)	2,56 (1,09÷9,09)	1,98 (0,59÷6,55)	4,12 (1,52÷9,77)
p, критерий U Манна – Уитни для независимых выборок	p=0,089		p=0,264		p=0,188	
mРНК DRD1	0,73 (0,05÷5,22)	3,09 (0,92÷18,67)	5,06 (5,06÷5,06)	2,10 (0,64÷3,51)	1,46 (0,45÷3,50)	2,10 (0,71÷4,52)
p, критерий U Манна – Уитни для независимых выборок	p=0,046*		p=0,283		p=0,758	

Таблица 3

Уровень мРНК DRD1 и белка DRD1 в зависимости от эффективности и безопасности терапии галоперидолом

Table 3

DRD1 mRNA and protein levels depending on the efficacy and safety of haloperidol therapy

Показатель	Эффективность терапии		Паркинсонизм		Антисихотик-индукционный набор веса	
	да	нет	да	нет	да	нет
Белок DRD1	4,00 (2,27÷5,80)	3,73 (1,39÷5,76)	3,85 (1,69÷6,33)	3,50 (0,92÷4,0)	4,91 (3,64÷4,91)	3,69 (1,34÷5,70)
p, критерий U Манна – Уитни для независимых выборок	p=0,774		p=0,218		p=0,616	
mРНК DRD1	1,06 (0,08÷2,37)	2,92 (0,18÷14,74)	1,789 (0,42÷4,05)	2,84 (0,77÷5,30)	1,45 (0,15÷1,45)	2,84 (1,22÷4,07)
p, критерий U Манна – Уитни для независимых выборок	p=0,120		p=0,924		p=0,600	

Далее была проанализирована динамика снижения концентрации белка путем вычитания у каждого пациента из значений концентрации белка в первой точке исследования (C1) значений концентрации белка через 28 дней терапии (C2): C_{delta}=C1 – C2. Обнаружена положительная корреляция между концентрацией белка до терапии (C1) и изменением концентрации DRD1 через 28 дней лечения (C_{delta}): терапия галоперидолом – r=0,679, p=0,005; оланzapином – r=0,748, p=0,005 (критерий Спирмена).

Снижение концентрации белка DRD1 коррелировало с его начальным уровнем, при этом транскрипционная активность оставалась неизменной, что дает возможность предположить интернализацию рецепторов в эндосомы с последующей деградацией. G-белок-сопряженные рецепторы образуют на поверхностях клеток димеры и олигомеры. Известно существование комплексов DRD1-DRD1, DRD1-DRD2, DRD1-DRD3, DRD1-HRH3-NMDAR, DRD1-ADORA1 [15]. По всей видимости, играет роль именно соотношение количества рецепторов друг к другу. Если галоперидол блокирует рецепто-

ры DRD2, то происходит в большей степени активация рецепторов DRD1 дофамином, приводящая к дальнейшей реакции десенсибилизации, что имеет клиническое значение, влияя на терапевтический эффект [16]. Поскольку уровень мРНК DRD1 остается неизменным при приеме препаратов, можно предположить, что влияние нейролептиков на общий уровень метилирования, описанный ранее [17], а также другие воздействия на транскрипцию гена DRD1 в ЛПК менее выражены в условиях *in vivo*, согласно данному исследованию.

Терапия антисихотиками оценивается при помощи двух критериев – эффективность (улучшение психического состояния) и безопасность (отсутствие негативных явлений). Терапия оланzapином была эффективной для 74 % пациентов, галоперидолом – для 62 %. Пациентов разделили на группы по эффективности терапии и сравнили все изучаемые характеристики рецептора дофамина D1 между ними. Поскольку начальные уровни мРНК и белка DRD1 являются важными для прогноза эффективности терапии, приводятся результаты для данных показателей. У пациентов

с эффективной нормализацией психического статуса, получавших оланzapин, уровень мРНК *DRD1* до терапии был ниже, чем в группе малоэффективной терапии: 0,73 (0,05÷5,22) vs 3,09 (0,92÷18,67), $p=0,046$ (критерий U Манна – Уитни для независимых выборок), тогда как при терапии галоперидолом статистически значимых различий не выявлено (табл. 2; 3). Ранее была показана корреляция изменения психического статуса по шкале общего клинического впечатления с уровнем экспрессии гена *DRD1* при приеме галоперидола [10]. В нашем эксперименте не наблюдалось корреляции значений PANSS с уровнем мРНК *DRD1*.

Далее была проанализирована ассоциация экспрессии гена *DRD1* (мРНК, белок) с развитием побочных эффектов терапии: паркинсонизм и антипсихотик-индуцированный набор веса.

Нейролептический паркинсонизм развивается вследствие приема сильнодействующих антагонистов дофаминовых рецепторов при блокировании более 80 % рецепторов *DRD2* в нигростриарном пути головного мозга [9]. Под данным литературы [17, 18], при терапии галоперидолом происходит изменение экспрессии генов белков, участвующих в нейротрансмиссии, нейропластичности и окислительном стрессе, что может приводить к развитию побочных эффектов. На данный момент нет данных об ассоциации экстрапирамидных побочных эффектов и экспрессии рецепторов дофамина в ЛПК.

Нейролептический паркинсонизм диагностировали у 66 % пациентов, принимавших галоперидол, и у 9 %, принимавших оланzapин. Мы не обнаружили статистически значимых различий в уровнях мРНК *DRD1* и белка *DRD1* до начала терапии у пациентов с паркинсонизмом и без этого побочного эффекта в обеих группах по препарату (табл. 2; 3).

Частые побочные эффекты атипичных антипсихотиков – метаболические нарушения, первым признаком которых является быстрый набор веса, приводящий к осложнениям, таким как инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа, нарушения липидного обмена и сердечно-сосудистые заболевания [19, 20].

Вклад рецептора дофамина *DRD1* в развитие ожирения активно изучается. С одной стороны, *DRD1* модулирует нейротрансмиссию *DRD2*-рецепторов в зонах мозга, ответственных за насыщение, а также выработку пролактина [21]. С другой стороны, *DRD1* участвует в регуляции процессов воспаления и обмене веществ в жировой ткани [22, 23]. По литературным данным [24], ожирение у психически здоровых людей ассоциировано с воспалением (изменением субпопуляционного состава лимфоцитов), увеличением уровня лептина в плазме крови, снижением экспрессии триптофангидроксилазы, а также снижением уровня экспрессии в ЛПК рецепторов *DRD2*, *DRD4*, *DRD5*. Таким образом, антипсихотики, воздействуя на рецепторы дофамина в ЦНС и на периферии, могут

изменять гомеостаз дофамина в крови и жировой ткани, приводя к метаболическим нарушениям.

Антипсихотик-индуцированный набор веса наблюдался у 9 % пациентов, получавших галоперидол, и у 27 %, получавших оланzapин. Уровни мРНК *DRD1* и белка *DRD1* в актуальном психическом состоянии у пациентов с антипсихотик-индуцированным набором веса статистически значимо не отличались от показателей пациентов без данного побочного эффекта в обеих группах по препарату (табл. 2; 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При действии галоперидола происходит снижение концентрации белка *DRD1* в ЛПК, которое зависит от начального уровня белка. Эффективная терапия оланзапином ассоциирована с пониженным уровнем мРНК *DRD1* в ЛПК до начала лечения.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдаены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования. Государственное задание: № 121052800046-9; № 121060200125-2.

Financing

The study was carried out within the framework of state budget financing. State task: № 121052800046-9; № 121060200125-2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lopez A. D., Murray C. C. The global burden of disease, 1990–2020 // Nat. Med. – 1998. – № 4. – P. 1241–1243. Doi: 10.1038/3218.
2. Kroken R. A., Sommer I. E., Steen V. M. et al. Constructing the immune signature of schizophrenia for clinical use and research: An integrative review translating descriptives into diagnostics // Frontiers in Psychiatry. – 2019. – Vol. 9, № 753. – P. 1–16. Doi: 10.3389/fpsyg.2018.00753.
3. Levite M. Dopamine and T cells: dopamine receptors and potent effects on T cells, dopamine production in T cells, and abnormalities in the dopaminergic system in T cells in autoimmune, neurological and psychiatric diseases // Acta Physiol. – 2016. – № 216. – P. 42–89. Doi: 10.1111/apha.12476.

4. McKenna F., McLaughlin P. J., Lewis B. J. et al. Dopamine receptor expression on human T- and B-lymphocytes, monocytes, neutrophils, eosinophils and NK cells: a flow cytometric study // *J. Neuroimmunol.* – 2002. – Vol. 132, № 1–2. – P. 34–40. Doi: 10.1016/s0165-5728(02)00280-1.
5. Pellicano C., Pontieri F. E., Facciulli A. et al. The dopaminergic system in peripheral blood lymphocytes: from physiology to pharmacology and potential applications to neuropsychiatric disorders // *Current Neuropharmacology*. – 2011. – № 9. – P. 278–288. Doi: 10.2174/157015911795596612.
6. Takahashi H., Yamada M., Suhara T. Functional significance of central D1 receptors in cognition: beyond working memory // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2012. – № 32. – P. 1248–1258. Doi: 10.1038/jcbfm.2011.194.
7. Boyd K. N., Mailman R. B. Dopamine receptor signaling, current, and future antipsychotic drugs // *Handb Exp. Pharmacol.* – 2012. – № 212. – P. 53–86. Doi: 10.1007/978-3-642-25761-2_3.
8. Balt S. L., Galloway G. P., Baggott M. J. et al. Mechanisms and genetics of antipsychotic-associated weight gain // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol. 90, № 1. – P. 179–183. Doi: 10.1038/clpt.2011.97.
9. Antipsychotics: Mechanisms underlying clinical response and side-effects and novel treatment approaches based on pathophysiology / S. J. Kaar, S. Natesan, R. McCutcheon, O. D. Howes // *Neuropharmacology*. – 2020. – № 172. – P. 107704. Doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.107704.
10. Shariati G. H., Ahangari G., Asadi M. R. et al. Dopamine Receptor Gene Expression Changes in Peripheral Blood Mononuclear Cells from Schizophrenic Patients Treated with Haloperidol and Olanzapine // *European Journal of Inflammation*. – 2009. – May. – P. 71–76. Doi: 10.1177/1721727X0900700203.
11. Wysokiński Adam, Kozłowska Elżbieta, Szczepocka Ewa et al. Expression of Dopamine D1–4 and Serotonin 5-HT1A-3A Receptors in Blood Mononuclear Cells in Schizophrenia // *Frontiers in Psychiatry*. – 2021. – Vol. 12. Doi: 0.3389/fpsyg.2021.645081.
12. Fernø J., Raeder M., Vik-Mo A. et al. Antipsychotic drugs activate SREBP-regulated expression of lipid biosynthetic genes in cultured human glioma cells: a novel mechanism of action? // *Pharmacogenomics J.* – 2005. – Vol. 5, № 5. – P. 298–304. Doi: 10.1038/sj.tpj.6500323.
13. Minet-Ringuet J., Even P., Valet P. et al. Alterations of lipid metabolism and gene expression in rat adipocytes during chronic olanzapine treatment // *Mol. Psychiatry*. – 2007. – Vol. 12, № 6. – P. 562–571. Doi: <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001948>.
14. Li X. M., Chian-Fourney J., Juorio A. V. et al. Differential effects of olanzapine on the gene expression of superoxide dismutase and the low affinity nerve growth factor receptor // *J. Neurosci. Res.* – 1999. – Vol. 1, № 56 (1). – P. 72–75. Doi: 10.1002/(SICI)1097-4547(19990401)56:1<72::AID-JNR9>3.0.CO;2-0. PMID: 10213477.
15. Agnati Luigi F., Guidolin Diego, Cervetto Chiara et al. Role of iso-receptors in receptor-receptor interactions with a focus on dopamine iso-receptor complexes // *Reviews in the Neurosciences*. – 2016. – Vol. 27, № 1. – P. 1–25. Doi: <https://doi.org/10.1515/revneuro-2015-0024>.
16. Попова Н. В., Деев И. Е., Петренко А. Г. Клатрин-зависимый эндоцитоз и белки-адаптеры // *Acta naturae*. – 2013. – Vol. 5, № 3 (18). – P. 66–77.
17. Thomas E., George R., Danielson P. et al. Antipsychotic drug treatment alters expression of mRNAs encoding lipid metabolism-related proteins // *Mol. Psychiatry*. – 2003. – Vol. 8, № 12. – P. 983–93. Doi: <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001425>.
18. Narayan S., Kass K. E., Thomas E. A. Chronic haloperidol treatment results in a decrease in the expression of myelin/oligodendrocyte-related genes in the mouse brain // *J. Neurosci. Res.* – 2007. – Vol. 85, № 4. – P. 757–765. Doi: 10.1002/jnr.21161.
19. Rojo L. E., Gaspar P. A., Silva H. et al. Metabolic syndrome and obesity among user of second generation antipsychotics: A global challenge for modern psychopharmacology // *Pharmacological Research*. – 2015. – № 101. – P. 74–85. Doi: 10.1016/j.phrs.2015.07.022.
20. Subjective Versus Objective Weight Gain During Acute Treatment With Second-Generation Antipsychotics in Schizophrenia and Bipolar Disorder / K. Gao, F. Fang, Z. Wang, J. R. Calabrese // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2016. – Vol. 36, № 6. – P. 637–642. Doi: 10.1097/JCP.0000000000000596.
21. Kapur S., Marques T. T. Dopamine, striatum, antipsychotics, and questions about weight gain // *JAMA Psychiatry*. – 2016. – Vol. 73, № 2. – P. 107–108. Doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.2872.
22. Yu J., Zhu J., Deng J. et al. Dopamine receptor D1 signaling stimulates lipolysis and browning of white adipocytes // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2022. – № 88. – P. 83–89. Doi: 10.1016/j.bbrc.2021.12.040. Epub 2021 Dec 18. PMID: 34953210.
23. Vidal Pia M., Pacheco Rodrigo. The Cross-Talk Between the Dopaminergic and the Immune System Involved in Schizophrenia // *Frontiers in Pharmacology*. – 2020. – № 11. Doi: 10.3389/fphar.2020.00394.
24. Leite F., Lima M., Marino F. et al. Dopaminergic Receptors and Tyrosine Hydroxylase Expression in Peripheral Blood Mononuclear Cells: A Distinct Pattern in Central Obesity // *PLoS ONE*. – 2016. – Vol. 11, № 1. – P. e0147483. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147483>.

REFERENCES

1. Lopez A. D., Murray C. C. The global burden of disease, 1990–2020 // *Nat. Med.* 1998;(4):1241–1243. Doi: 10.1038/3218.
2. Kroken R. A., Sommer I. E., Steen V. M., Dieset I., Johnsen E. Constructing the immune signature of schizophrenia for clinical use and research: An integrative review translating descriptives into diagnostics // *Frontiers in Psychiatry*. 2019;9(753):1–16. Doi: 10.3389/fpsyg.2018.00753.
3. Levite M. Dopamine and T cells: dopamine receptors and potent effects on T cells, dopamine production in T cells, and abnormalities in the dopaminergic system in T cells in autoimmune, neurological and psychiatric diseases // *Acta Physiol.* 2016;(216):42–89. Doi: 10.1111/apha.12476.
4. McKenna F., McLaughlin P. J., Lewis B. J., Sibbring G. C., Cummings J. A., Bowen-Jones D., Moots R. J. Dopamine receptor expression on human T- and B-lymphocytes, monocytes, neutrophils, eosinophils and NK cells: a flow cytometric study // *J. Neuroimmunol.* 2002;132(1–2):34–40. Doi: 10.1016/s0165-5728(02)00280-1.
5. Pellicano C., Pontieri F. E., Facciulli A., Buttarelli F. R. The dopaminergic system in peripheral blood lymphocytes: from physiology to pharmacology and potential applications to neuropsychiatric disorders // *Current Neuropharmacology*. 2011;(9):278–288. Doi: 10.2174/157015911795596612.
6. Takahashi H., Yamada M., Suhara T. Functional significance of central D1 receptors in cognition: beyond working memory // *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012;(32):1248–1258. Di: 10.1038/jcbfm.2011.194.a
7. Boyd K. N., Mailman R. B. Dopamine receptor signaling, current, and future antipsychotic drugs // *Handb Exp Pharmacol.* 2012;(212):53–86. Doi: 10.1007/978-3-642-25761-2_3.
8. Balt S. L., Galloway G. P., Baggott M. J., Schwartz Z., Mendelson J. Mechanisms and genetics of antipsychotic-as-

- sociated weight gain // Clin Pharmacol Ther. 2011;90(1):179–183. Doi: 10.1038/clpt.2011.97.
9. Kaar S. J., Natesan S., McCutcheon R., Howes O. D. Antipsychotics: Mechanisms underlying clinical response and side-effects and novel treatment approaches based on pathophysiology // Neuropharmacology. 2020;172:107704. Doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.107704.
 10. Shariati G. H., Ahangari G., Asadi M. R., Poyafard F., Ahmadkhaniha H. R. Dopamine Receptor Gene Expression Changes in Peripheral Blood Mononuclear Cells from Schizophrenic Patients Treated with Haloperidol and Olanzapine // European Journal of Inflammation. 2009;(May):71–76. Doi: 10.1177/1721727X0900700203.
 11. Wysokiński Adam, Kozłowska Elżbieta, Szczepocka Ewa, Łucka Anna, Agier Justyna, Brzezińska-Błaszczyk Ewa, Sobierajska Katarzyna Expression of Dopamine D1–4 and Serotonin 5-HT1A-3A Receptors in Blood Mononuclear Cells in Schizophrenia // Frontiers in Psychiatry. 2021;12. Doi: 0.3389/fpsy.2021.645081.
 12. Fernø J., Raeder M., Vik-Mo A., Skrede S., Glambek M., Tronstad K. et al. Antipsychotic drugs activate SREBP-regulated expression of lipid biosynthetic genes in cultured human glioma cells: a novel mechanism of action? // Pharmacogenomics J. 2005;5(5):298–304. Doi: 10.1038/sj.tpj.6500323.
 13. Minet-Ringuet J., Even P., Valet P., Carpene C., Visentin V., Prevot D. et al. Alterations of lipid metabolism and gene expression in rat adipocytes during chronic olanzapine treatment // Mol. Psychiatry. 2007;12(6):562–571. Doi: https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001948.
 14. Li X. M., Chian-Fourney J., Juorio A. V., Bennett V. L., Shrikhande S., Keegan D. L., Qi J., Boulton A. A. Differential effects of olanzapine on the gene expression of superoxide dismutase and the low affinity nerve growth factor receptor // J Neurosci Res. 1999;1(56(1)):72–75. Doi: 10.1002/(SICI)1097-4547(19990401)56:1<72::AID-JNR9>3.0.CO;2-0. PMID: 10213477.
 15. Agnati Luigi F., Guidolin, Diego, Cervetto, Chiara, Borroto-Escuela, Dasiel O. and Fuxe, Kjell. Role of iso-receptors in receptor-receptor interactions with a focus on dopamine iso-receptor complexes // Reviews in the Neurosciences. 2016;27(1):1–25. Doi: https://doi.org/10.1515/revneuro-2015-0024.
 16. Popova N. V., Deyev I. E., Petrenko A. G. Clathrin-dependent endocytosis and adaptor proteins // Acta naturae. 2013;5(3(18)):66–77.
 17. Thomas E., George R., Danielson P., Nelson P., Warren A., Lo D. et al. Antipsychotic drug treatment alters expression of mRNAs encoding lipid metabolism-related proteins // Mol. Psychiatry. 2003;8(12):983–993. Doi: https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001425.
 18. Narayan S., Kass K. E., Thomas E. A. Chronic haloperidol treatment results in a decrease in the expression of myelin/oligodendrocyte-related genes in the mouse brain // J. Neurosci. Res. 2007;85(4):757–765. Doi: 10.1002/jnr.21161.
 19. Rojo L. E., Gaspar P. A., Silva H. et al. Metabolic syndrome and obesity among user of second generation antipsychotics: A global challenge for modern psychopharmacology // Pharmacological Research. 2015;101:74–85. Doi: 10.1016/j.phrs.2015.07.022.
 20. Gao K., Fang F., Wang Z., Calabrese J. R. Subjective Versus Objective Weight Gain During Acute Treatment With Second-Generation Antipsychotics in Schizophrenia and Bipolar Disorder // J Clin Psychopharmacol. 2016;36(6):637–642. Doi: 10.1097/JCP.0000000000000596.
 21. Kapur S., Marques T. T. Dopamine, striatum, antipsychotics, and questions about weight gain // JAMA Psychiatry. 2016;73(2):107–108. Doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.2872.
 22. Yu J., Zhu J., Deng J., Shen J., Du F., Wu X., Chen Y., Li M., Wen Q., Xiao Z., Zhao Y. Dopamine receptor D1 signaling stimulates lipolysis and browning of white adipocytes // Biochem Biophys Res Commun. 2022;(588):83–89. Doi: 10.1016/j.bbrc.2021.12.040. Epub 2021 Dec 18. PMID: 34953210.
 23. Vidal Pia M., Pacheco Rodrigo. The Cross-Talk Between the Dopaminergic and the Immune System Involved in Schizophrenia // Frontiers in Pharmacology. 2020;11. Doi: 10.3389/fphar.2020.00394.
 24. Leite F., Lima M., Marino F., Cosentino M., Ribeiro L. Dopaminergic Receptors and Tyrosine Hydroxylase Expression in Peripheral Blood Mononuclear Cells: A Distinct Pattern in Central Obesity // PLoS ONE. 2016;11(1):e0147483. Doi: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147483.

Информация об авторах

Заботина Анна Михайловна, младший научный сотрудник, лаборатория молекулярной генетики человека, НИЦ «Курчатовский институт» — ПИЯФ (г. Гатчина, Россия), младший научный сотрудник, лаборатория молекулярной биологии Отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-9304-6435; **Журавлев Александр Сергеевич**, лаборант-исследователь, лаборатория молекулярной генетики человека, НИЦ «Курчатовский институт» — ПИЯФ (г. Гатчина, Россия), ORCID: 0000-0001-8495-5581; **Грунина Мария Николаевна**, младший научный сотрудник, лаборатория молекулярной генетики человека, НИЦ «Курчатовский институт» — ПИЯФ (г. Гатчина, Россия), ORCID: 0000-0002-1186-1303; **Насырова Регина Фаритовна**, Насырова Регина Фаритовна, доктор медицинских наук, руководитель Института персонализированной психиатрии и неврологии, главный научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева; врач, Санкт-Петербургская городская психиатрическая больница им. П. П. Кащенко (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-1874-9434; **Волкова Евгения Вячеславовна**, младший научный сотрудник, Отдел молекулярно-генетических и нанобиологических технологий, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-4038-7230; **Тюрин Александр Андреевич**, студент, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Лиманкин Олег Васильевич**, доктор медицинских наук, главный врач, Санкт-Петербургская городская психиатрическая больница № 1 им. П. П. Кащенко (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-6318-7536; **Отмахов Андрей Павлович**, главный врач, Психиатрическая больница св. Николая Чудотворца (Санкт-Петербург, Россия); **Крупицкий Евгений Михайлович**, доктор медицинских наук, профессор, зам. директора по научной работе, руководитель отдела наркологии, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева (Санкт-Петербург, Россия), руководитель лаборатории клинической фармакологии аддиктивных состояний Института фармакологии им. А. В. Вальдмана, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-0529-4525; **Незванов Николай Григорьевич**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой психиатрии и наркологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), директор, научный руководитель отделения гериатрической психиатрии, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева (Санкт-Петербург, Россия);

Тараскина Анастасия Евгеньевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Лаборатории молекулярной генетики человека Отдела молекулярной и радиационной биофизики, НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ (г. Гатчина, Россия), зав. лабораторией молекулярной биологии Отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий Научно-исследовательского центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), старший научный сотрудник отделения биологической терапии психически больных, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-1725-8433.

Information about authors

Zabotina Anna M., Junior Research Fellow, Laboratory of Human Molecular Genetics, Kurchatov Institute (Gatchina, Russia), Junior Research Fellow at the Laboratory of Molecular Biology of the Department of Molecular, Genetic and Nanobiological Technologies, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-9304-6435; **Zhuravlev Alexander S.**, Laboratory Research Assistant, Laboratory of Human Molecular Genetics, Kurchatov Institute (Gatchina, Russia), ORCID: 0000-0001-8495-5581; **Grunina Mariya N.**, Junior Research Fellow, Laboratory of Human Molecular Genetics, Kurchatov Institute (Gatchina, Russia), ORCID: 0000-0002-1186-1303; **Nasyrova Regina F.**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, Chief Researcher, V. M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology; Doctor, St. Petersburg City Psychiatric Hospital № 1 named after P. P. Kashchenko (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-1874-9434; **Volkova Evgeniya V.**, Junior Research Fellow, Department of Molecular, Genetic and Nanobiological Technologies, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-4038-7230; **Alexander A. Tyurin**, Student, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Limankin Oleg V.**, Dr. of Sci. (Med.), Chief Physician, St. Petersburg City Psychiatric Hospital № 1 named after P. P. Kashchenko (Nikolskoye, Russia), ORCID: 0000-0001-6318-7536; **Andrey P. Otmakhov**, Chief Physician, Psychiatric Hospital of St. Nicholas the Wonderworker (Saint Petersburg, Russia); **Krupitsky Evgeny M.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Scientific Work, Head of the Department of Narcology, V. M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology (Saint Petersburg, Russia), Head of the Laboratory of Clinical Pharmacology of Addictive States of Valdman Institute of Pharmacology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-0529-4525; **Neznanov Nikolay G.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Psychiatry and Narcology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Director, Scientific Director of the Department of Geriatric Psychiatry, V. M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology (Saint Petersburg, Russia); **Taraskina Anastasiya E.**, Cand. of Sci. (Biol.), Senior Research Fellow at the Laboratory of Human Molecular Genetics of the Department of Molecular and Radiation Biophysics, Kurchatov Institute (Gatchina, Russia), Head of the Laboratory of Molecular Biology of the Department of Molecular, Genetic and Nanobiological Technologies of the Research Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Senior Research Fellow of the Department of Biological Therapy for Mental Patients, V. M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-1725-8433.



Оригинальные работы / Original papers

© СС ① А. Ю. Соколов, О. А. Любашина, 2022

УДК 612.826.4 : [612.397.23 + 615.213]

DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-55-64

А. Ю. Соколов^{1, 2*}, О. А. Любашина^{1, 2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт физиологии имени И. П. Павлова» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

ВЕНТРАЛЬНОЕ ЗАДНЕМЕДИАЛЬНОЕ ЯДРО ТАЛАМУСА КАК НЕЙРОАНАТОМИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ АНТИЦЕФАЛГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ И МЕТАМИЗОЛА

Поступила в редакцию 17.06.2022 г.; принята к печати 18.07.2022 г.

Резюме

Введение. Вальпроевая кислота и метамизол широко используются в лечении первичных головных болей, однако, несмотря на доказанную клиническую эффективность, нейрофизиологический механизм их терапевтического действия недостаточно изучен. Вентральное заднемедиальное ядро таламуса (ВЗМЯ) служит высшим надсегментарным релейным центром для передачи восходящей ноцицептивной информации от краинальных структур в кору и рассматривается как одна из вероятных нейроанатомических мишеньей действия антицефалгических препаратов.

Цель – изучение влияния вальпроата и метамизола на возбудимость нейронов ВЗМЯ.

Методы и материалы. В острых контролируемых опытах на наркотизированных крысах ($n = 31$) оценивали эффект внутривенного назначения в кумулятивном режиме (трехкратное введение фиксированной дозы через каждые 30 мин) вальпроата ($n = 8$, 100 мг/кг · 3) и метамизола ($n = 16$, 150 мг/кг · 3) на внеклеточно зарегистрированную фоновую и вызванную электростимуляцией *dura mater* активность конвергентных клеток ВЗМЯ.

Результаты. Вальпроат во всех опытах значимо угнетал спонтанную активность нейронов ВЗМЯ и их ответы на дуральное электрораздражение. Метамизол обладал аналогичным действием более чем в половине случаев, тогда как 44 % исследованных таламических клеток не реагировали на его инфузию.

Заключение. Одним из компонентов нейрофизиологического механизма антицефалгического действия вальпроевой кислоты и метамизола может являться торможение ноцицептивной трансмиссии на уровне таламуса за счет подавления возбудимости менингеально-чувствительных нейронов ВЗМЯ.

Ключевые слова: головная боль, мигрень, электростимуляция, тройничный нерв, таламус, вальпроевая кислота, метамизол, нейрональная активность

Для цитирования: Соколов А. Ю., Любашина О. А. Вентральное заднемедиальное ядро таламуса как нейроанатомическая мишень антицефалгического действия вальпроевой кислоты и метамизола. Учёные записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2022;29(3):55 – 64. DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-55-64.

*Автор для связи: Алексей Юрьевич Соколов, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: alexey.y.sokolov@gmail.com.

Alexey Yu. Sokolov^{1, 2*}, Olga A. Lyubashina^{1, 2}

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

² Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

VENTRAL POSTEROMEDIAL NUCLEUS OF THE THALAMUS AS A NEUROANATOMICAL TARGET FOR THE ANTICEPHALALGIC ACTION OF VALPROIC ACID AND METAMIZOLE

Received 17.06.2022; accepted 18.07.2022

Summary

Introduction. Valproic acid and metamizole are widely used in the treatment of primary headaches. However, despite the drugs' proven clinical efficacy, the neurophysiological mechanisms underlying their therapeutic action are poorly un-

derstood. The ventral posteromedial nucleus of the thalamus (VPM) serves as the highest suprasegmental relay center for transmitting ascending nociceptive information from the cranial structures to the cerebral cortex and is considered as a potential neuroanatomical target for anticephalagic drugs.

The objective of the study was to evaluate the action of valproate and metamizole on the excitability of the VPM thalamic neurons.

Methods and materials. In acute controlled experiments on anesthetized rats ($n = 31$), we studied the action of cumulative dosing (three fixed dose injections every 30 minutes) of intravenously administered valproate ($n = 8$, 100 mg/kg \times 3) or metamizole ($n = 16$, 150 mg/kg \cdot 3) on extracellularly recorded background and dura mater electrical stimulation-evoked activities of the convergent VPM neurons.

Results. In all experiments, intravenous valproate significantly inhibited both background activity of the VPM neurons and their responses to dural electrostimulation. Metamizole had a similar action in more than half of the cases, whereas 44 % of the examined thalamic cells (7 out of 16) did not react to its infusion.

Conclusion. One of the main neurophysiological mechanisms underlying anticephalagic action of valproic acid and metamizole may be inhibition of the nociceptive transmission at the thalamic level due to the drugs-induced suppression of the meningeal-sensitive VPM neurons excitability.

Keywords: headache, migraine, electrical stimulation, trigeminal nerve, thalamus, valproic acid, metamizole, neuronal activity

For citation: Sokolov A. Yu., Lyubashina O. A. Ventral posteromedial nucleus of the thalamus as a neuroanatomical target for the anticephalagic action of valproic acid and metamizole. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2022;29(3):55–64. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-55-64.

* Corresponding author: Alexey. Yu. Sokolov, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: alexey.y.sokolov@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

По примерным оценкам, первичными, т. е. возникающими без видимой органической причины, головными болями (ГБ), к числу которых относят головную боль напряжения (ГБН), мигрень, группу тригеминальных автономных цефалгий и так называемые «прочие» ГБ, в той или иной степени страдает не менее трети населения планеты [1–3].

Известно, что общим основным звеном патогенеза различных ГБ является активация тройничного нерва, сопровождающаяся формированием восходящего ноцицептивного потока по тригемино-таламо-кортикалому пути [4]. Тройничный нерв представляет собой основную нейросенсорную структуру головы и образует с краинимальными сосудами, включая менингеальные артерии и вены, так называемую тригемино-васкулярную систему, нарушению работы которой придается важное значение в патофизиологии первичных цефалгий, прежде всего, мигрени [1, 3, 5].

Аксоны нейронов спинального тригеминального ядра формируют восходящие связи с различными субкортикальными областями мозга, однако их главной надсегментарной проекцией является таламус, который служит последней релейной инстанцией в передаче ноцицептивного сигнала соматосенсорным зонам коры [6, 7]. Нейроанатомическими [8, 9] и нейрофизиологическими [10–12] исследованиями на животных установлено, что одной из основных таламических структур, получающих афферентацию от черепно-лицевого региона, является вентральное заднемедиальное ядро (ВЗМЯ) вентробазального комплекса, содержащее нейроны 3-го порядка в цепи проведения чувствительной информации от интра- и экстракраниальных тканей к коре. Данные нейровизуализации, полученные с помощью позитронно-эмиссионной или магнитно-резонансной томографии у пациент-

тов во время приступов головной боли, подтверждают непосредственное участие этого образования в патогенезе мигрени [12–14].

ВЗМЯ нередко рассматривается как одна из мишней терапевтического действия различных лекарственных средств с антицефалическими свойствами, причем как превентивного, так и abortивного рядов. Действительно, в серии нейрофизиологических экспериментов было показано, что спайковая активность таламо-кортикалых нейронов ВЗМЯ угнетается пропранололом и атенололом [10], наратриптаном [11], топираматом [15] и олцегепантом [16] при различных способах их введения. Это свидетельствует о том, что одним из компонентов фармакодинамики указанных препаратов при лечении мигрени является торможение проведения ноцицептивной информации по тригемино-таламо-кортикалому пути на уровне таламических ядер.

Вальпроевая кислота – хорошо известный антikonвульсант с большим опытом успешного клинического применения как для профилактики [17, 18], так и для купирования [19] мигренозного приступа. В российских [20], европейских [21] и американских [22] клинических руководствах по лечению мигрени вальпроат рекомендуется к применению в качестве превентивного средства первой линии терапии. Препарат используется в том числе и в педиатрической практике [23, 24] и нередко выступает в качестве активного компонента при изучении иных средств для лечения цефалгий [25, 26].

Производное пиразолона метамизол – доступный и дешевый ненаркотический анальгетик, широко использующийся в странах Восточной Европы, Латинской Америки и России для лечения болевых синдромов различной локализации, в частности, ГБ [27, 28]. Результаты клинических

исследований свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности этого препарата для купирования атаки мигрени [29–31] и ГБН [32]. По своей антицефалгической активности метамизол сопоставим с хлорпромазином, метоклопрамидом, парацетамолом и ибупрофеном [31, 32], что вполне позволяет ставить этот анальгетик в один ряд с препаратами, рекомендованными для abortивной терапии мигрени [3, 20–22] и ГБН [1].

Однако, несмотря на доказанную клиническую эффективность валпроата и метамизола как средств лечения цефалгий, точный механизм их терапевтического действия при этих заболеваниях недостаточно изучен, что, вероятно, является следствием дефицита экспериментальных работ на эту тему.

Принимая во внимание описанную выше важную роль ВЗМЯ в нейробиологии ГБ, **целью** работы явилось изучение эффектов валпроата и метамизола на электрофизиологической модели тригемино-дуроакуллярной ноцицепции, суть которой заключается во внеклеточной микроэлектродной регистрации фоновой спайковой активности нейронов тригемино-таламо-кортикального пути и их ответов на электростимуляцию твердой мозговой оболочки (ТМО). Указанная методика основана на современном понимании патофизиологии цефалгий [4, 5, 7] и единодушно признается ведущими экспертами как информативный способ имитации и исследования в эксперименте на животных нейробиологических процессов, характерных для ГБ в целом, и мигрени в частности. Высокая предикционная валидность модели дает возможность с определенной уверенностью транслировать полученные на ней результаты в реальную клиническую практику. С другой стороны, хорошая информативность этой методики позволяет проводить обратную трансляцию данных, т. е. из клиники в эксперимент, и изучать нейрональные механизмы действия эффективных антицефалгических препаратов и физиотерапевтических способов лечения ГБ [33].

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Исследование проводили на наркотизированных уретаном (ICN Biomedicals, США; 0,8 г/кг, в/б) и α -хлоралозой (MP Biomedicals, США; 0,06 г/кг, в/б) самцах крыс линии «Вистар» ($n=31$) массой 280–380 г. Условия содержания животных и их использования в экспериментах соответствовали этическим принципам, изложенным в Директиве 2010/63/EU Европарламента и были одобрены Комиссией по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных при Институте физиологии им. И. П. Павлова РАН.

Операционная подготовка животного заключалась в катетеризации бедренных вен и артерии, трахеостомии и двусторонней краниотомии в теменной области, причем слева ТМО сохранялась

для последующей электростимуляции, а справа – иссекалась с целью обеспечения беспрепятственного введения микроэлектрода в таламус. Хирургический этап опыта завершался фиксацией головы животного в стереотаксической раме и установкой стимулирующего (слева) и регистрирующего (справа) электродов.

После миорелаксации (пипекурония бромид, Gedeon Richter, Венгрия; 1,2 мг/кг, в/в) и перевода животного на искусственную вентиляцию легких осуществляли поиск конвергентных нейронов ВЗМЯ, имеющих фоновую спайковую активность и отвечающих как на электрическую стимуляцию ТМО (0,3–0,6 mA; 300–500 мкс; 0,3 Гц), так и на механическое тактильное раздражение контролатеральных кожных рецептивных полей лицевой поверхности морды (волоски фон Фрея 3–60 г). Для этого с использованием дистанционно управляемого микропогружателя с шагом 4 мкм производилось перемещение регистрирующего электрода в пределах стереотаксических координат ядра. Отводимая нейрональная активность после усиления и оцифровки поступала в компьютер; ее визуализация, а также первичная обработка в виде построения гистограмм и управление стимуляцией ТМО осуществлялись в режиме реального времени с помощью специального авторского программного обеспечения.

Оценку ответов нейронов на электрораздражение ТМО производили по перистимульным гистограммам с постстимульной эпохой анализа длительностью 50 мс. Гистограммы накапливали по 20 последовательным реализациям одиночного электрического раздражения ТМО с частотой следования 1 стимул в 3 с. Спонтанную нейрональную активность оценивали по гистограммам, накопленным в режиме псевдостимуляции, при котором программа – без подачи электрического стимула – анализировала число спайков в каждом из 50 следующих друг за другом с частотой 1 Гц отрезков непрерывной осциллограммы фоновой активности нейрона длительностью 500 мс.

Валпроат натрия («Конвулекс», Gerot Pharmazeutika, Австрия) и метамизол натрия («Анальгин», «Фармстандарт», Россия) вводили внутривенно в кумулятивном режиме (трехкратное введение фиксированной дозы через каждые 30 мин: для валпроата – по 100 мг/кг ($n=8$), для метамизола – по 150 мг/кг ($n=16$)). Контрольная группа ($n=7$) получала внутривенно по аналогичной схеме эквивалентные объемы (0,9 мл) физиологического раствора. В каждом случае исходный, т. е. до введения валпроата, метамизола или физраствора, уровень фоновой активности нейронов ВЗМЯ и их ответов на электростимуляцию ТМО оценивали троекратно с интервалом 5 мин (–10, –5, 0 мин). При наличии сравнительно устойчивых исходных показателей животному вводили исследуемый препарат или физраствор, эффекты которых на

нейрональную активность контролировали через каждые 5–10 мин после их инфузии. На каждом животном регистрировали только один нейрон или нейрональный кластер.

На протяжении всего опыта осуществляли постоянный мониторинг артериального давления, частоты сердечных сокращений, ректальной температуры, параметров вентиляции легких и поддерживали должный уровень анестезии и миорелаксации. Эвтаназию осуществляли в/в-введением уретана в дозе >3 г/кг.

Результаты первичного преобразования данных импортировали в программные пакеты «Origin 7.5» (*OriginLab*, США) и «GraphPad InStat 3.02» (*GraphPad Software*, США), с помощью которых производили статистическую обработку и графическое оформление результатов экспериментов. Полученные при записи гистограмм частотные характеристики нейрональной активности представляли в виде числа импульсов, либо в секунду (для фоновой активности), либо в пересчете на один электрический стимул (для нейрональных ответов), и нормализовали в процents относительно исходных значений. В тексте и на рисунках данные представлены как среднее значение ± стандартная ошибка среднего ($M \pm SEM$). Для определения значимости полученных результатов использовали непараметрические тесты.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общие свойства зарегистрированных нейронов. В серии опытов была зарегистрирована активность 31 нейрона латеральной части правого ВЗМЯ. Отобранные для исследования клетки локализовались в области ядра в пределах следующих координат: 2,5–4,0 мм каудальное брегмы, 2,5–3,3 мм правее средней линии, на глубине 4,6–6,3 мм от поверхности мозга. Все нейроны получали контралатеральные конвергентные афферентные входы от ТМО и кожных рецептивных полей, расположенных на вибриссной подушке, спинке и кончике носа, верхней губе и нижней челюсти и по своим нейрофизиологическим свойствам классифицировались как клетки широкого динамического диапазона. Нейроны характеризовались преимущественно пачечной фоновой активностью с частотой 5–28 (в среднем $(11,2 \pm 2,1)$) спайков/с. Все клетки отвечали на одиночную электрическую стимуляцию ТМО паттерном из 4–12 разрядов (в среднем $(7,2 \pm 1,0)$ спайков/стимул) со средней латентностью $(12,1 \pm 0,3)$ мс. Нейроны основных и контрольной групп исходно не различались ни по частоте спонтанных импульсов ($P = 0,36$, $KW = 3,22$, тест Крускала – Уоллиса), ни по интенсивности ответа на электростимуляцию ТМО ($P = 0,19$, $KW = 4,81$, тест Крускала – Уоллиса).

Эффект кумулятивного введения валпроевой кислоты на активность нейронов ВЗМЯ. В отли-

чие от назначения физиологического раствора, который не оказывал существенного влияния на зарегистрированные нейроны ($P = 0,23$, $Fr = 15,2$, тест Фридмана), инфузия валпроата во всех экспериментах сопровождалась выраженным прогрессирующим подавлением фоновой активности таламических клеток ($P = 0,0006$, $Fr = 34,3$, тест Фридмана). Уже через 5 мин после первого введения препарата средняя частота спонтанных разрядов снизилась до (49 ± 17) % от исходного уровня ($P = 0,02$, тест Виллоксона); это значение было существенно ниже соответствующего показателя контрольной группы в той же временной точке ($P = 0,04$, $U = 12,0$, тест Манна – Уитни). Изменения спонтанной активности после второго и третьего введений валпроата (на 30 и 60 мин) развивались по схожему сценарию и к концу эксперимента (90 мин) средняя частота фоновых разрядов уменьшилась до (34 ± 10) %, что значимо отличалось от контроля ($P = 0,02$, $U = 10,0$, тест Манна – Уитни) и исходных значений ($P = 0,0001$, тест Виллоксона) (рис. 1, а).

Кроме того, введение препарата достоверно подавляло ответы таламических клеток на электростимуляцию ТМО ($P < 0,0001$, $Fr = 40,1$, тест Фридмана), в то время как инфузия физраствора не приводила к каким-либо их существенным изменениям. В целом индуцированное валпроатом торможение вызванной активности было схожим с таковым частоты фоновых спайков, но было менее выражено, хотя и прогрессировало с более четкой периодичностью. Так, через 5 мин после первой инфузии валпроата частота вызванных разрядов снизилась до (77 ± 4) % от исходного уровня ($P = 0,008$, тест Виллоксона), что существенно отличалось от контроля ($P = 0,04$, $U = 13,0$, тест Манна – Уитни). Через 10 мин после третьей инфузии валпроата частота вызванных разрядов составила (46 ± 9) % от исходных значений, а к окончанию эксперимента (90 мин) – (49 ± 12) % ($P = 0,002$, тест Виллоксона), что также значимо ($P = 0,01$, $U = 9,0$, тест Манна – Уитни) отличалось от показателей контрольной группы (рис. 1, б).

Эффект кумулятивного введения метамизола на активность нейронов ВЗМЯ. Инфузия метамизола у 9 из 16 исследуемых нейронов (56 % случаев) вызвала существенное ($P < 0,0001$, $Fr = 42,5$, тест Фридмана) угнетение фоновой активности. Спустя 10 мин после введения первой дозы частота фоновых разрядов понизилась до (61 ± 12) % от исходных значений ($P = 0,02$, тест Виллоксона), что достоверно отличалось от контроля в аналогичной точке времени эксперимента ($P = 0,008$, $U = 7,0$, тест Манна – Уитни). Введение второй и третьей доз метамизола сопровождалось в целом стабилизацией состояния угнетения фоновой активности с незначительными флуктуациями ее показателей вплоть до конца регистрации. Вместе с тем 7 нейронов основной группы (44 %) не продемонстрировали

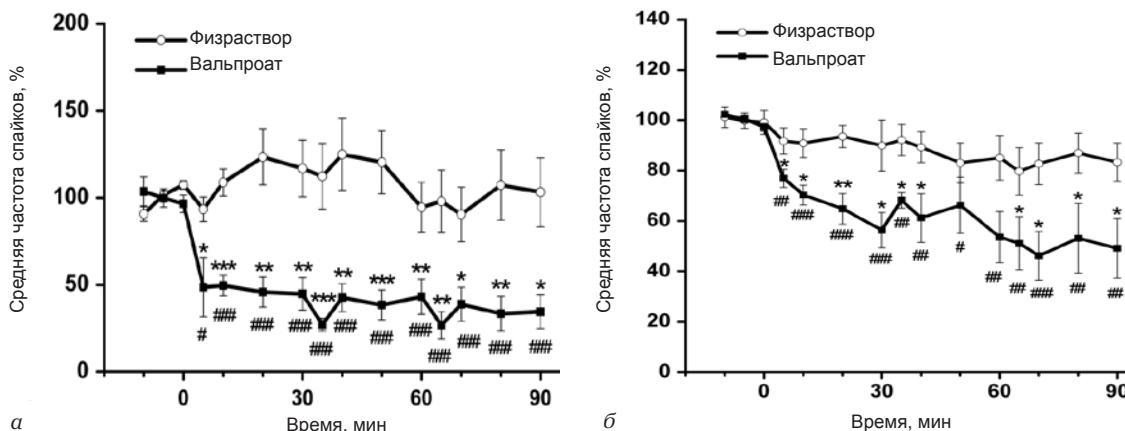


Рис. 1. Эффект кумулятивного введения валпроевой кислоты на фоновую активность нейронов ВЗМЯ (α) и их ответы на электрическую стимуляцию ТМО (β): здесь и далее *, ** и *** $P < 0,05; 0,01$ и $0,001$, соответственно, по сравнению с контрольной группой (тест Манна – Уитни); #, # # и # # # $P < 0,05; 0,01$ и $0,001$, соответственно, по сравнению с исходными значениями (тест Вилкоксона)

Fig. 1. The action of cumulative infusion of valproic acid on the background activity of VPM neurons (α) and their responses to dural electrical stimulation (β): here and further *, ** and *** at $P < 0,05; 0,01$ and $0,001$, respectively, compared with the control (Mann – Whitney test); #, # # and # # # at $P < 0,05; 0,01$ and $0,001$, respectively, compared with baseline values (Wilcoxon test)

существенных изменений фоновой активности после кумулятивного назначения метамизола ($P = 0,95$, $Fr = 5,3$, тест Фридмана). В каждой из временных точек эксперимента частота их спонтанных разрядов была сопоставима с исходными показателями до введения препарата ($P > 0,05$, тест Вилкоксона) и значимо не отличалась от контроля ($P > 0,05$, тест Манна – Уитни) (рис. 2, а).

Таким образом, на основании наличия или отсутствия реакции исследуемых нейронов в виде подавления их фоновой активности в ответ на введение препарата, были выделены две популяции: «метамизол-чувствительные» (респондеры, $n = 9$) и «метамизол-индифферентные» (нон-респондеры, $n = 7$) клетки. Важно отметить, что нейроны указанных подгрупп существенно не различались ни по исходной частоте спонтанных разрядов, ни по особенностям анатомической локализации в ядре, формируя исходно однородную группу.

В отличие от физиологического раствора, введение которого не сопровождалось существенными изменениями вызванной электрической стимуляцией ТМО активности нейронов ВЗМЯ ($P = 0,45$, $Fr = 11,9$, тест Фридмана), у 9 клеток «метамизол-чувствительной» популяции назначение метамизола вызывало значимое подавление ответов на указанное раздражение ($P < 0,0001$, $Fr = 57,5$, тест Фридмана). При этом, по сравнению с плавной «L-образной» динамикой торможения фоновой активности, четкий «ступенчатый» характер угнетения нейрональных ответов отчетливее соответствовал трехшаговому протоколу инфузий препарата (рис. 2, б).

Так, через 5 мин после назначения первой дозы метамизола, частота вызванных спайков понизилась до (74 ± 9) % от исходного уровня ($P = 0,03$, тест Вилкоксона), что, впрочем, значимо не отличалось от соответствующих по времени контрольных зна-

чений ($P = 0,54$, $U = 25,0$, тест Манна – Уитни). А в конце регистрации (90 мин с момента первой инфузии) средняя плотность ответа составляла (30 ± 8) % от исходного уровня ($P < 0,0001$, тест Вилкоксона), что существенно отличалось от показателей контрольной группы в соответствующей временной точке ($P = 0,0001$, $U = 0,0$, тест Манна – Уитни).

В то же время «метамизол-индифферентные» нейроны не продемонстрировали каких-либо явных изменений вызванной электростимуляцией ТМО активности после введения метамизола ($P = 0,43$, $Fr = 12,2$, тест Фридмана) (рис. 2, б).

В проведенном исследовании было показано, что внутривенное введение валпроевой кислоты и метамизола может сопровождаться угнетением фоновой спайковой активности нейронов ВЗМЯ таламуса и их ответов на электрическую стимуляцию ТМО. ВЗМЯ является высшей субкортикальной релейной структурой, модулирующей проведение сенсорной информации от экстра- и интракраниальных рецепторов по тригемино-таламо-кортикалному пути [8, 9]. Очевидно, что уменьшение возбудимости составляющих его клеток будет приводить к нарушению передачи в кору ноцицептивного потока, возникающего при активации системы тройничного нерва – ключевого процесса, лежащего в основе патогенеза ГБ [4, 5].

По всей видимости, валпроат способен подавлять нейрональную активность различными нейрохимическими механизмами, которые достаточно широко освещались в литературе. Несмотря на разнообразие мнений относительно влияния валпроата на ионные каналы мембран, системы внутриклеточных мессенджеров, транскрипцию генов, высвобождение возбуждающих аминокислот и обмен моноаминов, большинство авторов сходятся в понимании того, что основным

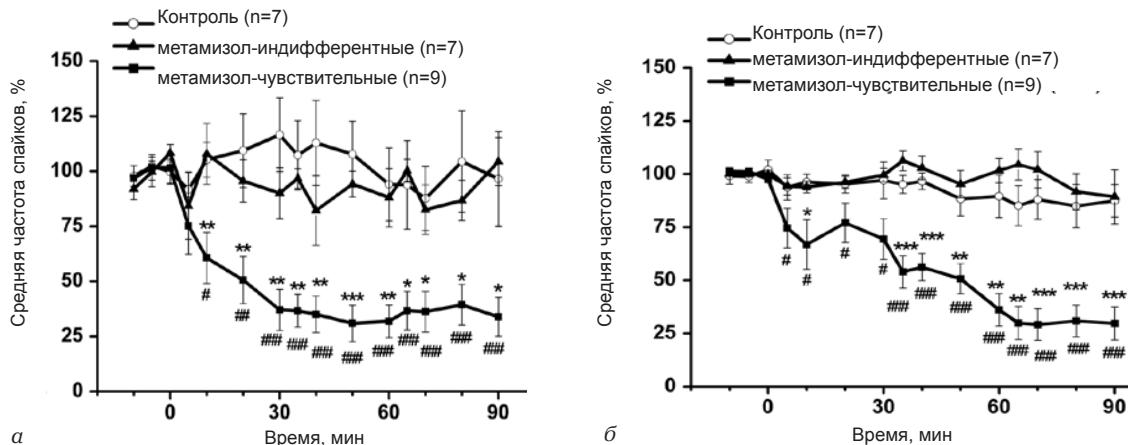


Рис. 2. Эффект кумулятивного введения метамизола на фоновую активность нейронов ВЗМЯ (а) и их ответы на электрическую стимуляцию ТМО (б)

Fig. 2. The action of cumulative infusion of metamizole on the background activity of VPM neurons (a) and their responses to dural electrical stimulation (b)

нейрофармакологическим эффектом препарата, объясняющим практически все его терапевтические свойства, является усиление медиации ГАМК в центральной нервной системе (ЦНС) [34, 35]. Предполагается превалирование роли ГАМК-А-рецепторов, по сравнению с их ГАМК-Б-подтипов, в обеспечении эффектов валпроата и обсуждается даже его прямое ГАМК-А-агонистическое действие, причем в релятивных мигрени моделях на животных эффект валпроата всегда отменялся бикукулином, но не факлофеном [36–38].

Что касается метамизола, то в обеспечении его обезболивающего действия показано участие опиоидергической системы [39], обсуждается посредническая роль каннабиноидных рецепторов [40, 41] и монооксида азота [42]. Также установлено, что метамизол редуцирует TRPA1-вызванное высвобождение CGRP из отростков первичных сенсорных нейронов [43], что является чрезвычайно интересным моментом в свете представлений о ключевой роли этого нейропептида в патогенезе мигрени [3, 5]. Однако основным фармакологическим эффектом метамизола, определяющим его, точнее, его активных метаболитов, антиноцицептивные свойства, является угнетение синтеза простагландинов как в ЦНС, так и на периферии за счет блокады различных изоформ циклооксигеназы (ЦОГ); при этом нередко отмечается преимущественная селективность препарата в отношении ЦОГ-3 на фоне сравнительно умеренного ингибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2, хотя единого мнения на эту тему нет [44–46].

Известно, что обладающие схожей фармакодинамикой нестероидные противовоспалительные средства, например, ацетилсалациловая кислота, кеторолак, диклофенак, равно как и анальгетик-антипиретик парацетамол, являются эффективными средствами для купирования приступа мигрени и ГБН [1–3]. На электрофизиологической модели тригемино-дуроварикулярной ноцицепции было

показано, что неселективные ЦОГ-ингибиторы кеторолак, индометацин и напроксен реверсируют развитие периферической и центральной сенситизации в системе тройничного нерва, уменьшая возбудимость клеток Гассерова ганглия [47] и спинального ядра [48, 49] соответственно, что во многом объясняет антицефалгические свойства этих агентов. В свою очередь, полученные в настоящей работе данные демонстрируют, что эффективность метамизола как средства abortивного лечения ГБ может быть связана с подавлением активности таламических «тригемино-васкулярных» нейронов 3-го порядка.

Вместе с тем было выявлено, что не все нейроны основной группы одинаково реагируют на метамизол. Так, 7 (44 %) из 16 исследованных клеток не изменяли интенсивность своего ответа на дуральную электростимуляцию, формируя «метамизол-нечувствительную» популяцию; частота их спонтанных разрядов также оставалась стабильной после введения препарата и была сопоставима с контролем и исходными показателями на протяжении всего эксперимента. Интересно, что нейроны двух выявленных популяций не отличались друг от друга ни по нейрофизиологическим свойствам — все клетки широкого динамического диапазона, ни по особенностям анатомической локализации в ядре, ни по исходным значениям спайковой активности до назначения препарата — причем как фоновой, так и вызванной, формируя исходно однородную группу. По всей видимости, нечувствительность к метамизолу была обусловлена некими внутренними причинами, т. е. индивидуальными особенностями отдельных исследуемых клеток, выявление которых может стать целью дополнительной серии экспериментов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, одним из компонентов механизма антицефалгического действия валпроевой

кислоты и метамизола может являться угнетение ноцицептивного трафика на уровне таламуса за счет подавления возбудимости менингеально-сенситивных нейронов ВЗМЯ. Существование «метамизол-индиферентных» нейронов вполне согласуется с умеренной аналгетической активностью препарата в реальной клинической практике и в некоторой мере объясняет определенную избирательность его терапевтического действия среди пациентов с первичными ГБ.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ashina S., Mitsikostas D. D., Lee M. J. et al. Tension-type headache // Nat. Rev. Dis. Primers. – 2021. – Vol. 7, № 1. – P. 24. Doi: 10.1038/s41572-021-00257-2.
2. Robbins M. S. Diagnosis and Management of Headache: A Review // JAMA. – 2021. – Vol. 325, № 18. – P. 1874–1885. Doi: 10.1001/jama.2021.1640.
3. Ferrari M. D., Goadsby P. J., Burstein R. et al. Migraine // Nat. Rev. Dis. Primers. – 2022. – Vol. 8, № 1. – P. 2. Doi: 10.1038/s41572-021-00328-4.
4. Edvinsson J. C. A., Vigàñò A., Alekseeva A. et al. European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). The fifth cranial nerve in headaches // J. Headache Pain. – 2020. – Vol. 21, № 1. – P. 65. Doi: 10.1186/s10194-020-01134-1.
5. Ashina M., Hansen J. M., Do T. P. et al. Migraine and the trigeminovascular system – 40 years and counting // Lancet Neurol. – 2019. – Vol. 18, № 8. – P. 795–804. Doi: 10.1016/S1474-4422(19)30185-1.
6. Nsedea R., Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, CSD, sensitization and modulation of pain // Pain. – 2013. – Vol. 154, Suppl. 1. Doi: 10.1016/j.pain.2013.07.021.
7. Brain structure and function related to headache: Brain-stem structure and function in headache / M. Vila-Pueyo, J. Hoffmann, M. Romero-Reyes, S. Akerman // Cephalgia. – 2019. – Vol. 39, № 13. – P. 1635–1660. Doi: 10.1177/0333102418784698.
8. Edvinsson L. Tracing neural connections to pain pathways with relevance to primary headaches // Cephalgia. – 2011. – Vol. 31, № 6. – P. 737–747. Doi: 10.1177/0333102411398152.
9. Nsedea R., Jakubowski M., Kainz V. et al. Cortical projections of functionally identified thalamic trigeminovascular neurons: implications for migraine headache and its associated symptoms // J. Neurosci. – 2011. – Vol. 31, № 40. – P. 14204–14217. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.3285-11.2011.
10. Shields K. G., Goadsby P. J. Propranolol modulates trigeminovascular responses in thalamic ventroposteromedial nucleus: a role in migraine? // Brain. – 2005. – Vol. 128, Pt. 1. – P. 86–97. Doi: 10.1093/brain/awh298.
11. Shields K. G., Goadsby P. J. Serotonin receptors modulate trigeminovascular responses in ventroposteromedial nucleus of thalamus: a migraine target? // Neurobiol. Dis. – 2006. – Vol. 23, № 3. – P. 491–501. Doi: 10.1016/j.nbd.2006.04.003.
12. Burstein R., Jakubowski M., Garcia-Nicas E. et al. Thalamic sensitization transforms localized pain into widespread allodynia // Ann. Neurol. – 2010. – Vol. 68, № 1. – P. 81–91. Doi: 10.1002/ana.21994.
13. Russo A., Silvestro M., Tedeschi G. et al. Physiopathology of Migraine: What Have We Learned from Functional Imaging? // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. – 2017. – Vol. 17, № 12. – P. 95. Doi: 10.1007/s11910-017-0803-5.
14. Kim Y. E., Kim M. K., Suh S. I. et al. Altered trigeminothalamic spontaneous low-frequency oscillations in migraine without aura: a resting-state fMRI study // BMC Neurol. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 342. Doi: 10.1186/s12883-021-02374-7.
15. Andreou A. P., Goadsby P. J. Topiramate in the treatment of migraine: a kainate (glutamate) receptor antagonist within the trigeminothalamic pathway // Cephalgia. – 2011. – Vol. 31, № 13. – P. 1343–13458. Doi: 10.1177/0333102411418259.
16. Summ O., Charbit A. R., Andreou A. P. et al. Modulation of nociceptive transmission with calcitonin gene-related peptide receptor antagonists in the thalamus // Brain. – 2010. – Vol. 133, № 9. – P. 2540–2548. Doi: 10.1093/brain/awq224.
17. Cui X. Y., Sun S. M., Liu J. et al. The efficacy and safety of valproate medications for migraine in adults: a meta-analysis // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2020. – Vol. 24, № 10. – P. 5734–5741. Doi: 10.26355/eurrev_202005_21365.
18. Riggins N., Ehrlich A., Sawhney H. et al. Retrospective Chart Review of Intravenous Valproate Sodium as a Preventive Treatment for Patients With Chronic Migraine // Headache. – 2020. – Vol. 60, № 3. – P. 617–620. Doi: 10.1111/head.13756.
19. Wang F., Zhang H., Wang L. et al. Intravenous sodium valproate for acute migraine in the emergency department: A meta-analysis // Acta Neurol. Scand. – 2020. – Vol. 142, № 6. – P. 521–530. Doi: 10.1111/ane.13325.
20. Filatova E. G., Osipova V. V., Tabeeva G. R. et al. Diagnosis and treatment of migraine: Russian experts' recommendations // Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. – 2020. – № 12. – P. 4–14. Doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-4-14.
21. Steiner T. J., Jensen R., Katsarava Z. et al. Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition) : on behalf of the European Headache Federation and Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache // J. Headache Pain. – 2019. – Vol. 20, № 1. – P. 57. Doi: 10.1186/s10194-018-0899-2.
22. American Headache Society. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice [published correction appears in Headache. 2019;59(4):650–651] // Headache. – 2019. – Vol. 59, № 1. – P. 1–18. Doi: 10.1111/head.13456.
23. Amanat M., Togha M., Agah E. et al. Cinnarizine and sodium valproate as the preventive agents of pediatric migraine: A randomized double-blind placebo-controlled trial // Cephalgia. – 2020. – Vol. 40, № 7. – P. 665–674. Doi: 10.1177/0333102419888485.
24. Pavitt S., Gelfand A. A., Zorrilla N. et al. Efficacy and Safety of Repetitive Intravenous Sodium Valproate in Pediatric Migraine // Headache. – 2020. – Vol. 60, № 1. – P. 1–10. Doi: 10.1111/head.13756.

- atric Patients With Refractory Chronic Headache Disorders: A Retrospective Review // Pediatr. Neurol. – 2022. – № 128. – P. 52–57. Doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.12.008.
25. Khani S., Hejazi S. A., Yaghoubi M. et al. Comparative study of magnesium, sodium valproate, and concurrent magnesium-sodium valproate therapy in the prevention of migraine headaches: a randomized controlled double-blind trial // J. Headache Pain. – 2021. – Vol. 22, № 1. – P. 21. Doi: 10.1186/s10194-021-01234-6.
26. Dogruyol S., Gur S. T. A., Akbas I. et al. Intravenous ibuprofen versus sodium valproate in acute migraine attacks in the emergency department: A randomized clinical trial // Am. J. Emerg. Med. – 2022. – № 55. – P. 126–132. Doi: 10.1016/j.ajem.2022.02.046.
27. Reist L., Erlenwein J., Meissner W. et al. Dipyrone is the preferred nonopioid analgesic for the treatment of acute and chronic pain. A survey of clinical practice in German-speaking countries // Eur. J. Pain. – 2018. – Vol. 22, № 6. – P. 1103–1112. Doi: 10.1002/ejp.1194.
28. Sznejder H., Amand C., Stewart A. et al. Real world evidence of the use of metamizole (dipyrone) by the Brazilian population. A retrospective cohort with over 380,000 patients // Einstein (Sao Paulo). – 2022. – № 20. – P. eAO6353. Doi: 10.31744/einstein_journal/2022AO6353.
29. Krymchantowski A., Jevoux C., Silva-Néto R. P. et al. Migraine Treatment in Emergency Departments of Brazil: A Retrospective Study of 2 Regions // Headache. – 2020. – Vol. 60, № 10. – P. 2413–2420. Doi: 10.1111/head.13999.
30. Navarro-Pérez M. P., Ballesta-Martínez S., Rodríguez-Montolio J. et al. Acute migraine management in the emergency department: experience from a large Spanish tertiary hospital // Intern Emerg Med. – 2021. – Vol. 16, № 8. – P. 2243–2249. Doi: 10.1007/s11739-021-02698-9.
31. Genizi J., Lahoud D., Cohen R. Migraine abortive treatment in children and adolescents in Israel // Sci Rep. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 7418. Doi: 10.1038/s41598-022-11467-3.
32. Weinman D., Nicastro O., Akala O. et al. Parenteral treatment of episodic tension-type headache: a systematic review // Headache. – 2014. – Vol. 54, № 2. – P. 260–268. Doi: 10.1111/head.12287.
33. Dolgorukova A., Sokolov A. Y. Electrophysiological model of trigeminovascular nociception as a tool for experimental study of migraine pharmacotherapy // Russian journal of pain. – 2021. – Vol. 19, № 3. – P. 31–38. (In Russ.). Doi: <https://doi.org/10.17116/pain20211903131>.
34. Rosenberg G. The mechanisms of action of valproate in neuropsychiatric disorders: can we see the forest for the trees? // Cell Mol Life Sci. – 2007. – Vol. 64, № 16. – P. 2090–2103. Doi: 10.1007/s00018-007-7079-x.
35. Terbach N., Williams R. S. Structure-function studies for the panacea, valproic acid // Biochem. Soc. Trans. – 2009. – Vol. 37, Pt 5. – P. 1126–1132. Doi: 10.1042/BST0371126.
36. Lee W. S., Limroth V., Ayata C. et al. Peripheral GABA receptor-mediated effects of sodium valproate on dural plasma protein extravasation to substance P and trigeminal stimulation // Br. J. Pharmacol. – 1995. – Vol. 116, № 1. – P. 1661–1667. Doi: 10.1111/j.1476-5381.1995.tb16388.x.
37. Cutrer F. M., Limroth V., Ayata G. et al. Attenuation by valproate of c-fos immunoreactivity in trigeminal nucleus caudalis induced by intracisternal capsaicin // Br. J. Pharmacol. – 1995. – Vol. 116, № 8. – P. 3199–3204. Doi: 10.1111/j.1476-5381.1995.tb15124.x.
38. Andreou A. P., Shields K. G., Goadsby P. J. GABA and valproate modulate trigeminovascular nociceptive transmission in the thalamus // Neurobiol. Dis. – 2010. – Vol. 37, № 2. – P. 314–323. Doi: 10.1016/j.nbd.2009.10.007.
39. Gorgiladze T., Nozadze I., Abzianidze E. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs's antinociception mediated by the opioid mechanism in the nucleus raphe magnus // Georgian Med News. – 2017. – № 265. – P. 99–104.
40. Crunfli F., Vilela F. C., Giusti-Paiva A. Cannabinoid CB1 receptors mediate the effects of dipyrone // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2015. – Vol. 42, № 3. – P. 246–255. Doi: 10.1111/1440-1681.12347.
41. Goncalves Dos Santos G., Li R., Ng M. P. E. et al. CB1 receptor-dependent desensitisation of TRPV1 channels contributes to the analgesic effect of dipyrone in sensitised primary sensory neurons // Br. J. Pharmacol. – 2020. – Vol. 177, № 20. – P. 4615–4626. Doi: 10.1111/bph.15170.
42. Romero T. R., Resende L. C., Duarte I. D. The neuronal NO synthase participation in the peripheral antinociception mechanism induced by several analgesic drugs // Nitric Oxide. – 2011. – Vol. 25, № 4. – P. 431–435. Doi: 10.1016/j.niox.2011.08.002.
43. Nassini R., Fusi C., Materazzi S. et al. The TRPA1 channel mediates the analgesic action of dipyrone and pyrazolone derivatives // Br. J. Pharmacol. – 2015. – Vol. 172, № 13. – P. 3397–3411. Doi: 10.1111/bph.13129.
44. Muñoz J., Navarro C., Noriega V. et al. Synergism between COX-3 inhibitors in two animal models of pain // Inflammopharmacology. – 2010. – Vol. 18, № 2. – P. 65–71. Doi: 10.1007/s10787-009-0019-7.
45. Rogosch T., Sinning C., Podlewski A. et al. Novel bioactive metabolites of dipyrone (metamizol) // Bioorg Med Chem. – 2012. – Vol. 20, № 1. – P. 101–107. Doi: 10.1016/j.bmc.2011.11.028.
46. Pereira M. A., Campos K. D., Gonçalves L. A. et al. Cyclooxygenases 1 and 2 inhibition and analgesic efficacy of dipyrone at different doses or meloxicam in cats after ovariohysterectomy // Vet Anaesth Analg. – 2021. – Vol. 48, № 1. – P. 7–16. Doi: 10.1016/j.vaa.2020.10.004.
47. Levy D., Zhang X. C., Jakubowski M. et al. Sensitization of meningeal nociceptors: inhibition by naproxen // Eur. J. Neurosci. – 2008. – Vol. 27, № 4. – P. 917–922. Doi: 10.1111/j.1460-9568.2008.06068.x.
48. Jakubowski M., Levy D., Goor-Aryeh I. et al. Terminating migraine with allodynia and ongoing central sensitization using parenteral administration of COX1/COX2 inhibitors // Headache. – 2005. – Vol. 45, № 7. – P. 850–861. Doi: 10.1111/j.1526-4610.2005.05153.x.
49. Sokolov A. Y., Lyubashina O. A., Panteleev S. S. et al. Neurophysiological markers of central sensitisation in the trigeminal pathway and their modulation by the cyclo-oxygenase inhibitor ketorolac // Cephalgia. – 2010. – Vol. 30, № 10. – P. 1241–1249. Doi: 10.1177/0333102410365104.

REFERENCES

- Ashina S., Mitsikostas D. D., Lee M. J., Yamani N., Wang S. J., Messina R., Ashina H., Buse D. C., Pozo-Rosich P., Jensen R. H., Diener H. C., Lipton R. B. Tension-type headache // Nat Rev Dis Primers. 2021;7(1):24. Doi: 10.1038/s41572-021-00257-2.
- Robbins M. S. Diagnosis and Management of Headache: A Review // JAMA. 2021;325(18):1874–1885. Doi: 10.1001/jama.2021.1640.
- Ferrari M. D., Goadsby P. J., Burstein R., Kurth T., Ayata C., Charles A., Ashina M., van den Maagdenberg A. M. J. M., Dodick D. W. Migraine // Nat Rev Dis Primers. 2022;8(1):2. Doi: 10.1038/s41572-021-00328-4.
- Edvinsson J. C. A., Viganò A., Alekseeva A., Alieva E., Arruda R., De Luca C., D'Ettore N., Frattale I., Kurnukhina M., Macerola N., Malenkova E., Maiorova M., Novikova A., Řehulková P., Rapaccini V., Roshchina O., Vanderschueren G., Zvaune L., Andreou A. P., Haanes K. A.; European Headache

- Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). The fifth cranial nerve in headaches // *J Headache Pain*. 2020;21(1):65. Doi: 10.1186/s10194-020-01134-1.
5. Ashina M., Hansen J. M., Do T. P., Melo-Carrillo A., Burstein R., Moskowitz M. A. Migraine and the trigeminovascular system-40 years and counting // *Lancet Neurol*. 2019;18(8):795–804. Doi: 10.1016/S1474-4422(19)30185-1.
 6. Noseda R., Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, CSD, sensitization and modulation of pain // *Pain*. 2013;154(Suppl 1):10.1016/j.pain.2013.07.021. Doi: 10.1016/j.pain.2013.07.021.
 7. Vila-Pueyo M., Hoffmann J., Romero-Reyes M., Akerman S. Brain structure and function related to headache: Brainstem structure and function in headache // *Cephalgia*. 2019;39(13):1635–1660. Doi: 10.1177/0333102418784698.
 8. Edvinsson L. Tracing neural connections to pain pathways with relevance to primary headaches // *Cephalgia*. 2011;31(6):737–747. Doi: 10.1177/0333102411398152.
 9. Noseda R., Jakubowski M., Kainz V., Borsook D., Burstein R. Cortical projections of functionally identified thalamic trigeminovascular neurons: implications for migraine headache and its associated symptoms // *J. Neurosci*. 2011;31(40):14204–14217. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.3285-11.2011.
 10. Shields K. G., Goadsby P. J. Propranolol modulates trigeminovascular responses in thalamic ventroposteromedial nucleus: a role in migraine? // *Brain*. 2005;128(Pt 1):86–97. Doi: 10.1093/brain/awh298.
 11. Shields K. G., Goadsby P. J. Serotonin receptors modulate trigeminovascular responses in ventroposteromedial nucleus of thalamus: a migraine target? // *Neurobiol Dis*. 2006;23(3):491–501. Doi: 10.1016/j.nbd.2006.04.003.
 12. Burstein R., Jakubowski M., Garcia-Nicas E., Kainz V., Bajwa Z., Hargreaves R., Becerra L., Borsook D. Thalamic sensitization transforms localized pain into widespread allodynia // *Ann Neurol*. 2010;68(1):81–91. Doi: 10.1002/ana.21994.
 13. Russo A., Silvestro M., Tedeschi G., Tessitore A. Physiopathology of Migraine: What Have We Learned from Functional Imaging? // *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17(12):95. Doi: 10.1007/s11910-017-0803-5.
 14. Kim Y. E., Kim M. K., Suh S. I., Kim J. H. Altered trigeminothalamic spontaneous low-frequency oscillations in migraine without aura: a resting-state fMRI study // *BMC Neurol*. 2021;21(1):342. Doi: 10.1186/s12883-021-02374-7.
 15. Andreou A. P., Goadsby P. J. Topiramate in the treatment of migraine: a kainate (glutamate) receptor antagonist within the trigeminothalamic pathway // *Cephalgia*. 2011;31(13):1343–1358. Doi: 10.1177/0333102411418259.
 16. Summ O., Charbit A. R., Andreou A. P., Goadsby P. J. Modulation of nociceptive transmission with calcitonin gene-related peptide receptor antagonists in the thalamus // *Brain*. 2010;133(9):2540–2548. Doi: 10.1093/brain/awq224.
 17. Cui X. Y., Sun S. M., Liu J., Wu Q. Y., Zhang J. F., Li X. The efficacy and safety of valproate medications for migraine in adults: a meta-analysis // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(10):5734–5741. Doi: 10.26355/eurrev_202005_21365.
 18. Riggins N., Ehrlich A., Sawhney H., Dapkus L., Levin M. Retrospective Chart Review of Intravenous Valproate Sodium as a Preventive Treatment for Patients With Chronic Migraine // *Headache*. 2020;60(3):617–620. Doi: 10.1111/head.13756.
 19. Wang F., Zhang H., Wang L., Cao Y., He Q. Intravenous sodium valproate for acute migraine in the emergency department: A meta-analysis // *Acta Neurol Scand*. 2020;142(6):521–530. Doi: 10.1111/ane.13325.
 20. Filatova E. G., Osipova V. V., Tabeeva G. R., Parfenov V. A., Ekusheva E. V., Azimova Y. E., Latysheva N. V., Naprienko M. V., Skorobogatykh K. V., Sergeev A. V., Golovacheva V. A., Lebedeva E. R., Artyomenko A. R., Kurushina O. V., Koreshkina M. I., Amelin A. V., Akhmadeeva L. R., Rachin A. P., Isagulyan E. D., Danilov A. B., Gekht A. B. Diagnosis and treatment of migraine: Russian experts' recommendations // *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;(12):4–14. Doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-4-14.
 21. Steiner T. J., Jensen R., Katsarava Z., Linde M., MacGregor E. A., Osipova V., Paemeleire K., Olesen J., Peters M., Martelletti P. Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition) : on behalf of the European Headache Federation and Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache // *J Headache Pain*. 2019;20(1):57. Doi: 10.1186/s10194-018-0899-2.
 22. American Headache Society. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice [published correction appears in *Headache*. 2019;59(4):650–651] // *Headache*. 2019;59(1):1–18. Doi: 10.1111/head.13456.
 23. Amanat M., Togha M., Agah E., Ramezani M., Tavasoli A. R., Azizi Malamiri R., Fashandaky F., Heidari M., Salehi M., Eshaghi H., Ashrafi M. R. Cinnarizine and sodium valproate as the preventive agents of pediatric migraine: A randomized double-blind placebo-controlled trial // *Cephalgia*. 2020;40(7):665–674. Doi: 10.1177/0333102419888485.
 24. Pavitt S., Gelfand A. A., Zorrilla N., Allen I., Riggins N. Efficacy and Safety of Repetitive Intravenous Sodium Valproate in Pediatric Patients With Refractory Chronic Headache Disorders: A Retrospective Review // *Pediatr Neurol*. 2022;(128):52–57. Doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.12.008.
 25. Khani S., Hejazi S. A., Yaghoubi M., Sharifpour E. Comparative study of magnesium, sodium valproate, and concurrent magnesium-sodium valproate therapy in the prevention of migraine headaches: a randomized controlled double-blind trial // *J Headache Pain*. 2021;22(1):21. Doi: 10.1186/s10194-021-01234-6.
 26. Dogruyol S., Gur S. T. A., Akbas I., Kocak M. B., Kocak A. O., Ceylan M., Tekyol D. Intravenous ibuprofen versus sodium valproate in acute migraine attacks in the emergency department: A randomized clinical trial // *Am J Emerg Med*. 2022;(55):126–132. Doi: 10.1016/j.ajem.2022.02.046.
 27. Reist L., Erlenwein J., Meissner W., Stammschulte T., Stüber F., Stamer U. M. Dipyrone is the preferred non-opioid analgesic for the treatment of acute and chronic pain. A survey of clinical practice in German-speaking countries // *Eur J Pain*. 2018;22(6):1103–1112. Doi: 10.1002/ejp.1194.
 28. Sznejder H., Amand C., Stewart A., Salazar R., Scala W. A. R. Real world evidence of the use of metamizole (dipyrone) by the Brazilian population. A retrospective cohort with over 380,000 patients // *Einstein (Sao Paulo)*. 2022;(20):eAO6353. Doi: 10.31744/einstein_journal/2022AO6353.
 29. Krymchantowski A., Jevoux C., Silva-Néto R. P., Krymchantowski A. G. Migraine Treatment in Emergency Departments of Brazil: A Retrospective Study of 2 Regions // *Headache*. 2020;60(10):2413–2420. Doi: 10.1111/head.13999.
 30. Navarro-Pérez M. P., Ballesta-Martínez S., Rodríguez-Montolio J., Ballesta-Diago E., García-Noaín J. A., Santos-Lasaosa S. Acute migraine management in the emergency department: experience from a large Spanish tertiary hospital // *Intern Emerg Med*. 2021;16(8):2243–2249. Doi: 10.1007/s11739-021-02698-9.
 31. Genizi J., Lahoud D., Cohen R. Migraine abortive treatment in children and adolescents in Israel // *Sci Rep*. 2022;12(1):7418. Doi: 10.1038/s41598-022-11467-3.
 32. Weinman D., Nicastro O., Akala O., Friedman BW. Parenteral treatment of episodic tension-type headache: a

- systematic review // Headache. 2014;54(2):260–268. Doi: 10.1111/head.12287.
33. Dolgorukova A., Sokolov A. Y. Electrophysiological model of trigeminovascular nociception as a tool for experimental study of migraine pharmacotherapy // Russian journal of pain. 2021;19(3):31–38. (In Russ.). Doi: <https://doi.org/10.17116/pain20211903131>.
34. Rosenberg G. The mechanisms of action of valproate in neuropsychiatric disorders: can we see the forest for the trees? // Cell Mol Life Sci. 2007;64(16):2090–2103. Doi: 10.1007/s00018-007-7079-x.
35. Terbach N., Williams R. S. Structure-function studies for the panacea, valproic acid // Biochem Soc Trans. 2009; 37(Pt 5):1126–1132. Doi: 10.1042/BST0371126.
36. Lee W. S., Limmroth V., Ayata C., Cutrer F. M., Waeber C., Yu X., Moskowitz M. A. Peripheral GABA_A receptor-mediated effects of sodium valproate on dural plasma protein extravasation to substance P and trigeminal stimulation // Br J Pharmacol. 1995;116(1):1661–1667. Doi: 10.1111/j.1476-5381.1995.tb16388.x.
37. Cutrer F. M., Limmroth V., Ayata G., Moskowitz M. A. Attenuation by valproate of c-fos immunoreactivity in trigeminal nucleus caudalis induced by intracisternal capsaicin // Br J Pharmacol. 1995;116(8):3199–3204. Doi: 10.1111/j.1476-5381.1995.tb15124.x.
38. Andreou A. P., Shields K. G., Goadsby P. J. GABA and valproate modulate trigeminovascular nociceptive transmission in the thalamus // Neurobiol Dis. 2010;37(2):314–323. Doi: 10.1016/j.nbd.2009.10.007.
39. Gorgiladze T., Nozadze I., Abzianidze E., Tsagareli M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs's antinociception mediated by the opioid mechanism in the nucleus raphe magnus // Georgian Med News. 2017;(265):99–104.
40. Crunfli F., Vilela F. C., Giusti-Paiva A. Cannabinoid CB1 receptors mediate the effects of dipyrone // Clin Exp Pharmacol Physiol. 2015;42(3):246–255. Doi: 10.1111/1440-1681.12347.
41. Goncalves Dos Santos G., Li R., Ng M. P. E., Lemes J. B. P., Vieira W. F., Nagy I., Tambeli C. H., Parada C. A. CB1 receptor-dependent desensitisation of TRPV1 channels contributes to the analgesic effect of dipyrone in sensitised primary sensory neurons // Br J Pharmacol. 2020;177(20):4615–4626. Doi: 10.1111/bph.15170.
42. Romero T. R., Resende L. C., Duarte I. D. The neuronal NO synthase participation in the peripheral antinociception mechanism induced by several analgesic drugs // Nitric Oxide. 2011;25(4):431–435. Doi: 10.1016/j.niox.2011.08.002.
43. Nassini R., Fusi C., Materazzi S., Coppi E., Tuccinardi T., Marone I. M., De Logu F., Preti D., Tonello R., Chiarugi A., Patacchini R., Geppetti P., Benemei S. The TRPA1 channel mediates the analgesic action of dipyrone and pyrazolone derivatives // Br J Pharmacol. 2015;172(13):3397–3411. Doi: 10.1111/bph.13129.
44. Muñoz J., Navarro C., Noriega V., Pinardi G., Sierrastra F., Prieto J. C., Miranda H. F. Synergism between COX-3 inhibitors in two animal models of pain // Inflammopharmacology. 2010;18(2):65–71. Doi: 10.1007/s10787-009-0019-7.
45. Rogosch T., Sinning C., Podlewski A., Watzer B., Schlosburg J., Lichtman A. H., Cascio M. G., Bisogno T., Di Marzo V., Nüsing R., Imming P. Novel bioactive metabolites of dipyrone (metamizol) // Bioorg Med Chem. 2012; 20(1):101–107. Doi: 10.1016/j.bmc.2011.11.028.
46. Pereira M. A., Campos K. D., Gonçalves L. A., Dos Santos R. S., Flôr P. B., Ambrósio A. M., Otsuki D. A., Mattela J. M., Gomes C. O., Fantoni D. T. Cyclooxygenases 1 and 2 inhibition and analgesic efficacy of dipyrone at different doses or meloxicam in cats after ovariohysterectomy // Vet Anaesth Analg. 2021;48(1):7–16. Doi: 10.1016/j.vaa.2020.10.004.
47. Levy D., Zhang X. C., Jakubowski M., Burstein R. Sensitization of meningeal nociceptors: inhibition by naproxen // Eur J Neurosci. 2008;27(4):917–922. Doi: 10.1111/j.1460-9568.2008.06068.x.
48. Jakubowski M., Levy D., Goor-Aryeh I., Collins B., Bajwa Z., Burstein R. Terminating migraine with allodynia and ongoing central sensitization using parenteral administration of COX1/COX2 inhibitors // Headache. 2005;45(7):850–861. Doi: 10.1111/j.1526-4610.2005.05153.x.
49. Sokolov A. Y., Lyubashina O. A., Pantaleev S. S., Chizh B. A. Neurophysiological markers of central sensitization in the trigeminal pathway and their modulation by the cyclo-oxygenase inhibitor ketorolac // Cephalgia. 2010; 30(10):1241–1249. Doi: 10.1177/033102410365104.

Информация об авторах

Соколов Алексей Юрьевич, доктор медицинских наук, доцент, зав. отделом нейрофармакологии Института фармакологии им. А. В. Вальдмана, профессор кафедры фармакологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), старший научный сотрудник лаборатории кортико-висцеральной физиологии, Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6141-486X; **Любашина Ольга Анатольевна**, доктор биологических наук, зав. лабораторией кортико-висцеральной физиологии, Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН (Санкт-Петербург, Россия), ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии и терапии боли отдела нейрофармакологии Института фармакологии им. А. В. Вальдмана, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6296-4628.

Information about authors

Sokolov Alexey Yu., Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Neuropharmacology, Valdman Institute of Pharmacology, Professor of the Department of Pharmacology, Pavlov University, Senior Research Fellow of the Laboratory of Cortico-Visceral Physiology, Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6141-486X; **Lyubashina Olga A.**, Dr. of Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Cortico-Visceral Physiology, Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, Leading Researcher of the Laboratory of Experimental Pharmacology and Therapy of Pain, Department of Neuropharmacology, Valdman Institute of Pharmacology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6296-4628.



Оригинальные работы / Original papers

© СС ① Коллектив авторов, 2022
УДК [616-006.442-02 : 578.828]-036.22-08
DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-65-73

А. М. Чекалов^{1*}, М. О. Попова¹, И. В. Цыганков¹, Ю. А. Рогачева¹, Н. П. Волков¹,
К. В. Лепик¹, М. В. Демченкова², Т. В. Шнейдер³, Ю. В. Копейкина³, Н. В. Медведева⁴,
И. С. Зюзгин⁵, Е. С. Павлюченко⁶, А. Н. Леванов⁷, А. А. Мясников⁸, Е. В. Калягина⁹,
Н. Б. Михайлова¹, В. В. Байков¹, А. Д. Кулагин¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Областной онкологический диспансер», г. Иркутск, Россия

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Россия

⁴ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 31», Санкт-Петербург, Россия

⁵ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁷ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Саратов, Россия

⁸ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Карелия «Республиканская больница имени В. А. Баранова», г. Петрозаводск, Россия

⁹ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 15», Санкт-Петербург, Россия

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ВИЧ-АССОЦИРОВАННОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

Поступила в редакцию 30.06.2022 г.; принята к печати 18.07.2022 г.

Резюме

Введение. Вероятность развития лимфомы Ходжкина (ЛХ) на фоне ВИЧ-инфекции выше, чем в общей популяции, а течение заболевания имеет более агрессивный характер. В настоящий момент отсутствует единый подход к терапии ЛХ на фоне ВИЧ, а данные об ее эпидемиологии в Российской Федерации ограничены.

Цель — изучить эпидемиологическую характеристику, применяемую терапевтическую тактику и результаты лечения лимфомы Ходжкина на фоне ВИЧ-инфекции.

Методы и материалы. В многоцентровое ретроспективное исследование были включены 46 пациентов с диагнозом «ЛХ» на фоне ВИЧ, получавших лечение в девяти центрах Российской Федерации. Применили методы описательной статистики, анализ общевойживаемости (ОВ) и беспрогрессивной выживаемости (БПВ) выполняли с использованием метода Каплана — Мейера.

Результаты. ЛХ на фоне ВИЧ чаще представлена распространенной стадией, В-симптомами и экстранодальным поражением. В качестве терапии первой линии ЛХ на фоне ВИЧ в 60 % случаев использовалась схема ABVD. Общий ответ на терапию составил 81,6 %, а 2-летняя ОВ и БПВ составили 85 и 49 % соответственно. Факторами, снижающими ОВ, являлись уровень CD4 + < 266 кл/мкл и общесоматический статус ECOG≥2.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, ВИЧ, CD4 +, ECOG, многоцентровое исследование, терапия первой линии

Для цитирования: Чекалов А. М., Попова М. О., Цыганков И. В., Рогачева Ю. А., Волков Н. П., Лепик К. В., Демченкова М. В., Шнейдер Т. В., Копейкина Ю. В., Медведева Н. В., Зюзгин И. С., Павлюченко Е. С., Леванов А. Н., Мясников А. А., Калягина Е. В., Михайлова Н. Б., Байков В. В., Кулагин А. Д. Эпидемиология и результаты терапии первой линии ВИЧ-ассоциированной лимфомы Ходжкина. Учёные записки ПСПБГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2022;29(3):65 – 73. DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-65-73.

***Автор для связи:** Андрей Михайлович Чекалов. ФГБОУ ВО ПСПБГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: a.m.chekalov@gmail.com.

Andrey M. Chekalov^{1*}, Marina O. Popova¹, Ivan V. Tsygankov¹, Yuliya A. Rogacheva¹, Nikita P. Volkov¹, Kirill V. Lepik¹, Marina V. Demchenkova², Tatiana V. Schneider³, Yuliya V. Kopeikina³, Natalia V. Medvedeva⁴, Ilya S. Zyuzgin⁵, Elena S. Pavlyuchenko⁶, Alexander N. Levanov⁷, Alexander A. Myasnikov⁸, Elena V. Kariagina⁹, Natalia B. Mikhailova¹, Vadim V. Baykov¹, Alexander D. Kulagin¹

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

² Irkutsk Regional Cancer Center, Irkutsk, Russia

³ Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia

⁴ Municipal clinical hospital № 31, Saint Petersburg, Russia

⁵ National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, Saint Petersburg, Pesochny, Russia

⁶ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

⁷ Saratov State Medical University, Saratov, Russia

⁸ V. A. Baranov Republican Hospital, Petrozavodsk, Republic of Karelia, Russia

⁹ City Hospital № 15, Saint Petersburg, Russia

EPIDEMIOLOGY AND RESULTS OF THE FIRST LINE THERAPY FOR HIV-RELATED HODGKIN LYMPHOMA

Received 30.06.2022; accepted 18.07.2022

Summary

Introduction. The risk of developing Hodgkin lymphoma (HL) with HIV infection is higher than in the general population, and the course of the disease itself is more aggressive. Currently, there is no unified approach to the treatment of HIV-related HL, and data on its epidemiology in the Russian Federation are limited.

The **objective** was to study epidemiological characteristics, the used therapeutic tactics and the results of treatment for HIV-related HL.

Methods and materials. The multicenter retrospective study included 46 patients with HIV-related HL treated in 9 centers of the Russian Federation. Descriptive statistics methods were used, the analysis of overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) was performed using the Kaplan – Meier method.

Results. HIV-related HL is more often represented by an advanced stage, B-symptoms, and extranodal lesions. The ABVD regimen was used as the first-line therapy in 60 % for HIV-related HL. The overall response to therapy was 81.6 %, and the 2-year OS and PFS were 85 % and 49 %, respectively. Factors that worsened OS were CD4+ <266 cells/ml and general somatic status ECOG≥2.

Keywords: Hodgkin lymphoma, HIV, CD4+, ECOG, multicenter study, the first-line therapy

For citation: Chekalov A. M., Popova M. O., Tsygankov I. V., Rogacheva Yu. A., Volkov N. P., Lepik K. V., Demchenkova M. V., Schneider T. V., Kopeikina Yu. V., Medvedeva N. V., Zyuzgin I. S., Pavlyuchenko E. S., Levanov A. N., Myasnikov A. A., Kariagina E. V., Mikhailova N. B., Baykov V. V., Kulagin A. D. Epidemiology and results of the first line therapy for HIV-related Hodgkin lymphoma. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2022;29(3):65 – 73. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-65-73.

*Corresponding author: Andrey M. Chekalov, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: a.m.chekalov@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Лимфома Ходжкина (ЛХ) относится к наиболее частым не-СПИД-индикаторным злокачественным новообразованиям. Вероятность развития лимфомы Ходжкина у ВИЧ-инфицированных пациентов выше в 3–10 раз по сравнению с общей популяцией, в то время как на фоне приема антиретровирусной терапии (АРВТ) риск развития ЛХ на фоне ВИЧ (ВИЧ-ЛХ) увеличивается в 20–30 раз [1–5]. Предполагается, что увеличение частоты развития лимфомы Ходжкина в первые месяцы начала приема АРВТ связано с умеренной иммуносупрессией и восстановлением уровня CD4-лимфоцитов и других клеток, играющих роль в формировании опухолевого микроокружения [6–7]. Лимфома Ходжкина на фоне ВИЧ-ЛХ имеет ряд патогенетических особенностей. В отличие от общей популяции, при ВИЧ-ЛХ наиболее частыми гистологическими подтипами являются смешанно-клеточный вариант и лимфоидное истощение [8]. Связь вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ) с риском развития ЛХ в общей популяции давно известна [9]. Практически во всех случаях ВИЧ-ЛХ имеет

ассоциацию с ВЭБ, который, находясь в синергии с вирусом иммунодефицита человека, играет важную роль в патогенезе ВИЧ-ЛХ [10]. Также, в отличие от общей популяции, у пациентов с ВИЧ-ЛХ чаще встречаются распространенная стадия заболевания, экстронодальное поражение и В-симптомы [11]. По данным опубликованных исследований [11–14], показатель выживаемости пациентов с ВИЧ и ЛХ или ниже, или значимо не отличается от общей популяции. Современный подход к терапии первой линии ВИЧ-ЛХ соответствует стандартам терапии ЛХ без ВИЧ, однако эксперты National Comprehensive Cancer Network (NCCN) рекомендуют предпочтеть схему ABVD из-за меньшей токсичности в сравнении с BEACOPP-подобными схемами [15–18]. По данным российской многоцентровой кооперативной проспективно-ретроспективной наблюдательной программы лечения лимфомы Ходжкина RNWOHG-HD1, 3-летняя общая (ОВ) и беспрогрессивная выживаемость (БПВ) пациентов с лимфомой Ходжкина составляет 97 и 87 % соответственно, а интенсивность химиотерапии (BEACOPPesc, BEACOPP-14, EACOPP)

значимо не влияла на результаты терапии [19]. В эпоху новых препаратов возможной опцией для терапии первой линии ВИЧ-ЛХ является брентуксимаб ведотин в комбинации с АВД [18]. В Российской Федерации в настоящий момент не существует учета пациентов с лимфомами и ВИЧ, а данные об эпидемиологии лимфомы Ходжкина и ВИЧ ограничены единичными публикациями [20].

Цель исследования – изучить эпидемиологическую характеристику, применяемую терапевтическую тактику и результаты лечения лимфомы Ходжкина на фоне ВИЧ-инфекции.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

В многоцентровое ретроспективное исследование были включены 46 пациентов, проходивших лечение по поводу лимфомы Ходжкина на фоне ВИЧ в девяти центрах Российской Федерации (Санкт-Петербург, г. Иркутск, г. Саратов, г. Петрозаводск) в период с 2006 по 2022 г. Критерием включения в исследование был верифицированный диагноз лимфомы Ходжкина на фоне ВИЧ-инфекции. Анализ проводили на основании изучения медицинской документации. Вирусную нагрузку ВИЧ и уровень CD4+ -клеток определяли с помощью количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени и методом проточной цитометрии соответственно. Диагностику и контроль сопутствующих коинфекций осуществляли в СПИД-центрах по месту жительства пациентов.

Интенсивными режимами считались схемы BEACOPPesc, BEACOPP-14, неинтенсивной – ABVD, BEACOPP-21.

Эффективность терапии оценивалась клинически, по результатам компьютерной томографии (КТ) и позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной (ПЭТ-КТ) с использованием 18F-ФДГ, в соответствии с критериями оценки ответа на терапию Lugano 2014.

Статистический анализ включал в себя описательные характеристики (доли, медианы, диапазон значений). Анализ ОВ и БПВ проводили в течение двух лет от момента постановки диагноза с использованием метода Каплана – Мейера, сравнения выполняли с использованием лог-рангового теста. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Величину cutoff для количества CD4+ -клеток определяли с помощью ROC-анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Медиана возраста пациентов составила 37 лет (диапазон – 25–66 лет). Медиана времени от верификации ВИЧ-инфекции до постановки диагноза лимфомы составила 42 месяца (диапазон – 0–282 месяца), медиана времени от начала АРВТ до начала химиотерапии – 12,7 месяца

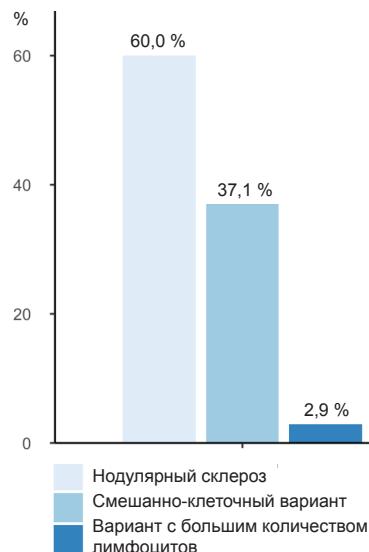


Рис. 1. Гистологические варианты лимфомы Ходжкина на фоне ВИЧ

Fig. 1. Histologic subtypes of HIV-related HL

(диапазон – 0–124 месяца). Медиана наблюдения от момента постановки диагноза лимфомы составила 15 месяцев (диапазон – 1–129 месяцев). Мужчины в исследуемой группе составили 54 %. Распространенная стадия заболевания (ПВ и выше) наблюдалась в 84,8 % случаев, экстраподальное поражение – в 52 % случаев. В-симптомы в дебюте заболевания наблюдались у 65 % пациентов, а общесоматический статус по шкале ECOG соответствовал 0–1 баллам в 84,8 % случаев. Показатель международного прогностического индекса (МГИ) по данным медицинской документации оценить не удалось. Гистологический вариант ЛХ был известен у 35 пациентов, наиболее частыми гистологическими вариантами были нодулярный склероз (60 %) и смешанно-клеточный вариант (37 %) (рис. 1). АРВТ на момент начала противоопухолевого лечения получали все пациенты. Сопутствующие коинфекции (вирусные гепатиты, туберкулез) были зарегистрированы в 41 % случаев. Уровень CD4+ -клеток на момент начала терапии был известен у 18 пациентов. Медиана количества CD4+ -клеток на момент начала терапии составила 354 кл./мкл (диапазон – 50–727 кл./мкл). В качестве терапии первой линии у большинства пациентов были использованы неинтенсивные курсы химиотерапии: ABVD – 58,7 %, BEACOPP-21 – 15,2 %. Медиана курсов терапии первой линии – 4 (диапазон – 1–10). Лучевая терапия была назначена 6 пациентам. Характеристика пациентов приведена в таблице.

Частота общего ответа (ЧОО) на терапию первой линии составила 81,6 %, полный ответ (ПО) – 55,3 %, частичный ответ (ЧО) – 26,3 %, стабилизация заболевания (СЗ) – 2,6 %, прогрессирование заболевания (ПЗ) – 15,8 %. Структура ответа при интенсивной терапии: ПО – 40 %, ЧО – 40 %,

Характеристика пациентов

Patient's characteristics

Показатель, n (%)	Всего (n=46)	Интенсивная терапия (n=12)	Неинтенсивная терапия (n=34)	p
Пол: мужской женский	25 (54) 21 (46)	7 (58,3) 5 (41,7)	18 (52,9) 16 (47,1)	1,000
Возраст, лет	37 (25–66)	39 (33–54)	35 (25–66)	0,261
Гистологический вариант, n (%): нодулярный склероз смешанно-клеточный вариант вариант с большим количеством лимфоцитов В-симптомы на момент начала терапии экстратонодальное поражение	21 (60) 13 (37) 1 (3) 30 (65) 24 (52)	4 (50,0) 4 (50,0) 0 (0,00) 8 (66,7) 10 (83,3)	17 (63,0) 9 (33,3) 1 (3,70) 22 (64,7) 14 (41,2)	0,753 1,000
ECOG-статус на момент начала терапии, n (%): 0 1 2 3	16 (34,78) 23 (50) 4 (8,7) 3 (6,52)	3 (25,0) 6 (50,0) 2 (16,7) 1 (8,33)	13 (38,2) 17 (50,0) 2 (5,88) 2 (5,88)	0,556
Сопутствующие коинфекции, n (%): гепатит С гепатит В гепатит В, С туберкулез, гепатит С	13 (28,26) 2 (4,35) 3 (6,52) 1 (2,17)	3 (60,0) 0 (0,00) 2 (40,0) 0 (0,00)	10 (71,4) 2 (14,3) 1 (7,14) 1 (7,14)	0,434
Схемы терапии первой линии, n (%): ABVD BEACOPP-14 BEACOPP-21 BEACOPPesc	27 (58,7) 6 (13,04) 7 (15,22) 6 (13,04)	0 (0,00) 6 (50,0) 0 (0,00) 6 (50,0)	27 (79,4) 0 (0,00) 7 (20,6) 0 (0,00)	<0,001
Стадия исходно (Ann Arbor), n (%): II III IV	12 (26) 12 (26) 22 (48)	1 (8,33) 4 (33,3) 7 (58,3)	11 (32,4) 8 (23,5) 15 (44,1)	0,289
Медиана количества CD4 + -клеток на момент начала лечения (кл/мкл) (n = 18)	354 (50–727)	224,5 (53–727)	377,2 (50–675)	0,770

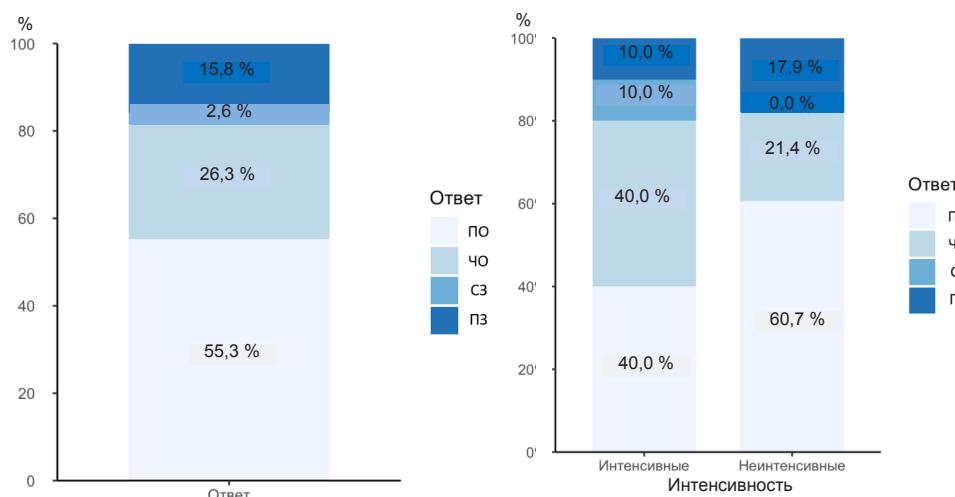


Рис. 2. Структура ответа на терапию первой линии
Fig. 2. The structure of response to the first line therapy

СЗ – 10 %, ПЗ – 10 %; при неинтенсивной: ПО – 60,7 %, ЧО – 21,4 %, ПЗ – 17,9 % (рис. 2).

ОВ пациентов с ВИЧ-ЛХ составила 90 % (95 % ДИ 75–96 %) и 85 % (95 % ДИ 65–94 %) в течение 12 месяцев и 24 месяцев соответственно (рис. 3). Пол ($p=0,31$), возраст ($p=0,62$), В-симптомы ($p=0,085$), экстратонодальное поражение ($p=0,61$), стадия заболевания ($p=0,16$) не влияли на ОВ. Факторами,

ухудшающими ОВ, являлись общесоматический статус по шкале ECOG ≥ 2 (ОВ на 24 месяца 71 % (95 % ДИ 66–96 %) против 88 % (95 % ДИ 66–96 %), $p=0,033$) (рис. 4) и количество CD4 + -клеток менее 266 кл/мкл (ОВ на 24 месяца 57 % (95 % ДИ 17–84 %) против 100 %, $p=0,019$) (рис. 5).

БПВ в исследуемой группе пациентов составила 72 % (95 % ДИ 54–84 %) и 49 % (95 % ДИ 28–67 %,

медиана БПВ — 23,2 месяца) в течение 12 и 24 месяцев соответственно (рис. 3). Такие факторы, как пол ($p = 0,17$), возраст ($p = 0,41$), стадия заболевания ($p = 0,99$), В-симптомы ($p = 0,28$), экстранодальное поражение ($p = 0,84$), уровень CD4+ -клеток ($p = 0,22$), значимо не влияли на БПВ.

Интенсивность химиотерапии не влияла на показатели общей ($p = 0,62$) и беспрогрессивной выживаемости ($p = 0,93$).

Как известно, ЛХ имеет два пика заболеваемости: в молодом возрасте (20 – 34 года) и в возрасте старше 59 лет, а, по данным литературы [11, 22], пик заболеваемости лимфомами и ВИЧ приходится на 35 – 54 года, что соответствует результатам нашего исследования. В исследуемой группе пациентов наиболее частым гистологическим вариантом ЛХ являлся нодулярный склероз, что может быть связано с недостаточной выборкой, возможными сложностями в интерпретации результатов гистологического и иммуногистохимического исследования, а также, предположительно, с более высоким уровнем CD4+ в дебюте лимфомы, чем в части опубликованных работ, который в среднем составляет 240 кл./мкл [23]. Также в работе J. Robert Biggar et al. [3] была продемонстрирована связь более высокого уровня CD4+ -клеток с вероятностью развития нодулярного склероза.

Медиана времени от верификации ВИЧ до развития ЛХ в исследуемой группе составила 42 месяца, что меньше, чем в опубликованных данных, где в среднем она составляет 7,5 года [23].

Вопрос о выборе схемы терапии первой линии ВИЧ-ЛХ остается открытым. Так, в работе M. Hentrich et al. [15] применялась риск-адаптиро-

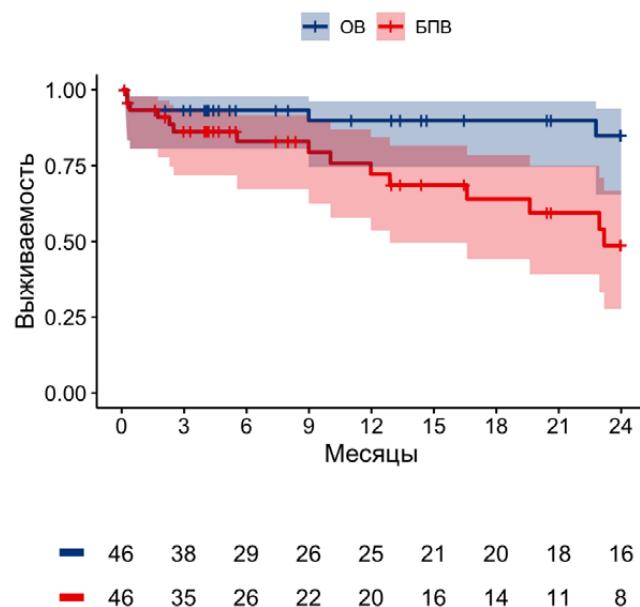


Рис. 3. Общая и беспрогрессивная выживаемость пациентов с ВИЧ-ассоциированной лимфомой Ходжкина от начала терапии первой линии

Fig. 3. Overall survival and progression-free survival of patients with HIV-related Hodgkin lymphoma from the start of first line therapy

ванная стратегия терапии ВИЧ-ЛХ, которая подразумевала проведение трех курсов терапии ABVD + ЛТ пациентам с локальной стадией и без факторов риска, проведение четырех курсов терапии ABVD + ЛТ пациентам с локальной стадией и факторами риска (массивное поражение средостения, экстранодальное поражение, поражение лимфатических узлов ≥ 3 областей), и проведение шести-восьми курсов BEACOPP-21 + ЛТ при остаточной опу-

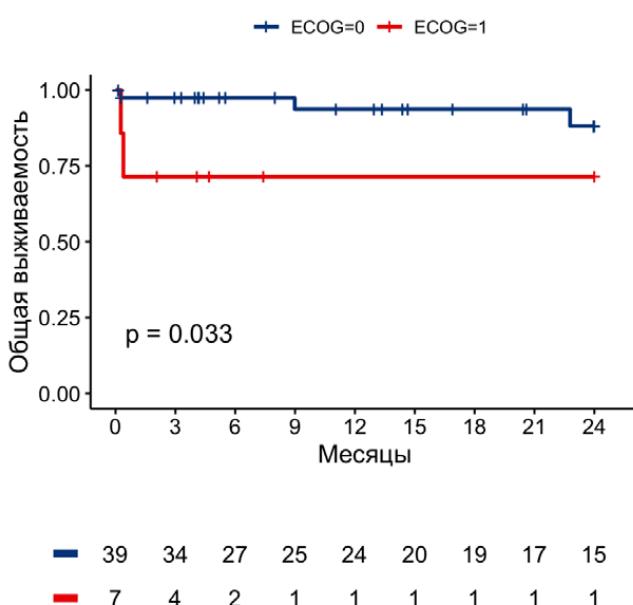


Рис. 4. Влияние ECOG-статуса на общую выживаемость пациентов с ВИЧ-ассоциированной лимфомой Ходжкина от начала терапии первой линии

Fig. 4. Impact of ECOG status on overall survival of patients with HIV-related Hodgkin lymphoma from the start of first line therapy

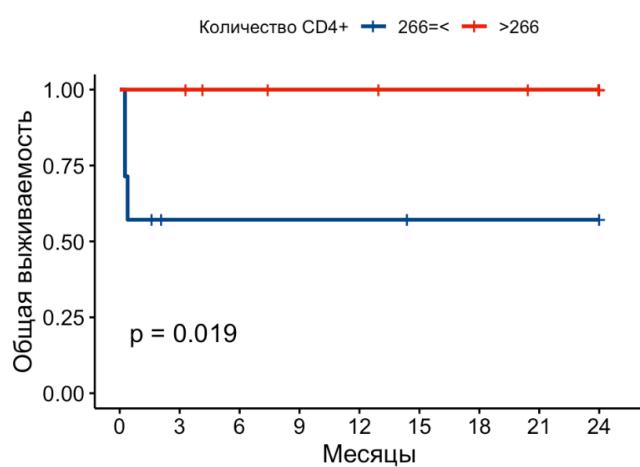


Рис. 5. Влияние количества CD4+ -клеток на общую выживаемость пациентов с ВИЧ-ассоциированной лимфомой Ходжкина от начала терапии первой линии

Fig. 5. Impact of the level of CD4+ cells on overall survival of patients with HIV-related Hodgkin lymphoma from the start of first line therapy

холи более 2,5 см пациентам с распространенной стадией. Летальность, связанная с лечением, составила 5,6 %, ОВ и БПВ в течение 24 месяцев составили 90,7 и 91,7 % вне зависимости от группы риска. Также не было получено различий в токсичности между ABVD и BEACOPP-21 [15]. В работе Besson et al. 96 % пациентов с ВИЧ и ЛХ получали терапию ABVD вне зависимости от стадии заболевания, а 2-летняя ОВ и БПВ составили 94 и 89 % соответственно. Возраст старше 45 лет был единственным фактором, повышающим риск прогрессирования или смерти [12]. Также, в соответствии с имеющимися данными, значимым фактором в отношении эффективности терапии является уровень CD4 + >100 кл./мкл [24].

Таким образом, результаты терапии первой линии в данной когорте пациентов хуже, чем в общей популяции и в опубликованных работах, посвященных ВИЧ-ЛХ. Необходимо продолжение сбора данных, расширение группы пациентов для дальнейшего анализа и проведение проспективных исследований с целью увеличения эффективности лечения пациентов с ВИЧ-ЛХ.

ВЫВОДЫ

1. Распространенные стадии, экстранодальное поражение и В-симптомы в дебюте заболевания чаще встречаются при ВИЧ-ассоциированной лимфоме.

2. Нодулярный склероз и смешанно-клеточный вариант являются наиболее частыми гистологическими вариантами лимфомы Ходжкина на фоне ВИЧ.

3. ABVD является наиболее часто используемой схемой терапии первой линии при ВИЧ ЛХ.

4. Общий ответ на терапию первой линии лимфомы Ходжкина на фоне ВИЧ – 81,6 %, 2-летняя общая и беспрогрессивная выживаемость составила 85 и 49 % соответственно.

5. Соматический статус по шкале ECOG ≥2 и количество CD4 менее 266 кл./мкл снижают общую выживаемость пациентов.

6. Такие факторы, как пол, возраст, стадия заболевания, В-симптомы, экстранодальное поражение, а также интенсивность химиотерапии, значительно не влияли на результаты терапии первой линии ВИЧ-ассоциированной лимфомы Ходжкина.

7. Необходим учет пациентов и результатов терапии лимфом и ВИЧ, проведение проспективных исследований для улучшения результатов терапии ВИЧ-ассоциированной лимфомы Ходжкина.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно

необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Silverberg M. J., Lau B., Achenbach C. J. et al. Cumulative Incidence of Cancer Among Persons With HIV in North America: A Cohort Study // Annals of Internal Medicine. – 2015. – Vol. 163, № 7. – P. 507–518. Doi: <https://doi.org/10.7326/M14-2768>.
2. Powles T., Robinson D., Stebbing J. et al. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection // Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2009. – Vol. 27, № 6. – P. 884–890. Doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.6626>.
3. Biggar R. J., Jaffe E. S., Goedert J. J. et al. Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS // Blood. – 2006. – Vol. 108, № 12. – P. 3786–3791. Doi: <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2006-05-024109>.
4. Carroll V., Garzino-Demo A. HIV-associated lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: shifting the immunological landscape // Pathogens and Disease. – 2015. – Vol. 73, № 7. Doi: <https://doi.org/10.1093/FEMSPD/FTV044>.
5. Goedert J. J., Bower M. Impact of highly effective antiretroviral therapy on the risk for Hodgkin lymphoma among people with human immunodeficiency virus infection // Current Opinion in Oncology. – 2012. – Vol. 24, № 5. – P. 531–536. Doi: <https://doi.org/10.1097/CCO.0B013E3283560697>.
6. Lanoy E., Rosenberg P. S., Fily F. et al. HIV-associated Hodgkin lymphoma during the first months on combination antiretroviral therapy // Blood. – 2011. – Vol. 118, № 1. – P. 44–49. Doi: <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2011-02-339275>.
7. Gotti D., Danesi M., Calabresi A. et al. Clinical characteristics, incidence, and risk factors of HIV-related Hodgkin lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy // AIDS Patient Care and STDs. – 2013. – Vol. 27, № 5. – P. 259–265. Doi: <https://doi.org/10.1089/APC.2012.0424>.
8. Tirelli U., Errante D., Dolcetti R. et al. Hodgkin's disease and human immunodeficiency virus infection: clinicopathologic and virologic features of 114 patients from the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors // Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. – 1995. – Vol. 13, № 7. – P. 1758–1767. Doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.1995.13.7.1758>.
9. Hjalgrim H., Askling J., Rostgaard K. et al. Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis // The New England Journal of Medicine. – 2003. – Vol. 349, № 14. – P. 1324–1332. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa023141>.
10. Carbone A., Gloghini A., Caruso A. et al. The impact of EBV and HIV infection on the microenvironmental niche underlying Hodgkin lymphoma pathogenesis // International Journal of Cancer. – 2017. – Vol. 140, № 6. – P. 1233–1245. Doi: <https://doi.org/10.1002/IJC.30473>.
11. Han X., Jemal A., Hulland E. et al. HIV infection and survival of lymphoma patients in the era of highly active antiretroviral therapy // Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention. – 2017. – Vol. 26, № 3. – P. 303–311. Doi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0595/69206/AM/>

HIV-INFECTION-AND-SURVIVAL-OF-LYMPHOMA-PATIENTS-IN.

12. Besson C., Lancar R., Prevot S. et al. Characteristics and Outcome of HIV Associated Classical Hodgkin's Lymphoma Among 68 Patients Included in the French ANRS CO16 Lymphovir Cohort Study // Blood. – 2014. – Vol. 124, № 21. – P. 2954. Doi: <https://doi.org/10.1182/BLOOD.V124.21.2954.2954>.

13. Cingolani A., Lepri A. C., Teofili L. et al. Survival and predictors of death in people with HIV-associated lymphoma compared to those with a diagnosis of lymphoma in general population // PloS One. – 2017. – Vol. 12, № 10. Doi: <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0186549>.

14. Gopal S., Patel M. R., Yanik E. L. et al. Temporal trends in presentation and survival for HIV-associated lymphoma in the antiretroviral therapy era // Journal of the National Cancer Institute. – 2013. – Vol. 105, № 16. – P. 1221–1229. Doi: <https://doi.org/10.1093/JNCI/DJT158>.

15. Henrich M., Berger M., Wyen C. et al. Stage-adapted treatment of HIV-associated hodgkin lymphoma: Results of a prospective multicenter study // Journal of Clinical Oncology. – 2012. – Vol. 30, № 33. – P. 4117–4123. Doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.41.8137>.

16. Uldrick T. S., Little R. F. How I treat classical Hodgkin lymphoma in patients infected with human immunodeficiency virus // Blood. – 2015. – Vol. 125, № 8. – P. 1226–1235. Doi: <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2014-08-551598>.

17. Deborah Freedman-Cass N., Schonfeld R., Reid E. et al. Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures HIV + Aging Research Project-Palm Springs Cancer in People with HIV. – 2022.

18. Мусеев И. С., Алексеев С. М., Михайлова Н. Б. и др. Результаты российской многоцентровой кооперативной проспективно-ретроспективной наблюдательной программы лечения лимфомы Ходжкина RNWOHG-HD1 // Клин. онкогематология. – 2021. – Т. 14, № 4. – С. 455–465. Doi: [10.21320/2500-2139-2021-14-4-455-465](https://doi.org/10.21320/2500-2139-2021-14-4-455-465).

19. Rubinstein P. G., Moore P. C., Rudek M. A. et al. Brentuximab vedotin with AVD shows safety, in the absence of strong CYP3A4 inhibitors, in newly diagnosed HIV-associated Hodgkin lymphoma // AIDS (London, England). – 2018. – Vol. 32, № 5. – P. 605–611. Doi: <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001729>.

20. Пивник А. В., Вукович А. М., Кремнева Н. В. и др. Лимфома Ходжкина у ВИЧ-инфицированных пациентов // Клин. онкогематология. – 2021. – Т. 14, № 1. – С. 63–8. Doi: [10.21320/2500-2139-2021-14-1-63-68](https://doi.org/10.21320/2500-2139-2021-14-1-63-68).

21. Caroline Besson, Remi Lancar, Sophie Prevot et al. High Risk Features Contrast With Favorable Outcomes in HIV-associated Hodgkin Lymphoma in the Modern cART Era, ANRS CO16 LYMPHOVIR Cohort // Clinical Infectious Diseases. – 2015. – Vol. 61, Is. 9. – P. 1469–1475. Doi: <https://doi.org/10.1093/cid/civ627>.

22. Horner M. J. R. L., Krapcho M., Neyman N. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2006, National Cancer Institute. November 2008, SEER data submission, posted to the SEER web site, Bethesda, Md, USA. – 2009. URL: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/.

23. Jacobson C. A., Abramson J. S. HIV-Associated Hodgkin's Lymphoma: Prognosis and Therapy in the Era of cART // Advances in Hematology. – 2012. Doi: <https://doi.org/10.1155/2012/507257>.

24. Berenguer Juan, Miralles Pilar, Ribera José Maria et al. Behalf of the GESIDA Register of Systemic AIDS-Related Lymphomas Characteristics and Outcome of AIDS-Related Hodgkin Lymphoma Before and After the Introduction of Highly Active Antiretroviral Therapy // JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syn-

dromes. – 2008. – Vol. 47, Is. 4. – P. 422–428. Doi: [10.1097/QAI.0b013e31815e722b](https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e31815e722b).

REFERENCES

- Silverberg M. J., Lau B., Achenbach C. J., Jing Y., Althoff K. N., D'Souza G., Engels E. A., Hessol N. A., Brooks J. T., Burchell A. N., Gill M. J., Goedert J. J., Hogg R., Horberg M. A., Kirk G. D., Kitahata M. M., Korthuis P. T., Mathews W. C., Mayor A., Dubrow R. Cumulative Incidence of Cancer Among Persons With HIV in North America: A Cohort Study // Annals of Internal Medicine. 2015;163(7):507–518. Doi: <https://doi.org/10.7326/M14-2768>.
- Powles T., Robinson D., Stebbing J., Shamash J., Nelson M., Gazzard B., Mandelia S., Møller H., Bower M. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection // Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(6):884–890. Doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.6626>.
- Biggar R. J., Jaffe E. S., Goedert J. J., Chaturvedi A., Pfeiffer R., Engels E. A. Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS // Blood. 2006;108(12): 3786–3791. Doi: <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2006-05-024109>.
- Carroll V., Garzino-Demo A. (2015). HIV-associated lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: shifting the immunological landscape // Pathogens and Disease. 2015;73(7). Doi: <https://doi.org/10.1093/FEMSPD/FTV044>.
- Goedert J. J., Bower M. (2012). Impact of highly effective antiretroviral therapy on the risk for Hodgkin lymphoma among people with human immunodeficiency virus infection // Current Opinion in Oncology. 2012;24(5):531–536. Doi: <https://doi.org/10.1097/CCO.0B013E3283560697>.
- Lanoy E., Rosenberg P. S., Fily F., Lascaux A. S., Martinez V., Partisan M., Poizot-Martin I., Rouveix E., Engels E. A., Costagliola D., Goedert, J. J. HIV-associated Hodgkin lymphoma during the first months on combination antiretroviral therapy // Blood. 2011;118(1): 44–49. Doi: <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2011-02-339275>.
- Gotti D., Danesi M., Calabresi A., Ferraresi A., Albini L., Donato F., Castelli F., Scalzini A., Quiros-Roldan E. (2013). Clinical characteristics, incidence, and risk factors of HIV-related Hodgkin lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy // AIDS Patient Care and STDs. 2013;27(5):259–265. Doi: <https://doi.org/10.1089/APC.2012.0424>.
- Tirelli U., Errante D., Dolcetti R., Gloghini A., Serraino D., Vaccher E., Franceschi S., Boiocchi M., Carbone A. (1995). Hodgkin's disease and human immunodeficiency virus infection: clinicopathologic and virologic features of 114 patients from the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors // Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. 1995;13(7):1758–1767. Doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.1995.13.7.1758>.
- Hjalgrim H., Askling J., Rostgaard K., Hamilton-Dutoit S., Frisch M., Zhang J.-S., Madsen M., Rosdahl N., Konradsen H. B., Storm H. H., Melbye M. (2003). Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis // The New England Journal of Medicine. 2003;349(14):1324–1332. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa023141>.
- Carbone A., Gloghini A., Caruso A., de Paoli P., Dolcetti R. (2017). The impact of EBV and HIV infection on the microenvironmental niche underlying Hodgkin lymphoma pathogenesis // International Journal of Cancer. 2017;140(6):1233–1245. Doi: <https://doi.org/10.1002/IJC.30473>.

11. Han X., Jemal A., Hulland E., Simard E. P., Nastoupil L., Ward E., Flowers C. R. (2017). HIV infection and survival of lymphoma patients in the era of highly active antiretroviral therapy // *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2017;26(3):303–311. Doi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0595/69206/AM/HIV-INFECTON-AND-SURVIVAL-AL-OF-LYMPHOMA-PATIENTS-IN>.
12. Besson C., Lancar R., Prevot S., Brice P., Meyohas M. C., Marchou B., Gabarre J., Bonnet F., Goujard C., Lambotte O., Boue F., Mounier N., Partisan M., Raffi F., Costello R. T., Ghesquieres H., Hendel-Chavez H., Genin M., Marchand L., Costagliola D. Characteristics and Outcome of HIV Associated Classical Hodgkin's Lymphoma Among 68 Patients Included in the French ANRS CO16 Lymphovir Cohort Study // *Blood*. 2014;124(21): 2954. Doi: <https://doi.org/10.1182/BLOOD.V124.21.2954.2954>.
13. Cingolani A., Lepri A. C., Teofili L., Galli L., Mazzotta V., Baldin G. M., Hohaus S., Bandera A., Alba L., Galizzi N., Castagna A., D'Arminio Monforte A., Antinori A. (2017). Survival and predictors of death in people with HIV-associated lymphoma compared to those with a diagnosis of lymphoma in general population // *PLoS One*. 2017;12(10). Doi: <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0186549>.
14. Gopal S., Patel M. R., Yanik E. L., Cole S. R., Achenbach C. J., Napravnik S., Burkholder G. A., Reid E. G., Rodriguez B., Deeks S. G., Mayer K. H., Moore R. D., Kitahata M. M., Eron J. J., Richards K. L. Temporal trends in presentation and survival for HIV-associated lymphoma in the antiretroviral therapy era // *Journal of the National Cancer Institute*. 2013;105(16):1221–1229. Doi: <https://doi.org/10.1093/JNCI/DJT158>.
15. Henrich M., Berger M., Wyen C., Siehl J., Rockstroh J. K., Müller M., Fätkenheuer G., Seidel E., Nickelsen M., Wolf T., Rieke A., Schürrmann D., Schmidmaier R., Planker M., Alt J., Mosthaf F., Engert A., Arasteh K., Hoffmann C. Stage-adapted treatment of HIV-associated hodgkin lymphoma: Results of a prospective multicenter study // *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(33):4117–4123. Doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.41.8137>.
16. Uldrick T. S., Little R. F. How I treat classical Hodgkin lymphoma in patients infected with human immunodeficiency virus // *Blood*. 2015;125(8):1226–1235. Doi: <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2014-08-551598>.
17. Deborah Freedman-Cass N., Schonfeld R., Reid E., Sunjea G., Al-Rohil R., Ambinder R. F., Ard K., Baiocchi R., Carchman E., Christensen S., Crysler O. V., Goyal G., Gupta N., Henry D. H., Jones A., Klopp A., LaCasce A. S., Lin C., Lurie R. H. Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures HIV + Aging Research Project-Palm Springs Cancer in People with HIV. 2022.
18. Moiseev I. S., Alekseev S. M., Mikhailova N. B. et al. Results of the Russian Multi-Center Cooperative Prospective-Retrospective Observational Program for Hodgkin's Lymphoma Treatment RNWOHGHD1 // *Clinical oncohematology*. 2021;14(4):455–465. (In Russ.).
19. Rubinstein P. G., Moore P. C., Rudek M. A., Henry D. H., Ramos J. C., Ratner L., Reid E., Sharon E., Noy A. Brentuximab vedotin with AVD shows safety, in the absence of strong CYP3A4 inhibitors, in newly diagnosed HIV-associated Hodgkin lymphoma // *AIDS* (London, England). 2018;32(5):605–611. Doi: <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001729>.
20. Pivnik A. V., Vukovich A. M., Kremneva N. V. et al. Hodgkin's Lymphoma in HIV-Infected Patients // *Clinical oncohematology*. 2021;14(1):63–68. (In Russ). Doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-63-68.
21. Caroline Besson, Remi Lancar, Sophie Prevot, Pauline Brice, Marie-Caroline Meyohas, Bruno Marchou, Jean Gabarre, Fabrice Bonnet, Cécile Goujard, Olivier Lambotte, François Boué, Nicolas Mounier, Marialuisa Partisan, François Raffi, Régis Costello, Houria Hendel-Chavez, Michele Algarte-Genin, Selma Trabelsi, Lucie Marchand, Martine Raphael, Yassine Taoufik, Dominique Costagliola, High Risk Features Contrast With Favorable Outcomes in HIV-associated Hodgkin Lymphoma in the Modern cART Era, ANRS CO16 LYMPHOVIR Cohort // *Clinical Infectious Diseases*. 2015;61(1s. 9):1469–1475. Doi: <https://doi.org/10.1093/cid/civ627>.
22. Horner M. J. R. L., Krapcho M., Neyman N. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2006, National Cancer Institute. November 2008, SEER data submission, posted to the SEER web site, Bethesda, Md, USA, 2009. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/.
23. Jacobson C. A., Abramson J. S. HIV-Associated Hodgkin's Lymphoma: Prognosis and Therapy in the Era of cART // *Advances in Hematology*. 2012. Doi: <https://doi.org/10.1155/2012/507257>.
24. Berenguer Juan, Miralles Pilar, Ribera José María, Rubio Rafael, Valencia Eulalia, Mahillo Beatriz, Pintado Vicente, Palacios Rosario, Montes María Luisa, Téllez María Jesús, La Cruz José, Torre-Cisneros Julián, Rodríguez-Arondo Francisco, Sepúlveda María Antonia, Gutiérrez Félix, Peralta Galo, Boix Vicente on Behalf of the GESIDA Register of Systemic AIDS-Related Lymphomas Characteristics and Outcome of AIDS-Related Hodgkin Lymphoma Before and After the Introduction of Highly Active Antiretroviral Therapy // *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2008;47(1s. 4):422–428. Doi: 10.1097/QAI.0b013e31815e722b.

Информация об авторах

Чекалов Андрей Михайлович, врач-гематолог онкологического отделения № 2 (химиотерапии и ТКМ) клиники НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, аспирант кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии Факультета послевузовского образования им. проф. Б. В. Афанасьева, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-4923-6773; **Попова Марина Олеговна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. проф. Б. В. Афанасьева, врач-гематолог НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8536-5495; **Цыганков Иван Владимирович**, врач-онколог онкологического отделения № 2 (химиотерапии и ТКМ) клиники НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. проф. Б. В. Афанасьева, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Рогачева Юлия Александровна**, врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга для взрослых клиники НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, аспирант кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования им. проф. Б. В. Афанасьева, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8270-4535; **Волков Никита Павлович**, врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга для взрослых клиники НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. проф. Б. В. Афанасьева, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-6161-1444; **Лепик Кирилл Викторович**, кандидат медицинских наук, руководитель онкологического отделения № 2 (химиотерапии и ТКМ) клиники НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-4056-050X; **Демченкова Марина Викторовна**, зав. химиотерапевтическим отделением № 4 – противоопухолевой лекарственной терапии с блоком

трансплантации костного мозга, Областной онкологический диспансер (г. Иркутск, Россия); **Шнейдер Татьяна Владимировна**, зав. онкогематологическим отделением № 1 с применением химиотерапии, Ленинградская областная клиническая больница (Санкт-Петербург, Россия); **Копейкина Юлия Витальевна**, врач-гематолог онкогематологического отделения № 1 с применением химиотерапии, Ленинградская областная клиническая больница (Санкт-Петербург, Россия); **Медведева Надежда Вадимовна**, кандидат медицинских наук, зам. главного врача по медицинской части, Городская клиническая больница № 31 (Санкт-Петербург, Россия); **Зюзгин Илья Сергеевич**, кандидат медицинских наук, зав. отделением гематологии и трансплантации костного мозга, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия); **Павлюченко Елена Сергеевна**, зав. отделением гематологии и химиотерапии клиники Э. Э. Эйхвальда, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия); **Леванов Александр Николаевич**, ассистент кафедры профпатологии, гематологии и клинической фармакологии, Саратовский государственный медицинский университет (г. Саратов, Россия); **Мясников Александр Абрамович**, кандидат медицинских наук, зав. гематологическим отделением, Республикаанская клиническая больница им. В. А. Баранова (г. Петрозаводск, Россия); **Карягина Елена Викторовна**, заведующая отделением онкогематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга № 11, Городская больница № 15 (Санкт-Петербург, Россия); **Наталья Борисовна Михайлова**, кандидат медицинских наук, руководитель отдела клинической онкологии клиники НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии Факультета послевузовского образования им. проф. Б. В. Афанасьева, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Вадим Валентинович Байков**, доктор медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии, зав. лабораторией патоморфологии НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Кулагин Александр Дмитриевич**, доктор медицинских наук, зав. кафедрой гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии Факультета послевузовского образования им. проф. Б. В. Афанасьева, директор клиники НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9589-4136.

Information about authors

Andrey M. Chekalov, Hematologist of the Oncological Department № 2 (Chemotherapy and BMT) of the Clinic of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Postgraduate Student of the Department of Hematology, Transfusiology, Transplantology with the Course of Pediatric Oncology of the Faculty of Postgraduate Education named after Prof. B. V. Afanasyev, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-4923-6773; **Marina O. Popova**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hematology, Transfusiology and Transplantology with the Course of Pediatric Oncology of the Faculty of Postgraduate Education named after Prof. B. V. Afanasyev, Hematologist of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8536-5495; **Ivan V. Tsygankov**, Oncologist of the Oncological Department № 2 (Chemotherapy and BMT) of the Clinic of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Yuliya A. Rogacheva**, Hematologist of the Department of Bone Marrow Transplantation for Adults of the Clinic of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Postgraduate Student of the Department of Hematology, Transfusiology, Transplantology with the Course of Pediatric Oncology of the Faculty of Postgraduate Education named after Prof. B. V. Afanasyev, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8270-4535; **Nikita P. Volkov**, Hematologist of the Department of Bone Marrow Transplantation for Adults of the Clinic of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-6161-1444; **Kirill V. Lepik**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Oncological Department № 2 (Chemotherapy and BMT) of the Clinic of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-4056-050X; **Marina V. Demchenkova**, Head of Chemotherapeutic Department № 4 – Antitumor Drug Therapy with Bone Marrow Transplantation Unit, Irkutsk Regional Cancer Center (Irkutsk, Russia); **Tatiana V. Schneider**, Head of the Oncohematological Department № 1 with the Use of Chemotherapy, Leningrad Regional Clinical Hospital (Saint Petersburg, Russia); **Yuliya V. Kopeikina**, Hematologist of Oncohematological Department № 1 with the Use of Chemotherapy, Leningrad Regional Clinical Hospital (Saint Petersburg, Russia); **Natalia V. Medvedeva**, Cand. of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Treatment, Municipal clinical hospital № 31 (Saint Petersburg, Russia); **Ilya S. Zyuzgin**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov (Saint Petersburg, Russia); **Elena S. Pavlyuchenko**, Head of the Department of Hematology and Chemotherapy of the Clinic named after E. E. Eichwald, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia); **Alexander N. Levanov**, Assistant of the Department of Occupational Pathology, Hematology and Clinical Pharmacology, Saratov State Medical University (Saratov, Russia); **Alexander A. Mysnikov**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Hematological Department, V.A. Baranov Republican Hospital (Petrozavodsk, Russia); **Kariagina Elena V.**, Head of the Department of Oncohematology, Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation № 11, City Hospital № 15 (Saint Petersburg, Russia); **Natalia B. Mikhailova**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Clinical Oncology of the Clinic of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Associate Professor of the Department of Hematology, Transfusiology, Transplantology with the Course of Pediatric Oncology of the Faculty of Postgraduate Education named after Prof. B. V. Afanasyev, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Vadim V. Baykov**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Head of the Laboratory of Pathomorphology of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Alexander D. Kulagin**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Hematology, Transfusiology, Transplantology with the Course of Pediatric Oncology of the Faculty of Postgraduate Education named after Prof. B. V. Afanasyev, Director of the Clinic of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9589-4136.



Оригинальные работы / Original papers

© CC ① Коллектив авторов, 2022

УДК 616.316-006.6-06 : 616-002

DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-74-80

**С. И. Кутукова^{1,2*}, Н. П. Беляк^{1,3}, Ю. В. Иваськова^{1,2}, А. Я. Разумова¹,
Н. В. Пахомова¹, Н. А. Фролов¹**¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия² Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ В ТЕЧЕНИИ АДЕНОГЕННОГО РАКА СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ

Поступила в редакцию 04.07.2022 г.; принята к печати 18.07.2022 г.

Резюме

Введение. Воспалительный процесс и эндогенная интоксикация организма больного оказывает негативное влияние на течение многих злокачественных новообразований, в том числе и на течение adenогенного рака слюнных желез.**Цель** исследования – определение влияния некоторых факторов системного воспаления и эндогенной интоксикации на течение adenогенного рака слюнных желез.**Методы и материалы.** В проспективном исследовании проанализированы данные 59 больных с adenогенным слюнным раком. Оценено влияние показателей периферической крови и относительных показателей, характеризующих системное воспаление, на общую и безрецидивную выживаемость.**Результаты.** В результате проведенного многофакторного анализа выявлено, что, повышение уровня относительного числа нейтрофилов периферической крови выше 60,08 % увеличивает риск смерти больных от adenогенного рака слюнных желез в 3,90 раза ($p = 0,0456$; ОР 3,90: 95 % ДИ 1,03 – 14,79). Уровень абсолютного числа лимфоцитов периферической крови, не превышающий 1,49·10⁹/л, увеличивает риск прогрессирования заболевания в 8,72 раза: $p = 0,0002$, ОР 8,72: 95 % ДИ 2,78 – 27,28.**Заключение.** Отдельные факторы системного воспаления и эндогенной интоксикации целесообразно оценивать на этапе планирования первичного лечения больных adenогенным раком слюнных желез с целью определения прогноза заболевания и оптимизации выбора тактики первичного лечения больных.**Ключевые слова:** adenогенный рак, слюнная железа, лимфоциты, нейтрофилы, моноциты, выживаемость без прогрессирования**Для цитирования:** Кутукова С. И., Беляк Н. П., Иваськова Ю. В., Разумова А. Я., Пахомова Н. В., Фролов Н. А. Системное воспаление в течении adenогенного рака слюнных желез. Учёные записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2022;29(3):74 – 80. DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-74-80.

*Автор для связи: Светлана Игоревна Кутукова, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: dr.s.kutukova@gmail.com.

**Svetlana I. Kutukova^{1,2}, Natalia P. Belyak^{1,3}, Juliia V. Ivaskova^{1,2}, Alexandra Ya. Razumova¹,
Natalia V. Pakhomova¹, Nikolai A. Frolov¹**¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia² City Clinical Oncology Center, Saint Petersburg, Russia³ St Petersburg University, Saint Petersburg, Russia

SYSTEMIC INFLAMMATION IN SALIVARY GLAND CANCER

Received 04.07.2022; accepted 18.07.2022

Summary

Relevance. The inflammatory process and endogenous intoxication of the patient's body has a negative impact on the course of many malignant neoplasms, including salivary gland cancer.The **objective** of the study was to determine the influence of some factors of systemic inflammation and endogenous intoxication in salivary gland cancer.

Methods and materials. A prospective study included the data of 59 patients with salivary gland cancer. The influence of peripheral blood parameters and relative indicators characterizing systemic inflammation on overall and disease-free survival was assessed.

Results. As a result of the multivariate analysis, it was revealed that an increase in the level of the relative number of peripheral blood neutrophils by more than 60.08 % increases the risk of death in patients from salivary gland cancer by 3.90 times ($p = 0.0456$; HR 3.90: 95 % CI 1.03 – 14.79). The level of the absolute number of peripheral blood lymphocytes, not exceeding $1.49 \times 10^9/L$, increases the risk of disease progression by 8.72 times ($p = 0.0002$, R 8.72: 95 % CI 2.78 – 27.28).

Conclusion. Individual factors of systemic inflammation and endogenous intoxication, it is advisable to evaluate at the stage of planning the primary treatment of patients with salivary gland cancer, in order to determine the prognosis of the disease and optimize the choice of tactics for the primary treatment of patients.

Keywords: adenogenic cancer, salivary gland, lymphocytes, neutrophils, monocytes, progression-free survival

For citation: Kutukova S. I., Belyak N. P., Ivaskova Ju. V., Razumova A. Ya., Pakhomova N. V., Frolov N. A. Systemic inflammation in salivary gland cancer. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2022;29(3):74 – 80. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-74-80.

*Corresponding author: Svetlana I. Kutukova, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: dr.s.kutukova@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительный процесс, сопровождающий рост злокачественного новообразования, зачастую оказывает крайне негативное влияние на течение опухолевого процесса и увеличивает риск прогрессирования заболевания [1, 2]. В последнее время интерес к клинической интерпретации факторов, связанных с воспалением, значительно возрос, и влияние воспалительного процесса изучается при многих типах солидных опухолей [3 – 8].

Работ, посвященных влиянию системного воспаления на течение adenогенного рака слюнных желез, немного, а результаты этих исследований зачастую противоречивы. Так, например, Huali Ma et al. (Китай) [9] в 2014 г. показали, что высокий показатель нейтрофильно-лимфоцитарного индекса (НЛИ) ($\geq 4,0$) не оказывает влияния на показатель выживаемости без прогрессирования (ВБП) ($p = 0,787$), но значимо повышает риск смерти больных от злокачественных новообразований слюнных желез ($p = 0,023$; ОР 9,536, 95 % ДИ 1,356 – 67,045). Напротив, Hua Gao et al. [10] (Китай) в 2020 г. показали, высокий показатель НЛИ ($\geq 2,32$) увеличивает именно риск прогрессирования мукозепидермоидного рака слюнных желез ($p = 0,037$; ОР 1,882, 95 % ДИ 1,021 – 3,162).

Также в 2020 г., Takuwa Mikoshiba et al. [11] доказали негативное влияние низкого уровня лимфоцитарно-моноцитарного индекса (ЛМИ) ($< 5,54$) на показатели 5-летней общей выживаемости (ОР 3,658, 95 % ДИ 1,286 – 10,403; $p = 0,015$) и 5-летней выживаемости без прогрессирования (ОР 3,005, 95 % ДИ 1,306 – 6,912; $p = 0,010$) больных с adenогенным раком слюнных желез.

К сожалению, у нас все еще отсутствует единое мнение и в отношении «оптимальных пороговых значений» показателей, характеризующих системное воспаление в данной когорте больных, что исключает возможность прогноза течения заболевания на этапе исходной диагностики и выбора оптимальной тактики лечения.

Таким образом, **целью** исследования стало определение прогностической ценности факторов, характеризующих уровень системного воспаления у больных adenогенным раком слюнных желез.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Нами проведено проспективное исследование, в которое были включены 59 больных с морфологически подтвержденным adenогенным раком слюнных желез, получавших диагностические и лечебные процедуры в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» в период с 2012 по 2014 г.

Критерии включения больных в исследование:

- 1) возраст старше 18 лет;
- 2) морфологически верифицированный adenогенный рак слюнных желез (эпителиальный злокачественный процесс).

Критерии невключения больных в исследование:

- 1) наличие воспалительного процесса любой этиологии в течение 14 дней до проведения диагностических тестов в рамках исследования;
- 2) терапия противовоспалительными (в том числе и антибактериальными) средствами в течение 14 дней до проведения диагностических тестов в рамках исследования.

Общая характеристика больных. В анализируемой группе больных было 35 (59,3 %) женщин и 24 (40,7 %) мужчины, средний возраст которых составил ($58,0 \pm 1,8$) года (95 % ДИ 54,4 – 61,7).

У большинства больных – 39 (66,1 %) – первичная опухоль локализовалась в околоушной слюнной железе ($p < 0,00001$), у 6 (10,2 %) – в подчелюстной слюнной железе, в малых слюнных железах с поражением слизистой оболочки полости рта – у 14 (23,7 %) пациентов.

У всех пациентов клинически была определена стадия опухолевого процесса по системе TNM (версия 7) [12]: у большинства больных опухолевый процесс был диагностирован на II стадии заболевания – у 24 (40,7 %) пациентов ($p = 0,0291$). У 13 (22,0 %) и 12 (20,3 %) больных соответственно были зарегистрированы III и IVB стадии опухолевого процесса. Первая и IVB стадии заболевания регистрировались реже: в 2 (3,4 %), 5 (8,5 %) и 3 (5,1 %) случаях ($p = 0,404$).

С целью верификации опухолевого процесса только 39 (66,1 %) пациентам ($p = 0,0017$) была произведена тонкоигольная аспирационная биопсия и цитологическое исследование полученного

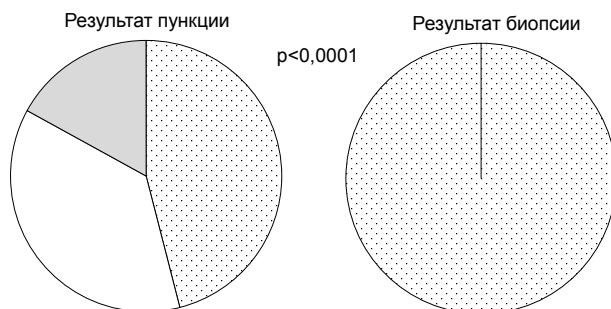


Рис. 1. Сравнительный анализ частоты верификации злокачественного новообразования слюнных желез путем пунктационной и эксцизионной биопсии

Fig. 1. Comparative analysis of the frequency of verification of malignant neoplasm of salivary glands by puncture and excision biopsy

материала, 17 (28,8 %) пациентам диагностическая пункция не выполнялась вовсе. Информативность пунктационной биопсии, к сожалению, крайне ограничена: только в 22 (37,3 %) случаях удалось цитологически подтвердить злокачественный характер опухолевого процесса; у 10 (17,0 %) обследованных клеточный состав пунката соответствовал доброкачественному образованию слюнной железы, а у 7 (11,9 %) больных и вовсе были получены только нормальные клеточные структуры.

Проведенный сравнительный анализ цитологического и морфологического материала показал значимо более частое получение корректного диагноза при выполнении именно морфологического, а не цитологического исследования ($p<0,0001$) (рис. 1).

Иными словами, с целью повышения качества получаемого материала структур образований слюнных желез, будь-то цитологического или морфологического, целесообразно использовать дополнительные ультразвуковые или рентгенологические системы визуализации [12], увеличивающие точность забора материала.

Проведенное морфологическое и последующее иммуногистохимическое исследование среди подтипов adenогенного рака низкой степени злокачественности в анализируемой когорте больных выявило adenокарциному (8,5 %), миоэпителиальную (5,8 %), базальноклеточную (3,9 %) и ацинозноклеточную adenокарциномы (1,9 %). Среди подтипов высокой степени злокачественности – протоковую adenокарциному (38,5 %) ($p=0,0036$), плоскоклеточный (13,5 %), adenокистозный (11,5 %), мукоэпидермоидный (1,9 %) и саркоматоидный рак (1,9 %) и рак из плеоморфной adenомы (11,5 %).

Оценка факторов системного воспаления. Перед планированием первичного лечения, после постановки клинического диагноза, у всех больных определены уровень лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и тромбоцитов. С целью оценки уровня эндогенной интоксикации были рассчитаны и проанализированы нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение (НЛИ),

тромбоцито-лимфоцитарное соотношение (ТЛИ) и лимфоцито-моноцитарное соотношение (ЛМИ). Прогностическую ценность рассматриваемых показателей определяли путем анализа их влияния на общую и безрецидивную выживаемость больных.

Методика статистического анализа. Для проведения статистического анализа использовали лицензионный пакет прикладных программ «MedCalc®» (ver. 19.4.1). Все изучаемые факторы с использованием описательной статистики и теста Шапиро – Уилка были проанализированы в зависимости от нормальности распределения. Дальнейший статистический анализ проводили с помощью построения ROC-кривых, оценки площади под кривой (AUC) и оценки влияния значимых факторов на показатели выживаемости больных в однофакторном (метод Каплана – Майера, log-rank-тест) и многофакторном (построение регрессионной модели Кокса) анализах. Использовали двусторонний 95 %-й доверительный интервал (ДИ), значимыми считали различия при $p<0,05$.

Подробная методика анализа факторов, характеризующих системное воспаление и уровень эндогенной интоксикации, а также статистические подходы, подробно описаны в нашей работе [13], посвященной анализу роли системного воспаления в течение плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ показателей периферической крови больных выявил (табл. 1), что медиана абсолютного числа лейкоцитов составила $6,49 \cdot 10^9/\text{л}$ [5,75 – 7,61], медиана абсолютного числа нейтрофилов – $3,55 \cdot 10^9/\text{л}$ [2,76 – 4,30]; среднее значение относительного числа нейтрофилов – $(54,26 \pm 8,86)\%$ (95 % ДИ 51,63 – 56,89), среднее значение абсолютного числа лимфоцитов – $(2,13 \pm 0,63) \cdot 10^9/\text{л}$ (95 % ДИ 1,94 – 2,31), а относительного числа лимфоцитов – $(32,17 \pm 7,67)\%$ (95 % ДИ 29,97 – 34,38 %). Медиана абсолютного числа моноцитов составила $0,58 \cdot 10^9/\text{л}$ [0,48 – 0,63], среднее значение относительного числа моноцитов составило $(8,78 \pm 2,06)\%$ (95 % ДИ 8,19 – 9,38). Медиана абсолютного числа эозинофилов составила $0,18 \cdot 10^9/\text{л}$ [0,11 – 0,31], среднее значение относительного числа моноцитов – $(8,78 \pm 2,06)\%$ (95 % ДИ 8,19 – 9,38). Медиана количества тромбоцитов составила $248,00 \cdot 10^9/\text{л}$ [222,50 – 297,50].

Анализ относительных индексов, характеризующих уровень эндогенной интоксикации организма больного с adenогенным раком слюнных желез, приведен в табл. 2.

Медиана НЛИ составила 1,69 [1,30 – 2,41], среднее значение лимфоцитарно-моноцитарного индекса составило $(3,85 \pm 1,25)\%$ (95 % ДИ 3,49 – 4,21), а среднее значение ТЛИ составило $(131,99 \pm 42,85)\%$ (95 % ДИ 119,69 – 144,30].

Таблица 1

Анализ показателей периферической крови

Table 1

Analysis of peripheral blood parameters

Показатель	n=59		
	Медиана (Me)/ среднее (M±SD)	[Q25 – Q75]/ 95 % ДИ	min – max
Лейкоциты, абс. число; ·10 ⁹ /л	6,49	5,75 – 7,61	2,83 – 14,20
Нейтрофилы: абсолютное число, ·10 ⁹ /л относительное число, %	3,55 (54,26±8,86)	2,76 – 4,30 51,63 – 56,89	1,24 – 11,60 36,50 – 81,60
Лимфоциты: абсолютное число, ·10 ⁹ /л относительное число, %	2,13±0,63 (32,17±7,67)	1,94 – 2,31 29,97 – 34,38	1,00 – 3,98 11,60 – 44,40
Моноциты: абсолютное число, ·10 ⁹ /л относительное число, %	0,57 (8,78±2,06)	0,48 – 0,63 8,19 – 9,38	0,27 – 1,05 5,11 – 14,40
Эозинофилы: абсолютное число, ·10 ⁹ /л относительное число, %	0,18 3,00	0,11 – 0,31 2,03 – 5,08	0,001 – 0,63 1,00 – 10,20
Тромбоциты: абсолютное число, ·10 ⁹ /л	248,00	222,50 – 297,50	163,00 – 504,00

Таблица 2

Анализ относительных индексов, характеризующих уровень эндогенной интоксикации

Table 2

Analysis of relative indices characterizing the level of endogenous intoxication

Индекс	n=59		
	Медиана (Me)/ среднее (M±SD)	[Q25 – Q75]/ 95 % ДИ	min – max
Нейтрофильно-лимфоцитарный	1,69	1,30 – 2,41	0,87 – 7,03
Тромбоцито-лимфоцитарный	(131,99±42,85)	119,69 – 144,30	68,44 – 235,62
Лимфоцито-моноцитарный	(3,85±1,25)	3,49 – 4,21	1,75 – 6,77

Таблица 3

Результаты однофакторного анализа влияния факторов системного воспаления на общую выживаемость больных аденоидным раком слюнных желез

Table 3

Results of a one-factor analysis of the effect of systemic inflammation factors on the overall survival of patients with salivary gland cancer

Показатель	Медиана (месяцы) (95 % ДИ)	Отношение риска (ОР) (95 % ДИ)	p-value (log-rank-тест)
Нейтрофилы, %: ≤60,08 >60,08	105,0 (95 % ДИ 105,0 – 105,0) 58,5 (95 % ДИ 4,5 – 58,5)	0,16 (95 % ДИ 0,03 – 0,74)	0,0187
Тромбоциты, ·10 ⁹ /л: ≥248 ≤248	Не достигнута 105,00 (95 % ДИ 32,0 – 105,0)	0,26 (95 % ДИ 0,08 – 0,85)	0,0265

С помощью ROC-анализа были рассчитаны оптимальные пороговые значения (cut-off) для каждого из анализируемых показателей для последующей оценки их влияния на показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования.

Влияние факторов системного воспаления на показатели выживаемости больных аденоидным раком слюнных желез. С помощью однофакторного анализа мы выявили значимое негативное влияния на ОВ относительного числа нейтрофи-

лов, превышающего значение 60,08 % ($p = 0,0187$; OR 0,16; 95 %ДИ 0,03 – 0,74) и числа тромбоцитов периферической крови $\leq 248,00 \cdot 10^9/\text{л}$ ($p = 0,0265$; OR 0,26; 95 %ДИ 0,08 – 0,85) (табл. 3).

Выявленные показатели (по результатам однофакторного анализа), оказывающие влияние на безрецидивную выживаемость, приведены в табл. 4.

Факторами периферической крови, значимо увеличивающими риск прогрессирования заболевания, оказались уровень лейкоцитов $\leq 1,49 \cdot 10^9/\text{л}$

Таблица 4

Результаты однофакторного анализа влияния факторов системного воспаления на выживаемость без прогрессирования больных аденогенным раком слюнных желез

Table 4

Results of a one-factor analysis of the effect of systemic inflammation factors on progression-free survival in patients with salivary gland cancer

Показатель	Медиана (месяцы) (95 % ДИ)	Отношение риска (HR) (95 % ДИ)	p-value (log-rank тест)
Лимфоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$: $>1,49$ $\leq 1,49$	Не достигнута 26,0 (95 % ДИ 1,0 – 72,0)	0,04 (95 % ДИ 0,01 – 0,17)	<0,0001
Лимфоциты, %: $>29,7$ $\leq 29,7$	Не достигнута 47,0 (95 % ДИ 6,0 – 47,0)	0,27 (95 % ДИ 0,07 – 0,98)	0,0469
Моноциты, $\cdot 10^9/\text{л}$: $>0,388$ $\leq 0,388$	Не достигнута 47,0 (95 % ДИ 1,0 – 47,0)	0,19 (95 % ДИ 0,04 – 0,98)	0,0475

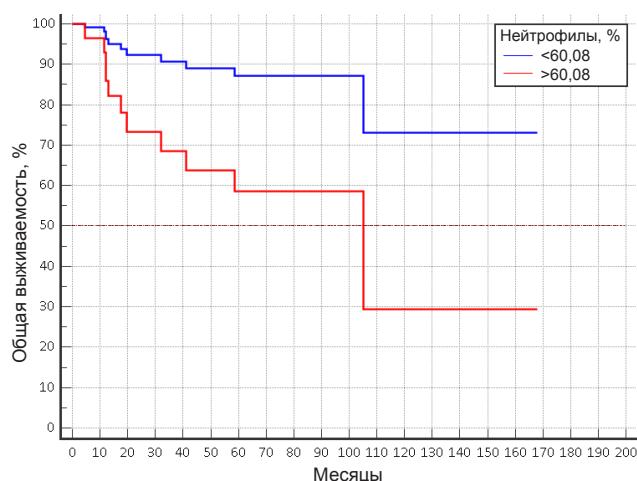


Рис. 2. Модель риска смерти больных аденогенным раком слюнных желез в зависимости от относительного числа нейтрофилов периферической крови

Fig. 2. A model of the risk of death in patients with salivary gland cancer depending on the relative number of neutrophils of peripheral blood

(ОР 0,04; 95 % ДИ 0,01 – 0,17; $p<0,0001$), относительное число лимфоцитов $\leq 29,7\%$ (ОР 0,27; 95 % ДИ 0,07 – 0,98; $p=0,0469$) и абсолютное число моноцитов $\leq 0,388 \cdot 10^9/\text{л}$ (ОР 0,19; 95 % ДИ 0,04 – 0,98; $p=0,0475$).

С целью определения истинной прогностической ценности выявленных в ходе однофакторного анализа показателей нами проведен многофакторный анализ.

Построенная модель пропорциональных рисков Кокса оценки влияния выявленных показателей на общую выживаемость больных аденогенным раком слюнных желез в целом была достоверна ($p=0,0054$); качество построенной модели – хорошим ($AUC=(0,819 \pm 0,318)$; 95 % ДИ 0,717 – 0,922). Независимым показателем периферической крови, имеющим значимое влияние на ОВ больных аденогенным раком слюнных желез, стало исходное значение относительного числа нейтрофилов, повышение которого выше 60,08 % увеличивало риск смерти пациента от злокачественного ново-

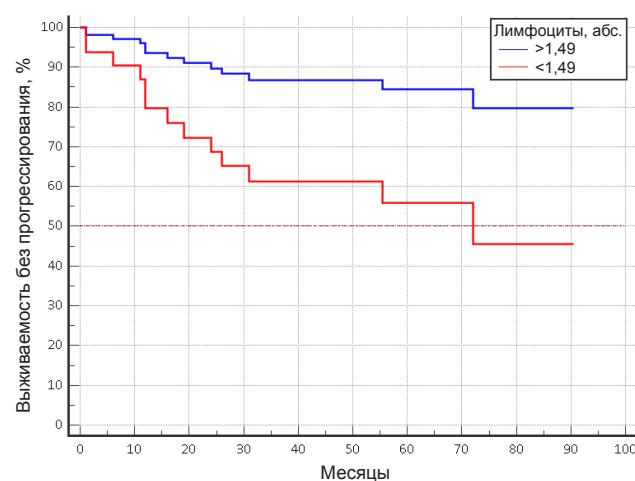


Рис. 3. Модель риска прогрессирования аденогенного рака слюнных желез в зависимости от исходного абсолютного числа лимфоцитов периферической крови

Fig. 3. A model of the risk of progression of salivary gland cancer depending on the initial absolute number of peripheral blood lymphocytes

образования в 3,90 раза ($p=0,0456$; ОР 3,90: 95 % ДИ 1,03 – 14,79) (рис. 2).

Анализ безрецидивной выживаемости также показал, что общая прогностическая модель обладала статистической значимостью ($p=0,0002$), а качество модели было очень хорошим ($AUC=(0,719 \pm 0,042)$; 95 % ДИ 0,608 – 0,8829). Абсолютное число лимфоцитов периферической крови, не превышающее $1,49 \cdot 10^9/\text{л}$, значимо увеличивало риск прогрессирования заболевания в 8,72 раза: $p=0,0002$, ОР 8,72: 95 % ДИ 2,78 – 27,28 (рис. 3).

Анализ современной литературы, к сожалению, не позволяет однозначно оценить роль факторов, характеризующих системное воспаление и уровень эндогенной интоксикации больных в течении аденогенного рака слюнных желез. Мы встречаем единичные исследования, которые в основном включают в себя лишь азиатскую популяцию больных. Кроме того, отсутствуют унифицированные данные о методике определения оптимальных пороговых значений изучаемых

показателей, а основная роль в прогнозе течения аденогенного рака слюнных желез авторами отводится нейтрофильно-лимфоцитарному индексу [9, 14], а не отдельным показателям периферической крови. В настоящем исследовании проведенный анализ позволил выявить, что относительное число нейтрофилов $>60,08\%$ ($p=0,0456$; ОР 3,90: 95 % ДИ 1,03 – 14,79) значимо увеличивает риск смерти больных аденогенным раком слюнных желез от злокачественного процесса, а абсолютный уровень лимфоцитов периферической крови, не превышающий значения $1,49 \cdot 10^9/\text{л}$ ($p=0,0002$, ОР 8,72: 95 % ДИ 2,78 – 27,28), свидетельствует о более высоком риске прогрессирования заболевания в рассматриваемой когорте больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование и полученные результаты позволяют говорить о том, что с целью прогнозирования течения, выявления рисков смерти и прогрессирования заболевания у больных аденогенным раком слюнных желез целесообразно на этапе первичной оценки анализировать факторы системного воспаления, а при выявлении негативных факторов решать вопрос об оптимизации первичного лечения, что, в свою очередь, повысит не только эффективность противоопухолевого воздействия, но и увеличит показатели выживаемости больных.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

Финансирование

Работа выполнена в рамках Государственного задания Рег. № НИОКР АААА-А18-118122590034-0.

Financing

The work was carried out within the framework of the State task Reg. № НИОКР АААА-А18-118122590034-0.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mantovani A., Allavena P., Sica A. et al. Cancer-related inflammation // Nature. – 2008. – Vol. 454, № 7203. – P. 436–444. Doi: 10.1038/nature07205.

2. Colotta F., Allavena P., Sica A. et al. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability // Carcinogenesis. – 2009. – Vol. 30, № 7. – P. 1073–1081. Doi: 10.1093/carcin/bgp127.

3. Кутукова С. И., Беляк Н. П., Раскин Г. А. и др. Системное воспаление и иммунологическое микроокружение в прогнозе течения солидных опухолей // Злокачественные опухоли. – 2019. – Т. 9, № 1. – С. 29–37. Doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-1-29-37.

4. Хакимова Г. Г., Заботина Т. Н., Трякин А. А. и др. Анализ системного иммунитета и воспаления в прогнозе adenокарциномы желудка // Успехи молекулярной онкологии. – 2020. – Т. 7, № 1. – С. 38–46. Doi: 10.17650/2313-805X-2020-7-1-38-46.

5. Андронова А. В., Орлова Р. В., Иванова А. К. и др. Роль некоторых факторов системного воспаления в течении нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта // Фарматека. – 2022. – Т. 29, № 7. – С. 83–88. Doi: 10.18565/pharmateca.2022.7.83-88.

6. Liu-Hui H., Yi-Bin J., Qing-Xu S. et al. Prognostic Significance of Preoperative Lymphocyte-Monocyte Ratio in Patients with Resectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma // Asian Pac. J. Cancer Prev. – 2015. – Vol. 16, № 6. – P. 2245–2250. Doi: 10.7314/APJCP.2015.16.6.2245.

7. Lee C. C., Huang C. Y., Lin Y. S. et al. Prognostic Performance of a New Staging Category to Improve Discrimination of Disease-Specific Survival in Nonmetastatic Oral Cancer // JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2017. – Vol. 143, № 4. – P. 395–402. Doi: 10.1001/jamaoto.2016.3802.

8. Ma H., Lin Y., Wang L. et al. Primary lymphoepithelioma-like carcinoma of salivary gland: sixty-nine cases with long-term follow-up // Head Neck. – 2014. – Vol. 36, № 9. – P. 1305–1312. Doi: 10.1002/hed.23450.

9. Gao H., Gao Q., Sun J. Significance of Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Mucoepidermoid Carcinoma of Pediatrics: A Multicenter Study // Front Pediatr. – 2020. – Vol. 8. – P. 96. Doi: 10.3389/fped.2020.00096.

10. Mikoshiba T., Ozawa H., Watanabe Y. et al. Prognostic Value of the Lymphocyte-to-Monocyte Ratio in Patients with Parotid Gland Carcinoma // Laryngoscope. – 2021. – Vol. 131, № 3. – P. E864–E869. Doi: 10.1002/lary.28934.

11. Патент № 191011 U1 Российская Федерация, МПК A61B 6/00. Рентгеноконтрастная координатная сетка для маркировки операционного поля в челюстно-лицевой области: № 2019118150 / С. И. Кутукова, Н. П. Беляк, Д. А. Корзенев [и др.]; заявитель ФГБОУ ВО ПСПБГМУ им. И.П. Павлова; заявл. 10.06.2019: опубл. 18.07.2019. URL: https://yandex.ru/patents/doc/RU191011U1_20190718.

12. Kawakita D., Tada Y., Imanishi Y. et al. Impact of hematological inflammatory markers on clinical outcome in patients with salivary duct carcinoma: a multi-institutional study in Japan // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8, № 1. – P. 1083–1091. Doi: 10.18632/oncotarget.13565.

13. Кутукова С. И., Беляк Н. П., Иваськова Ю. В. Прогностическая роль факторов системного воспаления в течении плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта // Мед. алфавит. – 2021. – № 10. – С. 28–34. Doi: 10.33667/2078-5631-2021-10-28-34.

14. Ma H., Lin Y., Wang L. et al. Primary lymphoepithelioma-like carcinoma of salivary gland: sixty-nine cases with long-term follow-up // Head Neck. – 2014. – Vol. 36, № 9. – P. 1305–1312. Doi: 10.1002/hed.23450.

REFERENCES

1. Mantovani A., Allavena P., Sica A., Balkwill F. Cancer-related inflammation // Nature. 2008;454(7203):436–444. Doi: 10.1038/nature07205.

2. Colotta F., Allavena P., Sica A., Garlanda C., Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability // *Carcinogenesis*. 2009; 30(7):1073–1081. Doi: 10.1093/carcin/bgp127.
3. Kutukova S. I., Belyak N. P., Raskin G. A. et al. Systemic inflammation and immunological microenvironment as prognostic factors of solid tumors // *Malignant Tumors*. 2019;9(1):29–37. (In Russ.). Doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-1-29-37.
4. Khakimova G. G., Zabotina T. N., Tryakin A. A. et al. Analysis of systemic immunity and inflammation in the prognosis of gastric adenocarcinoma // *Advances in Molecular Oncology*. – 2020;7(1):38–46. (In Russ.). Doi: 10.17650/2313-805X-2020-7-1-38-46.
5. Androsova A. V., Orlova R. V., Ivanova A. K. et al. The role of some factors of systemic inflammation in the course of gastrointestinal neuroendocrine tumors // *Pharmateca*. 2022;29(7):78–83. (In Russ.). Doi: 10.18565/pharmateca.2022.7.83-88.
6. Liu-Hui H., Yi-Bin J., Qing-Xu S. et al. Prognostic Significance of Preoperative Lymphocyte-Monocyte Ratio in Patients with Resectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2015;16(6):2245–2250. Doi: 10.7314/APJCP.2015.16.6.2245.
7. Lee C. C., Huang C. Y., Lin Y. S. et al. Prognostic Performance of a New Staging Category to Improve Discrimination of Disease-Specific Survival in Nonmetastatic Oral Cancer // *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2017;143(4):395–402. Doi: 10.1001/jamaoto.2016.3802.
8. Ma H., Lin Y., Wang L. et al. Primary lymphoepithelioma-like carcinoma of salivary gland: sixty-nine cases with long-term follow-up // *Head Neck*. 2014;36(9):1305–1312. Doi: 10.1002/hed.23450.
9. Gao H., Gao Q., Sun J. Significance of Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Mucoepidermoid Carcinoma of Pediatrics: A Multicenter Study // *Front Pediatr.* 2020;8:96. Doi: 10.3389/fped.2020.00096.
10. Mikoshiba T., Ozawa H., Watanabe Y. et al. Prognostic Value of the Lymphocyte-to-Monocyte Ratio in Patients with Parotid Gland Carcinoma // *Laryngoscope*. 2021;131(3): E864–E869. Doi: 10.1002/lary.28934.
11. Patent No. 191011 U1 Russian Federation, IPC A61B 6/00. X-ray contrast coordinate grid for marking the surgical field in the maxillofacial region: No. 2019118150 / S. I. Kutukova, N. P. Belyak, D. A. Korzenev [et al.]. Appl. 06/10/2019 : publ. 07/18/2019; applicant Pavlov University. Available at: https://yandex.ru/patents/doc/RU191011U1_20190718.
12. Kawakita D., Tada Y., Imanishi Y. et al. Impact of hematological inflammatory markers on clinical outcome in patients with salivary duct carcinoma: a multi-institutional study in Japan // *Oncotarget*. 2017;8(1):1083–1091. Doi: 10.18632/oncotarget.13565.
13. Kutukova S. I., Beliak N. P., Ivaskova Y. V. et al. Prognostic role of systemic inflammation in oral cavity squamous cell carcinoma // *Medical alphabet*. 2021;(10):28–34. Doi: 10.33667/2078-5631-2021-10-28-34.
14. Ma H., Lin Y., Wang L. et al. Primary lymphoepithelioma-like carcinoma of salivary gland: sixty-nine cases with long-term follow-up // *Head Neck*. 2014;36(9):1305–1312. Doi: 10.1002/hed.23450.

Информация об авторах

Кутукова Светлана Игоревна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), врач-онколог отделения № 10 (противоопухолевой лекарственной терапии), Городской клинический онкологический диспансер (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-2221-4088; **Беляк Наталья Петровна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии Медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия), врач-онколог отделения № 10 (противоопухолевой лекарственной терапии), Городской клинический онкологический диспансер (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-0402-6067; **Иваськова Юлия Владимировна**, ассистент кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), врач-онколог отделения № 7 (опухолей головы и шеи), Городской клинический онкологический диспансер (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-0814-7640; **Разумова Александра Ярославовна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-0415-3413; **Пахомова Наталья Васильевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-9186-5277; **Фролов Николай Анатольевич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5805-267X.

Information about authors

Kutukova Svetlana I., Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dentistry and Maxillofacial Surgery, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Oncologist of the Department № 10 (Antitumor Drug Therapy), City Clinical Oncology Center (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-2221-4088; **Belyak Natalia P.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Oncology of the Faculty of Medicine, St Petersburg University (Saint Petersburg, Russia), Oncologist, Head of the Department № 10 (Antitumor Drug Therapy), City Clinical Oncology Center (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-2221-4088; **Ivaskova Juliia V.**, Assistant of the Department of Dentistry and Maxillofacial Surgery, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Oncologist of the Department № 7 (Head and Neck Tumors), City Clinical Oncology Center (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-0814-7640; **Razumova Alexandra Ya.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dentistry and Maxillofacial Surgery, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-0415-3413; **Pakhomova Natalia V.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dentistry and Maxillofacial Surgery, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-9186-5277; **Frolov Nikolai A.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dentistry and Maxillofacial Surgery, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-5805-267X.



Оригинальные работы / Original papers

© СС ① Коллектив авторов, 2022
УДК [612.119-089.843-06 :616.24]-053.2 + 053.6
DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-81-90

**А. С. Фролова^{1*}, А. Г. Волкова¹, О. В. Паина¹, П. В. Кожокарь¹, К. А. Екушов¹,
Ж. З. Рахманова¹, Л. А. Цветкова¹, Е. Д. Добровольская¹, Б. И. Смирнов²,
Е. А. Кулагин¹, Т. А. Быкова¹, Е. В. Семенова¹, Л. С. Зубаровская¹**

¹ Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет „ЛЭТИ“ имени В. И. Ульянова (Ленина)» Министерства образования и науки Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ЛЕГОЧНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Поступила в редакцию 30.06.2022 г.; принята к печати 18.07.2022 г.

Резюме

Введение. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) позволяет излечить тяжелые злокачественные и незлокачественные заболевания системы крови. Легочные осложнения (ЛО) после алло-ТГСК встречаются у 40 – 60 % пациентов. Однако до настоящего времени остается недостаточно изученным влияние ТГСК на функциональные и морфологические изменения в легких у реципиентов.

Цель – изучить факторы риска, влияющие на долгосрочную выживаемость у детей и подростков после алло-ТГСК.

Методы и материалы. Настоящее исследование было как ретроспективным, так и проспективным. В анализ включены 362 пациента с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) и острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), в возрасте от 5 месяцев до 18 лет, получивших алло-ТГСК в НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой в период с 2000 по 2018 г. Всем пациентам проводилась компьютерная томография (КТ) грудной клетки. При обнаружении изменений на КТ мы выполняли диагностическую фибрбронхоскопию (ФБС) с микробиологическим исследованием бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ).

Результаты. LO диагностированы у 124 (64 %) пациентов из 193 пациентов, получавших алло-ТГСК с 2014 по 2018 г. Снижение общей выживаемости (OB) ассоциировано с развитием LO в течение первого года после алло-ТГСК ($p < 0,001$). Развитие ранних легочных осложнений в ремиссии основного заболевания значимо влияло на OB ($p = 0,001$). Шанс развития LO в 2,26 раза выше у пациентов старше 9 лет ($p = 0,006$). При сравнении интенсивности режимов кондиционирования (миелоаблативные (МАК) режимы и режимы со сниженной интенсивностью доз (РИК)) в ремиссии основного заболевания нами не было получено значимых различий в частоте возникновения легочных осложнений ($p > 0,05$). Источник трансплантата, тип донора, совместимость по генам HLA-системы, пол реципиента не оказывали влияния на частоту развития легочных осложнений ($p > 0,05$). При использовании режима профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) (пТЦФ против АТГ) 5-летняя OB у пациентов без LO составила 78,8 и 62,8 % соответственно. У пациентов с LO 5-летняя OB – 51,8 и 42,4 % соответственно ($p = 0,007$). Ухудшение общей выживаемости у пациентов с LO ассоциировано с хРТПХ (58,3 %) ($p = 0,03$).

Заключение. Легочные осложнения (инфекционные и неинфекционные) у реципиентов алло-ТГСК чаще возникают в первый год после выполнения трансплантации. Среди бактериальных возбудителей сохраняется преобладание Гр(-)-флоры. Частота развития легочных осложнений была значительно ниже при использовании пТЦФ в качестве профилактики РТПХ.

Ключевые слова: осложнения легких, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, острый лейкоз, дети

Для цитирования: Фролова А. С., Волкова А. Г., Паина О. В., Кожокарь П. В., Екушов К. А., Рахманова Ж. З., Цветкова Л. А., Добровольская Е. Д., Смирнов Б. И., Кулагин Е. А., Быкова Т. А., Семенова Е. В., Зубаровская Л. С. Легочные осложнения у детей и подростков после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Учёные записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2022;29(3):81 – 90. DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-81-90.

***Автор для связи:** Анастасия Сергеевна Фролова, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: mukhinova.anastasia@mail.ru.

Anastasiia S. Frolova^{1*}, Alisa G. Volkova¹, Olesia V. Paina¹, Polina V. Kozhokar¹, Kirill A. Ekushov¹, Zhemal Z. Rakhmanova¹, Liubov A. Cvetkova¹, Elena D. Dobrovolskaya¹, Boris I. Smirnov², Egor A. Kulagin¹, Tatiana A. Bykova¹, Elena V. Semenova¹, Liudmila S. Zubarovskaya¹

¹Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

²Saint Petersburg Electrotechnical University "LETI", Saint Petersburg, Russia

PULMONARY COMPLICATIONS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS AFTER HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Received 30.06.2022; accepted 18.07.2022

Summary

Relevance. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) makes it possible to treat severe malignant and non-malignant hematopoietic disorders system. Pulmonary complications (PC) occur in 40 – 60 % of patients after allo-HSCT. However to date, the effect of HSCT on functional and morphological pulmonary changes in recipients remains insufficiently studied.

The objective of current study was to evaluate risk factors affecting long-term survival in children and adolescents after allo-HSCT.

Methods and materials. The current study was both retrospective and prospective. The analysis included 362 patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and acute myeloid leukemia (AML), aged 5 months to 18 years, who received allo-HSCT at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation in 2000 – 2018. All the patients underwent chest computed tomography (CT). When detecting CT changes, we performed fibrobronchoscopy (FBS) with microbiological examination of bronchoalveolar lavage (BAL).

Results. PC were diagnosed in 124 patients (64 %) who received allo-HSCT in 2014 – 2018. Decrease of overall survival (OS) is associated with PC development during the first year after allo-HSCT ($p < 0.001$). The development of early PC in remission of the underlying disease significantly affected OS ($p = 0.001$). The probability of PC development is 2.26 times higher in patients older than 9 years ($p = 0.006$). When comparing the intensity of conditioning regimens (MACvsRIC) in remission of the underlying disease, we did not get significant differences in the incidence of PC ($p > 0.05$). Graft source, donor type, HLA-compatibility, recipient gender did not affect the incidence of PC ($p > 0.05$). When using graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis (ptCYvsATG), the 5-year OS in patients without PC was 78.8 % and 62.8 % respectively. The 5-year OS in patients with PC was 51.8 % and 42.4 % respectively ($p = 0.007$). Decrease of OS in patients with PC is associated with chGVHD (58.3 %) ($p = 0.03$).

Conclusion. Pulmonary complications (infectious and non-infectious) in allo-HSCT recipients are more likely to occur in the first year after transplantation. Among bacterial pathogens, the predominance of Gr(-) flora remains. The incidence of pulmonary complications was significantly lower when using ptCY as a prevention of GVHD.

Keywords: lung complications, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, acute leukemia, children

For citation: Frolova A. S., Volkova A. G., Paina O. V., Kozhokar P. V., Ekushov K. A., Rakhmanova Zh. Z., Cvetkova L. A., Dobrovolskaya E. D., Smirnov B. I., Kulagin E. A., Bykova T. A., Semenova E. V., Zubarovskaya L. S. Pulmonary complications in children and adolescents after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2022;29(3):81 – 90. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-81-90.

*Corresponding author: Anastasiia S. Frolova, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: mukhinova.anastasia@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) позволяет излечить многие из наиболее тяжелых злокачественных и незлокачественных заболеваний системы крови, онкологические и наследственные заболевания у детей [1 – 3]. Однако, несмотря на совершенствование технологии, внедрение новых лекарственных препаратов и протоколов сопроводительной терапии, алло-ТГСК остается методом лечения, вызывающим значительное число осложнений со стороны внутренних органов. Среди них частота легочных осложнений после алло-ТГСК варьирует от 40 – 60 % [4].

Функциональное состояние легких после алло-ТГСК зависит от многих факторов, таких как режим кондиционирования, осложнения иммунного характера, возникающие после алло-ТГСК, инфекционные осложнения, сопутствующие заболевания легких, статус основного заболевания. В зависимости от этиологического фактора разделяют инфекционные и неинфекционные осложнения легких. Инфекционные осложнения могут быть вызваны различными агентами (бактериальной, вирусной, грибковой или смешанной природы) и наблюдаются на всем протяжении посттрансплантационного периода.

Неинфекционные осложнения в зависимости от времени возникновения поражения легких делятся

Характеристика больных

Characteristics of patients

Характеристика	Алло-ТГСК (2000 – 2013)	Алло-ТГСК (2014 – 2018)
Число пациентов, n (%)	169 (100)	193 (100)
Диагноз и стадия заболевания на момент ТГСК, n (%):		
ОЛЛ	97 (57)	112 (58)
ремиссия	63 (65)	90 (80)
рецидив	32 (33)	20 (18)
первичная химио-резистентность	2 (2)	2 (2)
ОМЛ	72 (43)	81 (42)
ремиссия	42 (58)	56 (69)
рецидив	16 (22)	18 (22)
первичная химио-резистентность	14 (19)	7 (9)
Соотношение по полу, n (%):		
мальчики vs девочки	95 (56) vs 74 (44)	124 (64) vs 69 (36)
Медиана возраста, лет	11 (1 год – 18 лет)	10 (5 месяцев – 18 лет)
Тип донора, n (%):		
родственный	8 (5)	23 (12)
неродственный	130 (77)	86 (45)
гаплоидентичный	31 (18)	84 (43)
Источник ГСК, n (%):		
КМ	71 (42)	155 (80)
ПСКК	84 (50)	36 (18)
КМ + ПСКК	14 (8)	1 (1)
ПК		1 (1)
Режимы кондиционирования, n (%):		
МАК vs РИК	104 (62) vs 65 (38)	131 (68) vs 62 (32)
Схемы профилактики РТПХ на основе, n (%):		
АТГ/АЛГ	169 (100)	4 (2)
птЦФ	—	181 (94)
другие	—	8 (4)

П р и м е ч а н и е: ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; КМ – костный мозг; ПСКК – периферические стволовые клетки крови; ПК – пуповинная кровь; МАК – миелоаблативный режим кондиционирования; РИК – режим кондиционирования сниженной интенсивности; АТГ/АЛГ – антитимоцитарный/антилимфоцитарный иммуноглобулин; птЦФ – посттрансплантационный циклофосфамид.

на ранние (от момента начала проведения режима кондиционирования до 100-го дня) и поздние (после 100 дней). К ранним относятся: острый респираторный дистресс-синдром, связанный с приживлением, диффузное легочное (альвеолярное) кровотечение, синдром идиопатической пневмонии, интерстициальный пневмонит, криптогенная идиопатическая пневмония и др. Поздние неинфекционные осложнения с поражением респираторного тракта делятся на обструктивные и рестриктивные. К ним относятся облитерирующий бронхиолит, криптогенная организующая пневмония и синдром идиопатической пневмонии. Своевременная и качественная диагностика данных осложнений, особенно облитерирующего бронхиолита, приводит к своевременной остановке процесса фибротической трансформации ткани легких [5, 6].

Не вызывает сомнения клиническая ассоциация между высокой степенью выраженности реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) при выполнении алло-ТГСК и осложнениями со стороны легких [7].

К методам исследования бронхолегочных осложнений относятся компьютерная томография (КТ), бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), спирометрия [8].

Аспекты поражения легких практически не изучены у детей, не анализированы факторы риска, приводящие к развитию осложнений легких после алло-ТГСК, не разработаны меры по профилактике этого осложнения. Не установлены предикторы ранней диагностики бронхолегочных осложнений у детей при проведении алло-ТГСК, не определен иммунологический компонент вклада в поражение легких при алло-ТГСК, что требует дальнейших мультидисциплинарных исследований.

В случае развития инфекционных осложнений разработан терапевтический алгоритм, тогда как при развитии неинфекционных осложнений, в особенности у детей, на сегодняшний день не существует стандартов лечения. В клинической практике применяются иммуносупрессанты, кортикостероиды (КС), ингаляционные стероиды и бронходилататоры, макролиды, препараты, блокирующие отдельные медиаторы воспаления, экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ), клеточная иммуномодулирующая терапия мезенхимными стволовыми клетками [9 – 14].

Цель – изучить роль факторов риска, варианты клинической манифестации, профилактику бронхолегочных осложнений, определяющих

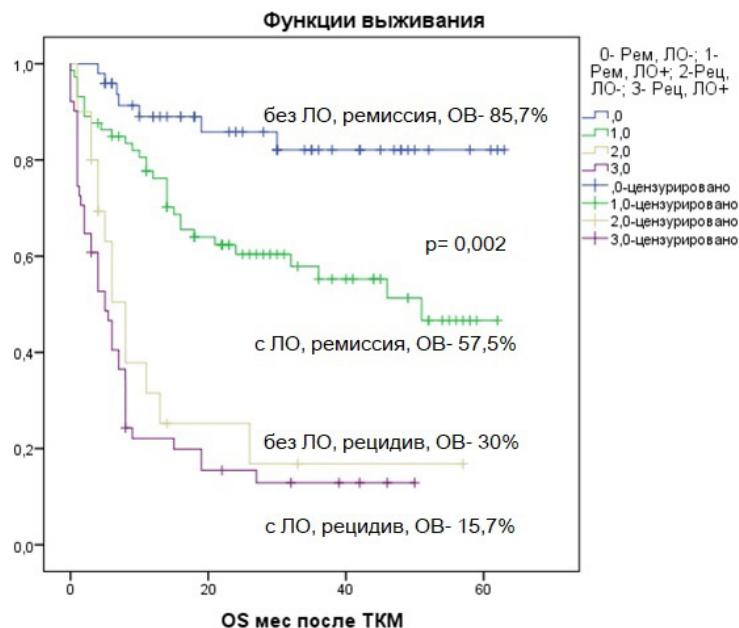


Рис. 1. Пятилетняя ОВ после алло-ТГСК у пациентов с ОЛЛ, ОМЛ в ремиссии или рецидиве в зависимости от наличия и отсутствия ЛО

Fig. 1. Five-year OS after allo-HSCT in patients with ALL, AML in remission or relapse, depending on the presence and absence of PC

долгосрочную выживаемость у детей и подростков после алло-ТГСК.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

В анализ включены 362 пациента, в возрасте от 5 месяцев до 18 лет (медиана возраста – 10 лет), получивших алло-ТГСК в НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой за период 2000 – 2018 гг. Показаниями к выполнению алло-ТГСК были острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) ($n = 209$; 57,7 %) и острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) ($n = 153$; 42,3 %). В зависимости от периода выполнения алло-ТГСК и в связи с изменением подходов к профилактике острой РТПХ (оРТПХ), общая группа была разделена на две когорты: 2000 – 2013 гг. (профилактику оРТПХ проводили на основе антитимоцитарного иммуноглобулина (АТГ) ($n = 169$)), 2014 – 2018 гг. (профилактика оРТПХ на основе использования посттрансплантационного циклофосфамида (птЦФ) в дозе 50мг/кг в $\Delta + 3$, $\Delta + 4$) ($n = 193$).

Критерии включения в исследование:

- 1) возраст на момент алло-ТГСК от 0 до 18 лет;
- 2) диагноз – ОМЛ, ОЛЛ вне зависимости от стадии заболевания;
- 3) алло-ТГСК: первая (повторные алло-ТГСК – исключение из протокола).

Подробная характеристика пациентов, получивших алло-ТГСК в период 2000 – 2018 гг., приведена в таблице.

Обследование бронхолегочной системы до алло-ТГСК включало в себя:

- 1) мультиспиральную компьютерную томографию органов грудной полости (МСКТ ОГП);

2) в случае выявления изменений на МСКТ ОГП – диагностическую фибробронхоскопию (ФБС) с микробиологическим исследованием;

3) исследование функции внешнего дыхания (ФВД). В зависимости от возраста реципиента выполняли спирометрию, общую бодиплетизмографию, импульсную осцилометрию.

МСКТ ОГП после алло-ТГСК выполняли при развитии фебрильной нейтропении на 3-й день лихорадки без ответа на противомикробные препараты, а также при наличии клинических признаков пневмонии, на $\Delta + 100$, $\Delta + 180$, $\Delta + 365$ и далее через каждые 6 – 12 месяцев.

Всем пациентам с признаками поражения легких по КТ после алло-ТГСК проводили диагностическую ФБС в клинике НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой по ранее разработанным и внедренным методикам [15].

ФВД выполняли на базах ПСПбГМУ им. И. П. Павлова и Детской городской больницы № 19 им. К. А. Раухфуса (Санкт-Петербург), что включало в себя спирометрию, бодиплетизмографию, импульсную осцилометрию. Исследования проводили на аппарате MasterScreen IOS (E. Jaeger, Германия) и MasterScreen (CareFusion 234 GmbH, ErichJaeger, Хехберг, Германия) в соответствии со стандартами ATS/ERS [16].

Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью пакетов статистических программ «IBM SPSS Statistics», версии 19 и 22. Использовали параметрические и непараметрические методы описания случайных величин, представленные в количественной, порядковой и номинальной шкалах, тесты сравнения центральных

тенденций, отношение рисков и отношение шансов, ROC-анализ, разведочный анализ. Исследования выживаемости производили с помощью теста Каплана – Мейера и критериев лог-ранк и Бреслау. Многомерный анализ выживаемости выполнен с использованием регрессии Кокса, при этом в обязательном порядке каждая модель выполнялась методами FSTEP, BSTEP и проверялась методом ENTER. Построенные модели проверяли на валидность, адекватность и правомерность пропорциональности риска (правило РН). В некоторых случаях использовали стратифицированные модели.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проспективный анализ легочных осложнений (ЛО) выполнен в группе пациентов, у которых алло-ТГСК проведена в период 2014 – 2018 гг. (n = 193).

Осложнения, связанные с патологией легких, после алло-ТГСК развились у 124 пациентов, что составило 64 %. Пятилетняя ОВ в ремиссии ОЛЛ, ОМЛ без ЛО составила 85,7 %, с ЛО – 57,5 % ($p=0,002$), ОВ в рецидиве без ЛО – 30 %, с ЛО – 15,7 % (рис. 1).

При анализе влияния времени возникновения ЛО выявлено, что развитие ЛО в течение 1-го года составила 32 %, после 12,5 месяца – 8 %. Таким образом, наличие ЛО приводит к увеличению летальности в период от 0 до 12,5 месяца ($p<0,001$), что, в первую очередь, оказало влияние на пятилетнюю ОВ после алло-ТГСК ($p = 0,005$).

Инфекционные легочные осложнения

Инфекционные ЛО в раннем (до $\Delta + 100$) периоде встречались у 99 (80 %) реципиентов, из них: бактериальные – 9 (9 %), вирусные – 10 (10 %), грибковые – 38 (38 %), комбинированные – 22 (22 %), без верификации возбудителя – 20 (20 %). При этом до $\Delta + 100$ выполнено 55 видеобронхоскопий, высып из БАЛ был получен у 34 (бактерии – 2 (4 %), вирусы – 11 (20 %), грибы – 8 (14 %), комбинация – 13 (24 %), без верификации – 21 (38 %)).

Инфекционные ЛО в позднем (после $\Delta + 100$) периоде диагностированы у 88 (71 %) пациентов, из них бактериальные – 10 (12 %), вирусные – 8 (9 %), грибковые – 21 (24 %), комбинированные – 15 (17 %), без верификации возбудителя – 33 (38 %). После $\Delta + 100$ выполнено 34 видеобронхоскопии, из них высып из БАЛ был получен у 18 (бактерии – 3 (9 %), вирусы – 5 (14 %), грибы – 3 (9 %), комбинация – 7 (21 %), без верификации – 16 (47 %)). На рис. 2 показана частота встречаемости микроорганизмов из БАЛ после проведения алло-ТГСК в ранний и поздний период.

Наиболее частыми бактериальными возбудителями являлись *Klebsiella pneumonia* – 23 %, *Stenotrophomonas maltophilia* – 5 %, *Staphylococcus epidermidis* – 4 %, *Pseudomonas spp.* – 9 %, *Enterobacter*



Рис. 2. Встречаемость микроорганизмов из БАЛ после алло-ТГСК

Fig. 2. Occurrence of microorganisms from BAL after allo-HSCT

spp. – 5 %, *Corynebacterium spp.* – 4 %, *Streptococcus viridans* – 36 %, *Enterococcus spp.* – 5 %, вирусными: *Cytomegalovirus* – 34 %, *HHV* – 6 21 %, *HSV-1,2* – 16 %, *EBV* – 18 %, *Adenoviridae* – 9 %, *Parvoviridae* – 2 %, грибковыми: *Candida albicans* – 13 %, *Candida krusei* – 9 %, *Aspergillus niger* – 9 %, *Aspergillus fumigatus* – 9 %, *Candida glabrata* – 4 %, *Candida tropicalis* – 4 %, *Aspergillus flavus* – 9 % (рис. 3). При сравнении спектра выявленных микроорганизмов за период с 2000 по 2013 г. и с 2014 по 2018 г. сохраняется преобладание Гр(-)-возбудителей.

До использования бронхоскопии этиология инвазивных микозов (ИМ) ограничивалась *Aspergillus spp.* и *Candida spp.* После внедрения бронхоскопии появилась возможность изучения этиологии ИМ легких у больных после алло-ТГСК. Однако в нашей когорте пациентов редких ИМ не было выявлено. Из 193 пациентов до алло-ТГСК ИМ был у 39 (20 %), у пациентов с ОМЛ – 22 (11 %) и ОЛЛ – 17 (9 %). Наличие ИМ перед алло-ТГСК не усугубляет прогноз и не влияет на развитие ЛО в будущем.

Инфекционные легочные осложнения в зависимости от диагноза и статуса заболевания. В группе ОМЛ в ремиссии выполнено 56 (69 %) алло-ТГСК. Ранние инфекционные ЛО встречались у 23 пациентов, ОВ составила 52,2 vs 90,3 % без ЛО ($p=0,001$). В рецидиве ОМЛ выполнено 25 (31 %) алло-ТГСК – инфекционные осложнения диагностировали у 14 пациентов. По данным МСКТ ОГП (выполнена у 56), изменения в легких были выявлены у 22, характер представлен: очаговые – 14 % (n = 8), инфильтративные – 5 % (n = 3), интерстициальные – 12 % (n = 7), фиброз – 7 % (n = 4). Поздние инфекционные ЛО встречались у 22 пациентов, ОВ составила 54,5 vs 92 % без ЛО ($p=0,004$). По данным МСКТ (выполнена у 56), изменения в легких были выявлены у 24, характер представлен: очаговые – 11 % (n = 7), инфильтративные – 9 % (n = 5), интерстициальные – 14 % (n = 8), фиброз – 2 % (n = 4).

С ОЛЛ в ремиссии выполнено 90 (80 %) алло-ТГСК. Ранние инфекционные ЛО встречались

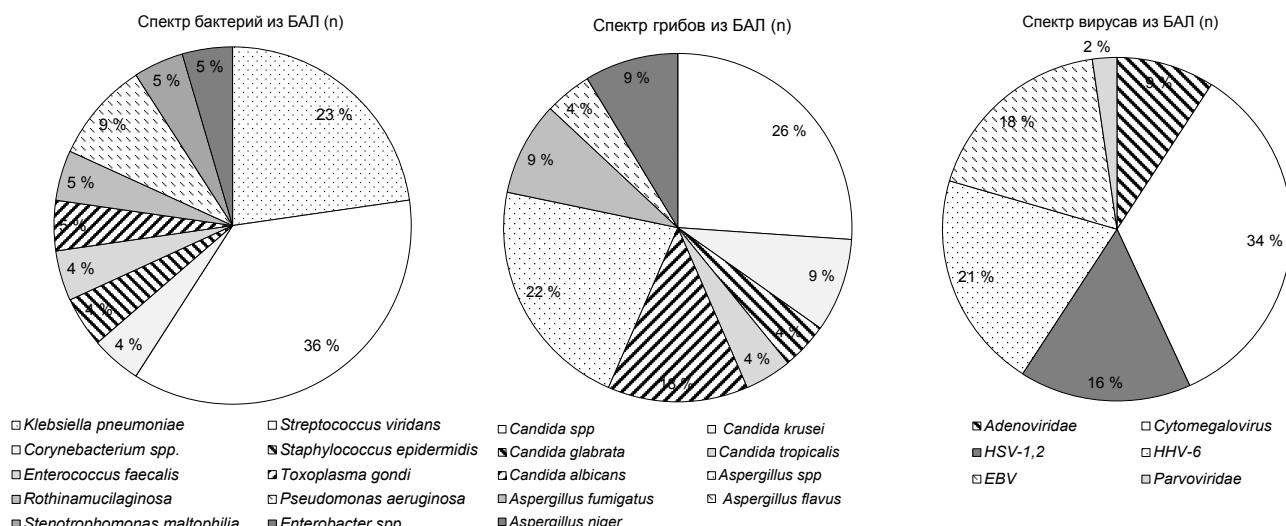


Рис. 3. Спектр микроорганизмов из БАЛ у реципиентов после алло-ТГСК

Fig. 3. Spectrum of microorganisms from BAL in recipients after allo-HSCT

у 46 пациентов, ОВ составила 47,8 vs 70,0 % без ЛО ($p=0,045$). В рецидиве выполнено 22 (20 %) алло-ТГСК – инфекционные осложнения диагностировали у 16 пациентов. По данным МСКТ ОГП (выполнена у 84), изменения в легких были выявлены у 42, характер представлен: очаговые – 15 % (n = 13), инфильтративные – 12 % (n = 10), интерстициальные – 15 % (n = 13), фиброз – 7 % (n = 6). Поздние инфекционные ЛО встречались у 47 пациентов, ОВ составила 51,1 % vs 86,2 %, без ЛО ($p=0,000$). По данным МСКТ (выполнена у 70), изменения в легких были выявлены у 43, характер представлен: очаговые – 27 % (n = 19), инфильтративные – 9 % (n = 6), интерстициальные – 17 % (n = 12), фиброз – 9 % (n = 6).

Во всех группах пациентов чаще всего встречаются инфекции грибковой этиологии, на втором месте при ОЛЛ больше бактериальных инфекций, при ОМЛ – вирусных инфекций (рис. 3).

Инфекционные легочные осложнения в зависимости от режима кондиционирования. У пациентов с ОЛЛ, ОМЛ в ремиссии интенсивность режима кондиционирования (МАК vs РИК) не влияет на развитие ЛО: при МАК – 60,0 %, при РИК – 62,5 % ($p=0,099$). Ранние инфекционные ЛО достоверно ухудшают ОВ в обеих группах: 52,0 vs 81,8 % для РИК ($p=0,000$) и 47,7 vs 77,6 % в группе МАК ($p=0,002$). Развитие поздних инфекционных ЛО также влияет на ОВ в обеих группах: 47,8 vs 95,2 % в РИК и 55,3 vs 91,4 % в группе МАК ($p=0,003$).

Таким образом, 5-летняя ОВ после алло-ТГСК у пациентов с ОЛЛ, ОМЛ в ремиссии зависела от развития ЛО, но не от интенсивности режима кондиционирования.

Инфекционные легочные осложнения в зависимости от профилактики РТПХ. В ремиссии ОЛЛ, ОМЛ 5-летняя ОВ в группах с профилактикой оРТПХ птЦФ против АТГ без ЛО составила

78,8 и 62,8 % соответственно, с ЛО – 51,8 и 42,4 % ($p=0,007$) (рис. 4). В общей группе (ремиссия/рецидив) при наличии ЛО различий в ОВ нет ($p=0,15$), без ЛО достоверно ОВ лучше в группе алло-ТГСК 2014 – 2018 гг. с профилактикой оРТПХ с птЦФ ($p=0,028$).

Пятилетняя ОВ выше при применении птЦФ в качестве профилактики оРТПХ в ремиссии ОМЛ, ОЛЛ, однако не имела различий при сравнении с/без ЛО в группах птЦФ vs АТГ.

Инфекционные легочные осложнения в зависимости от источника транспланта и степени совместимости. При оценке роли степени несовместимости по генам HLA-системы не установлено влияние этого параметра на вероятность развития инфекционных осложнений в ремиссии ОМЛ, ОЛЛ до 100-го дня после алло-ТГСК. При несовместимости 9/10 от неродственного донора – 9 %, от гаплоидентичного донора – 39 %. Также не оказывало влияния применение перед алло-ТГСК моноклональных антител МоАТ (Инотузумаб озогамицин, Блинатумомаб, Гемтузумаб озогамицин) на развитие этих осложнений.

Инфекционные осложнения в зависимости от возраста. В общей группе шансы возникновения ЛО в возрасте до 9 лет в 2,26 раза ниже, чем в более позднем возрасте ($p=0,006$). Различий между ЛО в ремиссии ОМЛ, ОЛЛ в возрастных группах от 0 до 2 лет, 3 – 10 лет, старше 10 лет не обнаружено ($p>0,005$).

Инфекционные осложнения в зависимости от количественных характеристик транспланта. В общей группе достоверных различий между наличием ЛО после алло-ТГСК и клеточностью транспланта меньше $3 \cdot 10^6$ /кг не выявлено ($p=0,539$), при клеточности больше 3,0 и при наличии ЛО до $\Delta + 100$, ОВ значимо ниже, чем у пациентов без ЛО ($p=0,01$).

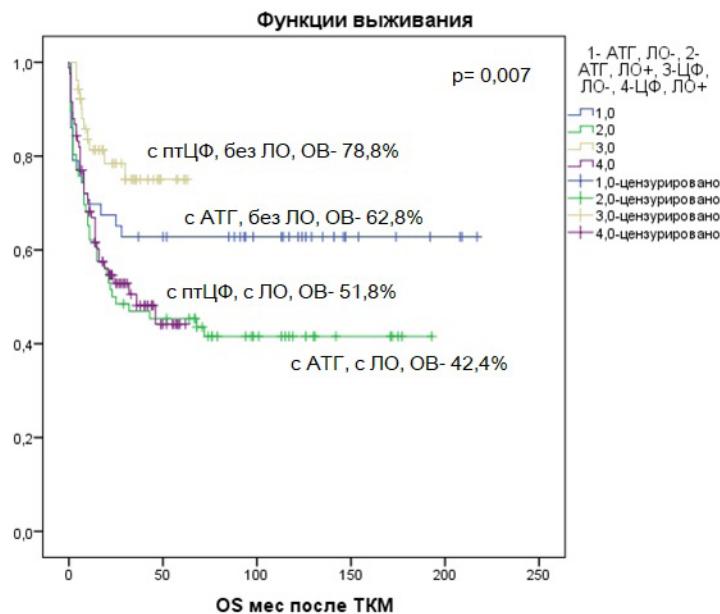


Рис. 4. Пятилетняя общая выживаемость ОМЛ, ОЛЛ в ремиссии в зависимости от профилактики оРТПХ

Fig. 4. Five-year overall survival of AML, ALL in remission depending on the prevention of aGVHD

Неинфекционные осложнения

Характер неинфекционных осложнений в зависимости от диагноза и статуса заболевания. В группе ремиссии ОМЛ и ОЛЛ ($n = 146$) ранние неинфекционные ЛО встречались у 15 пациентов, ОВ составила 13,3 vs 67,2 % без ЛО ($p = 0,002$). Поздние неинфекционные ЛО встречались у 19 пациентов, ОВ составила 73,7 vs 65,0 % без ЛО ($p = 0,003$). Спектр ЛО различался в различные периоды после алло-ТГСК: ранние неинфекционные ЛО – отек легких на фоне приживления трансплантата – 3 % ($n = 4$), респираторный дистресс-синдром – 3 % ($n = 4$), синдром острого приживления – 7 % ($n = 10$), веноокклюзионная болезнь печени – 10 % ($n = 14$), тромботическая микроангиопатия – 13 % ($n = 19$); поздние неинфекционные ЛО: РТПХ легких +/– ОВ – 14 % ($n = 21$), фиброз легких недeterminированной природы – 5 % ($n = 8$).

Характер неинфекционных осложнений в зависимости от режима кондиционирования. В ремиссии при использовании МАК ($n = 98$) поздние неинфекционные ЛО встречались у 13 пациентов (13 %), в группе РИК ($n = 48$) – у 8 (17 %) пациентов. Ранние неинфекционные ЛО достоверно ухудшают ОВ в обеих группах: 51,0 vs 67,4 % для РИК ($p = 0,001$) и 21,7 vs 67,1 % в группе МАК ($p = 0,002$). При анализе влияния поздних неинфекционных ЛО ОВ в обеих группах составила 65,0 vs 83,3 % в РИК и 64,9 vs 69,2 % в группе МАК ($p = 0,003$).

Влияние острой и хронической РТПХ на развитие легочных осложнений. Частота оРТПХ составила 38 % ($n = 74$), из них оРТПХ 1–2 ст. – 54 (73 %); 3–4 ст. – 20 (27 %). Хроническая РТПХ (хРТПХ) зарегистрирована у 58 (30 %) (из них 1–2 ст. – 48 (83 %), 3–4 ст. – 10 (17 %)). В ремиссии наличие ЛО

при отсутствии оРТПХ влияет на ОВ 78,4 vs 51,1 % ($p = 0,02$), при наличии оРТПХ влияния ЛО на ОВ не установлено – 75 % (ЛО –) и 57,5 % (ЛО+) ($p = 0,21$).

При хРТПХ поздние неинфекционные ЛО встречаются в 22,2 % ($n = 12$) случаев, при отсутствии хРТПХ поздние неинфекционные ЛО встречаются в 7,6 % ($n = 7$) случаев ($p = 0,003$).

Имеется тенденция к влиянию ЛО на ОВ при хРТПХ, фактор стремится к статистической достоверности ($p > 0,064$). ЛО ухудшают ОВ пациентов при хРТПХ: хРТПХ+ и ЛО+ ОВ – 58,3 %, хРТПХ+ и ЛО– ОВ – 89,5 %, хРТПХ– и ЛО+ ОВ – 51,0 %, хРТПХ– и ЛО– ОВ – 71,1 % ($p = 0,03$).

В то же время ОВ в группе пациентов в ремиссии при отсутствии ЛО и наличии хРТПХ выше, чем в группе ремиссии при наличии ЛО и отсутствии хРТПХ ($p = 0,003$).

Влияние источника трансплантата и степени несовместимости по генам HLA-системы на ЛО не получено ($p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Осложнения со стороны легких являются одними из частых осложнений алло-ТГСК. В исследуемой когорте пациентов частота развития данного осложнения составила 64 %. Развитие ЛО значимо ухудшало показатели 5-летней ОВ, как в ремиссии ОЛЛ, ОМЛ (57,5 vs 85,7 %, $p = 0,002$), так и в рецидиве основного заболевания (15,7 vs 30 %). В группе пациентов с оРТПХ влияние ЛО на показатели ОВ не получены, тогда как в группе с хРТПХ присоединение ЛО достоверно ухудшает показатели ОВ (58,3 vs 89,5 %, $p = 0,032$). Интенсивность режимов кондиционирования не

оказала влияния на ОВ у пациентов с ЛО и без таковых. Частота развития ЛО была ниже в группе с использованием птЦФ в качестве профилактики оРТПХ. Наиболее частыми инфекционными осложнениями во всех группах пациентов являются инфекции грибковой этиологии. Развитие легочных осложнений зависело от возраста: так, в общей группе пациентов шансы возникновения бронхолегочных осложнений в возрасте до 9 лет в 2,26 раза ниже, чем в более позднем возрасте ($p=0,006$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Легочные осложнения у реципиентов алло-ТГСК чаще возникают в 1-й год после выполнения трансплантации. Интенсивность режима кондиционирования не влияет на вероятность развития легочных осложнений. Диагностика БАЛ является важным методом в изучении легочных осложнений. Инфекции грибковой этиологии встречаются чаще, при исследовании БАЛ. Несмотря на то, что инвазивный аспергиллез легких у детей, выявленный до алло-ТГСК, не является противопоказанием для лечения основного заболевания, этот фактор повышает вероятность развития легочных осложнений после алло-ТГСК, что требует назначения вторичной профилактики. Среди бактериальных возбудителей сохраняется преобладание Гр(-)-флоры. У пациентов, получивших профилактику оРТПХ на основе посттрансплантационного циклофосфамида, частота развития легочных осложнений была значительно ниже. У пациентов с хРТПХ развитие легочных осложнений ухудшает ОВ.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Румянцев А. Г. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей. – М.: Мед. информ. аг-во, 2003. – 912 с.
2. Савченко Л. С. Трансплантации аллогенных и аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при

острых лейкозах (итоги 20-летнего опыта) // Терапевт. арх. – 2007. – Т. 79, № 7. – С. 30–35.

3. Афанасьев Б. В., Зубаровская Л. С. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей: настоящее, проблемы, перспективы // Рос. журн. дет. гематологии и онкологии. – 2015. – Т. 2, № 2. – С. 28–42.

4. Ayman O. Soubani, Chirag M. Pandya. The spectrum of noninfectious pulmonary complications following hematopoietic stem cell transplantation // Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy. – 2010. – Vol. 3, № 3. – P. 143–157. Doi: [https://doi.org/10.1016/s1658-3876\(10\)50025-6](https://doi.org/10.1016/s1658-3876(10)50025-6).

5. Diana Ritz, Robert Rabanus. The lung function score and its components as predictors of overall survival and chronic graft-vs-host disease after allogeneic stem cell transplantation // Croat Med. J. – 2016. – Vol. 57, № 1. – P. 16–28. Doi: <https://doi.org/10.3325/cmj.2016.57.16>.

6. Кулагин Е. А. Частота, факторы риска и клиническая характеристика облитерирующего бронхиолита после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // Пульмонология. – 2022. – Т. 32, № 1. – С. 77–88. Doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-1-77-88>.

7. Ashok Srinivasan, Saumini Srinivasan. Pre-Hematopoietic Stem Cell Transplant Lung Function and Pulmonary Complications in Children // AnnalsATS. – 2014. – Vol. 11, № 10. – P. 1576–1585. Doi: <https://doi.org/10.1513/annalsats.201407-308oc>.

8. Волкова А. Г. Значение бронхоальвеолярного лаважа для диагностики инфекционных поражений легких у детей с онкогематологическими заболеваниями после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // Педиатрия. – 2019. – Т. 98, № 4. – С. 32–39. Doi: [10.17650/1818-8346-2015-1-29-36](https://doi.org/10.17650/1818-8346-2015-1-29-36).

9. Uhlig H. H. et al. Bronchiolitis obliterans after allo-SCT: clinical criteria and treatment options // Bone Marrow Transplant. – 2012. – Vol. 47, № 8. – P. 1020–1029.

10. Williams K. M. How I treat bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation // Blood. – 2017. – Vol. 129, № 4. – P. 448–455.

11. Norman B. C. et al. Fluticasone, azithromycin and montelukast therapy in reducing corticosteroid exposure in bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic SCT: a case series of eight William // Bone Marrow Transplant. – 2011. – Vol. 46, № 10. – P. 1369–1373.

12. Bergeron A. et al. Combined inhaled steroids and bronchodilatators in obstructive airway disease after allogeneic stem cell transplantation // Bone Marrow Transplant. – 2007. – Vol. 39, № 9. – P. 547–553.

13. Lucid C. E. et al. Extracorporeal photopheresis in patients with refractory bronchiolitis obliterans developing after alloSCT // Bone Marrow Transplant. – 2011. – Vol. 46, № 3. – P. 426–429.

14. Скворцова Ю. В., Масchan А. А. и др. Поздние неинфекционные поражения легких у детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // Онкогематология. – 2015. – Т. 10, № 1. – С. 29–36. Doi: [10.17650/1818-8346-2015-1-29-36](https://doi.org/10.17650/1818-8346-2015-1-29-36).

15. Волкова А. Г., Зубаровская Л. С. и др. Инвазивные микозы при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // Терапевт. арх. – 2012. – Т. 84, № 7. – С. 50–57.

16. Pellegrino R. et al. Interpretative strategies for lung function tests // Eur. Respir. J. – 2005. – Vol. 26, № 5. – P. 948–968.

REFERENCES

1. Rumyantsev A. G. Hematopoietic stem cell transplantation in children. Moscow, Medical Information Agency, 2003:912 c.
2. Savchenko L. S. Transplantation of allogeneic and autologous hematopoietic stem cells in acute leukemia (re-

- sults of 20 years of experience // Therapeutic archive. 2007; 79(7):30–35. (In Russ.).
3. Afanasyev B. V., Zubarkovskaya L. S. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: present, problems, prospects // Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2015;2(2):28–42. (In Russ.).
 4. Ayman O. Soubani, Chirag M. Pandya. The spectrum of noninfectious pulmonary complications following hematopoietic stem cell transplantation // Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy. 2010;3(3):143–157. Doi: [https://doi.org/10.1016/s1658-3876\(10\)50025-6](https://doi.org/10.1016/s1658-3876(10)50025-6).
 5. Diana Ritz, Robert Rabanus. The lung function score and its components as predictors of overall survival and chronic graft-vs-host disease after allogeneic stem cell transplantation // Croat Med J. 2016;57(1):16–28. Doi: <https://doi.org/10.3325/cmj.2016.57.16>.
 6. Kulagin E. A. Frequency, risk factors and clinical characteristics of obliterating bronchiolitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // Pulmonology. 2022;32(1):77–88. (In Russ.). Doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-1-77-88>.
 7. Ashok Srinivasan, Saumini Srinivasan. Pre-Hematopoietic Stem Cell Transplant Lung Function and Pulmonary Complications in Children // AnnalsATS. 2014;11(10):1576–1585. Doi: <https://doi.org/10.1513/annalsats.201407-308oc>.
 8. Volkova A. G., Frolova A. S., Shvetsov A. N., Nikolaev I. Yu., Karev V. E., Panina A. V., Ekushev K. A., Kozhokar P. V., Semenova E. V., Zubarkovskaya L. S., Klimko N. N., Afanasyev B. V. Bronchoalveolar lavage value for diagnosis of lungs infectious lesions in children with oncohematological diseases after hematopoietic stem cells transplantation // Pedriatria. 2019;98(4): 32–39. Doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-32-39.
 9. Uhlyng H. H. et al. Bronchiolitis obliterans after allo-SCT: clinical criteria and treatment options // Bone Marrow Transplant. 2012;47(8):1020–1029.
 10. Williams K. M. How I treat bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation // Blood. 2017;129(4):448–455.
 11. Norman B. C. et al. Fluticasone, azithromycin and montelukast therapy in reducing corticosteroid exposure in bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic SCT: a case series of eight William // Bone Marrow Transplant. 2011;46(10):1369–1373.
 12. Bergeron A. et al. Combined inhaled steroids and bronchodilators in obstructive airway disease after allogeneic stem cell transplantation // Bone Marrow Transplant. 2007;39(9):547–553.
 13. Lucid C. E. et al. Extracorporeal photopheresis in patients with refractory bronchiolitis obliterans developing after alloSCT // Bone Marrow Transplant. 2011;46(3):426–429.
 14. Skvortsova Yu. V., Maschan A. A. et al. Late non-infectious lung lesions in children after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // Oncohematology. 2015;10(1):29–36. (In Russ.). Doi: 10.17650/1818-8346-2015-1-29-36.
 15. Volkova A. G., Zubarkovskaya L. S. et al. Invasive mycoses in hematopoietic stem cell transplantation // Ter. archive. 2012;84(7):50–57. (In Russ.).
 16. Pellegrino R. et al. Interpretative strategies for lung function tests // Eur. Respir. J. 2005;26(5):948–968.

Информация об авторах

Фролова Анастасия Сергеевна, врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга для детей № 1 клиники НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-1143-4851; **Волкова Алиса Георгиевна**, кандидат медицинских наук, зав. отделением восстановительной медицины клиники НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3183-3462; **Панина Олеся Владимировна**, кандидат медицинских наук, зав. отделением трансплантации костного мозга для детей № 1 клиники НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7263-4326; **Кожокарь Полина Валерьевна**, врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга для детей № 1 клиники НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-5721-0207; **Екушов Кирилл Александрович**, врач-гематолог, зав. консультативно-диагностическим кабинетом клиники НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-1104-6499; **Рахманова Жемал Зарифовна**, врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга для детей № 1 клиники НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-3386-0942; **Цветкова Любовь Александровна**, аспирант кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии ФГО им. проф. Б. В. Афанасьева, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-4952-0704; **Добровольская Елена Дмитриевна**, врач – детский онколог отделения трансплантации костного мозга для детей № 1 клиники НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6811-6195; **Смирнов Борис Иванович**, кандидат технических наук, доцент кафедры радиотехнических систем, Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В. И. Ульянова (Ленина) (Санкт-Петербург, Россия); **Кулагин Егор Александрович**, врач-пульмонолог клиники НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-4309-8186; **Быкова Татьяна Александровна**, кандидат медицинских наук, зам. директора по педиатрии клиники НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Семенова Елена Владимировна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии ФГО им. проф. Б. В. Афанасьева, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5077-9225; **Зубаровская Людмила Степановна**, доктор медицинских наук, профессор, зам. директора по трансплантации клиники НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-2594-7703.

Information about authors

Frolova Anastasiia S., Hematologist of the Department of Bone Marrow Transplantation for Children № 1 of the Clinic of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-1143-4851; **Volkova Alisa G.**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Restorative Medicine of the Clinic of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation

tion, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-3183-3462; **Paina Olesia V.**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Bone Marrow Transplantation for Children № 1 of the Clinic of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7263-4326; **Kozhokar Polina V.**, Hematologist of the Department of Bone Marrow Transplantation for Children № 1 of the Clinic of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-5721-0207; **Ekushov Kirill A.**, Hematologist, Head of the Consulting and Diagnostic Office of the Clinic of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-1104-6499; **Rakhmanova Zhemal Z.**, Hematologist of the Department of Bone Marrow Transplantation for Children № 1 of the Clinic of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-3386-0942; **Cvetkova Liubov A.**, Postgraduate Student of the Department of Hematology, Transfusiology, Transplantology with the Course of Pediatric Oncology of the Faculty of Postgraduate Education named after Prof. B. V. Afanasyev, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-4952-0704; **Dobrovolskaya Elena D.**, Pediatric Oncologist of the Department of Bone Marrow Transplantation for Children № 1 of the Clinic of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6811-6195; **Smirnov Boris I.**, Cand. of Sci. (Tech.), Associate Professor of the Department of Radio Engineering Systems, Saint Petersburg Electrotechnical University «LETI» (Saint Petersburg, Russia); **Kulagin Egor A.**, Pulmonologist of the Clinic of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-4309-8186; **Bykova Tatiana A.**, Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Pediatrics of the Clinic of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Semenova Elena V.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hematology, Transfusiology, Transplantology with the Course of Pediatric Oncology of the Faculty of Postgraduate Education named after Prof. B. V. Afanasyev, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-5077-9225; **Zubarovskaya Liudmila S.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Transplantation of the Clinic of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-2594-7703.



Оригинальные работы / Original papers

© СС ① Коллектив авторов, 2022
УДК [616.125-008.313.2 : 616.379-008.64]-036.8 : 616-002.7
DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-91-100

**В. А. Ионин*, Е. И. Барашкова, А. М. Ананыин, В. А. Павлова, Е. Л. Заславская,
Е. И. Баранова**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ БИОМАРКЕРОВ ФИБРОЗА И ВОСПАЛЕНИЯ

Поступила в редакцию 05.07.2022 г.; принята к печати 18.07.2022 г.

Резюме

Цель. Определить концентрации биомаркеров фиброза и воспаления в крови, параметры, характеризующие ремоделирование сердца, у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2 типа.

Методы и материалы. В исследование были включены 231 обследованных в возрасте от 35 до 65 лет: пациенты с СД ($n = 99$), из которых 49 больных с ФП; группы сравнения составили пациенты с ФП без СД 2 типа ($n = 54$) и здоровые обследованные ($n = 78$).

Результаты. Установлено, что концентрация профиброгенных биомаркеров, циркулирующих в крови у больных с ФП и СД 2 типа выше, чем у пациентов с ФП без СД 2 типа: галектин-3 (13,4 (9,1 – 16,9) и 6,8 (4,6 – 12,8) нг/мл, $p < 0,001$), TGF-beta1 (3032,5 (2468,5 – 4283,5) и 2339,7 (1813,3 – 3368,8) пг/мл, $p = 0,01$), GDF-15 (2359,3 (1234,3 – 3465,1) и 1256,7 (889,9 – 2083,7) пг/мл, $p < 0,001$), PINP (3625,4 (2462,1 – 4463,7) и 2451,3 (1842,0 – 2941,0) пг/мл, $p < 0,001$) и РППНР (92,8 (68,6 – 122,4) и 67,6 (47,9 – 93,3) нг/мл, $p < 0,001$). Концентрации провоспалительных цитокинов, С-реактивный белок (3,5 (2,2 – 4,4) и 2,7 (1,4 – 7,1) мг/л, $p = 0,01$) и СТ-1 (1032,1 (667,6 – 1495,3) и 549,1 (411,9 – 960,1) пг/мл, $p < 0,001$) у больных с ФП и СД 2 типа выше, чем у пациентов с СД 2 типа без ФП. Уровни ФНО-альфа, ИЛ-6 у пациентов с ФП и СД 2 типа сопоставимы с концентрациями данных биомаркеров воспаления у больных с СД 2 типа без ФП. По результатам эхокардиографии выявлено, что толщина эпикардиальной жировой ткани у пациентов с ФП и СД 2 типа больше, чем у больных с ФП без СД 2 типа, и больше, чем у пациентов с СД 2 типа без ФП ($(7,1 \pm 0,4)$, $(4,5 \pm 0,3)$ и $(5,1 \pm 0,3)$ соответственно, $p < 0,001$). Установлена сильная положительная связь GDF-15 с HbA1c по данным корреляционного анализа ($r = 0,617$, $p < 0,0001$) и по результату регрессионного анализа ($\beta = 0,586$, $p < 0,0001$). По данным биномиальной логистической регрессии установлено, что СД 2 типа в обследуемой когорте увеличивал риск ФП в 2,2 раза (ОШ = 2,2, 95 % ДИ 1,41 – 3,31, $p = 0,00004$).

Заключение. Полученные новые данные об увеличении концентрации профиброгенных факторов у пациентов с ФП в сочетании с СД 2 типа свидетельствуют о важной роли процесса формирования фиброза миокарда в развитии данной аритмии у этих больных.

Ключевые слова: биомаркеры, фиброз, воспаление, фибрилляция предсердий, сахарный диабет

Для цитирования: Ионин В. А., Барашкова Е. И., Ананыин А. М., Павлова В. А., Заславская Е. Л., Баранова Е. И. Молекулярные механизмы развития фибрилляции предсердий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: прогностическая роль биомаркеров фиброза и воспаления. Учёные записки ПСПБГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2022;29(3):91 – 100. DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-91-100.

***Автор для связи:** Валерий Александрович Ионин, ФГБОУ ВО ПСПБГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: ionin.v.a@gmail.com.

**Valeriy A. Ionin*, Elizaveta I. Barashkova, Andrey M. Ananyin, Viktoriya A. Pavlova,
Ekaterina L. Zaslavskaya, Elena I. Baranova**

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

MOLECULAR MECHANISMS OF THE DEVELOPMENT OF ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS: PROGNOSTIC ROLE OF BIOMARKERS OF FIBROSIS AND INFLAMMATION

Received 05.07.2022; accepted 18.07.2022

Summary

The **objective** was to determine the concentrations of biomarkers of fibrosis and inflammation in the blood, parameters characterizing heart remodeling in patients with atrial fibrillation (AF) in combination with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Methods and materials. The study included 231 examined patients aged 35 to 65 years: patients with DM ($n = 99$), of which 49 patients with AF, and the comparison group consisted of patients with AF without T2DM ($n = 54$) and healthy examined patients ($n = 78$).

Results. It was found that the concentration of profibrogenic biomarkers circulating in the blood of patients with AF and T2DM is higher than in patients with AF without T2DM: galectin-3 (13.4 (9.1 – 16.9) and 6.8 (4.6 – 12.8) ng/ml, $p < 0.001$), TGF-beta1 (3032.5 (2468.5 – 4283.5) and 2339.7 (1813.3 – 3368.8) pg/ml, $p = 0.01$), GDF-15 (2359.3 (1234.3 – 3465.1) and 1256.7 (889.9 – 2083.7) pg/ml, $p < 0.001$), PINP (3625.4 (2462.1 – 4463.7) and 2451.3 (1842.0 – 2941.0) pg/ml, $p < 0.001$) and PIIINP (92.8 (68.6 – 122.4) and 67.6 (47.9 – 93.3) ng/ml, $p < 0.001$). Concentrations of proinflammatory cytokines CRP (3.5 (2.2 – 4.4) and 2.7 (1.4 – 7.1) mg/l, $p = 0.01$) and CT-1 (1032.1 (667.6 – 1495.3) and 549.1 (411.9 – 960.1) pg/ml, $p < 0.001$) in patients with AF and T2DM is higher than in patients with T2DM without AF. The levels of TNF-alpha, IL-6 in patients with AF and T2DM are comparable to the concentrations of these biomarkers of inflammation in patients with T2DM without AF. According to the results of echocardiography, it was revealed that the thickness of the epicardial adipose tissue in patients with AF and T2DM is greater than in patients with AF without T2DM and greater than in patients with T2DM without AF (7.1 ± 0.4 , 4.5 ± 0.3 and 5.1 ± 0.3 , respectively, $p < 0.001$). A strong positive correlation between GDF-15 and HbA1c was established according to the correlation analysis ($r = 0.617$, $p < 0.0001$) and regression analysis ($\beta = 0.586$, $p < 0.0001$). According to binomial logistic regression, it was found that T2DM in the examined cohort increased the risk of AF by 2.2 times (OR = 2.2, 95 % CI 1.41 – 3.31, $p = 0.00004$).

Conclusion. The obtained new data on the increase in the concentration of profibrogenic factors in patients with AF in combination with T2DM indicate an important role of the formation of myocardial fibrosis in the development of this arrhythmia in these patients.

Keywords: biomarkers, fibrosis, inflammation, atrial fibrillation, diabetes mellitus

For citation: Ionin V. A., Barashkova E. I., Ananyin A. M., Pavlova V. A., Zaslavskaya E. L., Baranova E. I. Molecular mechanisms of the development of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus: prognostic role of biomarkers of fibrosis and inflammation. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2022;29(3):91 – 100. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-91-100.

* Corresponding author: Valeriy A. Ionin, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: ionin.v.a@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенное нарушение ритма сердца [1]. Рост встречаемости ФП обусловлен старением населения и увеличением бремени сердечной недостаточности и метаболических факторов риска, включая сахарный диабет (СД) и ожирение, имеющих прочную патогенетическую связь с ФП [2]. Метаболический синдром (МС) и его компоненты являются факторами риска ФП: показано, что риск ФП повышается даже при наличии одного или двух компонентов МС, а с увеличением числа компонентов МС риск данной аритмии увеличивается в значительно большей степени [3]. Существенную роль в патогенезе ФП играет воспаление, опосредующее различные патологические процессы, такие как окислительный стресс, апоптоз, а также способствующее активации кардиальных фибробластов и формированию фиброза предсердий, лежащего в основе ремоделирования предсердий и нарушений проводимости [4]. В настоящее время

активно изучается роль различных биомаркеров воспаления. Установлено, что возникновение и прогрессирование ФП ассоциировано с повышением уровня С-реактивного белка (СРБ), интерлейкинов 1, 2, 6, 8, 18, фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа), моноцитарным хемоаттрактантным протеином-1 и рядом других биомаркеров [5]. Среди маркеров фиброза у пациентов с ФП наиболее изучены галектин-3, трансформирующий фактор роста-бета1, матриксные металло-протеиназы 9, N-терминальный пропептид протектина III (PIIINP) и многие другие [4]. Согласно данным эпидемиологических исследований, риск возникновения ФП у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и предиабетом на 34 % выше, чем у лиц без нарушений углеводного обмена [6]. Известно, что хроническое воспаление и высокий уровень биомаркеров воспаления, таких как СРБ, ИЛ-6, ФНО-альфа, играют важную роль в патогенезе нарушений углеводного обмена [7]. Наличие сахарного диабета ассоциировано с повышением ряда

профибротических факторов, среди которых галектин-3 и ростовой фактор дифференцировки-15 (GDF-15) [8, 9].

Известно, что уровень биомаркеров воспаления и фиброза у пациентов с ФП и МС выше, чем у пациентов с изолированным МС или с ФП без метаболических нарушений [10, 11]. Однако крупных исследований, посвященных изучению этих биомаркеров у пациентов с нарушениями углеводного обмена и ФП, в настоящее время нет.

Целью исследования является определение уровней и патогенетической роли биомаркеров воспаления и фиброза у пациентов с фибрилляцией предсердий и сахарным диабетом 2 типа.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

В одномоментное сравнительное исследование, выполненное по принципу «случай-контроль», включены 99 пациентов с СД 2 типа, мужчины и женщины в возрасте от 35 до 65 лет, в том числе 49 пациентов с ФП и 50 больных без указаний на данную аритмию в анамнезе. В контрольные группы включены пациенты с ФП без СД ($n=54$) и практически здоровые обследованные без СД и ФП ($n=78$). Группы сопоставимы по возрасту и гендерному распределению. Всем обследованным выполнены антропометрические измерения и определены лабораторные показатели (липидный спектр, глюкоза, гликозилированный гемоглобин (HbA1c), тиреотропный гормон (ТТГ), креатинин, выполнен расчет СКФ по формуле CKD EPI). Все образцы плазмы и сыворотки крови были центрифугированы одномоментно с последующей заморозкой при -40°C и определением концентрации биомаркеров с помощью стандартных коммерческих наборов. Концентрация трансформирующего фактора роста бета1 (TGF-beta1) была определена в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа по методике ELISA kit с помощью набора реагентов ProcartaPlex Human TGF-beta1 Simplex, Affymetrix (eBioscience), Vienna, Austria). Уровень галектина-3 в сыворотке крови был определен методом иммуноферментного анализа (ELISA kit, eBioscience, Vienna). Уровень альдостерона был определен в плазме крови, забор которой осуществлен в вертикальном положении, с помощью иммуноферментного анализа набором ELISA kit компании DBC Inc (Canada). Концентрация соединительнотканного фактора роста фибробластов (CTGF) была определена в плазме крови с помощью набора реагентов Human CTGF (High Sensitive) Aviscera Bioscience Inc. Ростовой фактор дифференцировки-15 (GDF-15) был определен в плазме по методике ELISA kit с помощью набора реагентов BioVendor Human GDF-15/MIC-1 (Karasek, Czech Republic). Концентрацию кардиотрофина-1 (CT-1) определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью набора реагентов RayBio® Human CT-1

(Cardiotrophin-1), RayBiotech. Уровень СРБ в сыворотке крови определен высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом с помощью COBAS INTEGRA компании Roche Diagnostics GmbH (Mannheim, Германия). Концентрация ФНО-альфа в сыворотке крови была определена высокочувствительным методом иммуноферментного анализа (Human TNF alpha High Sensitivity ELISA kit, Bender MedSystems, Vienna, Австрия). Концентрацию интерлейкина-6 (ИЛ-6) в плазме крови определяли высокочувствительным методом иммуноферментного анализа (Human IL-6 High Sensitivity ELISA kit, Bender MedSystems, Vienna, Австрия). Концентрации N-концевого пропептида проколлагена I типа (PINP) и N-концевого пропептида проколлагена III типа были определены в плазме крови методом ИФА Cloud-Clone Corp., USA. Всем обследованным выполнена трансторакальная эхокардиографии (Эхо-КГ), протокол которой выполнен в стандартных режимах на аппарате Vivid 7 (GE, USA). Толщина эпикардиального жира (ТЭЖ) измерялась в парастернальной позиции по длинной оси в диастолу в трех циклах сердечных сокращений над боковой стенкой правого желудочка.

Из исследования исключены пациенты с острыми воспалениями и обострениями хронических воспалительных заболеваний, СД 1 типа, патологией клапанов сердца, системными и онкологическими заболеваниями, а также пациенты с нарушениями функции почек и печени, заболеваниями щитовидной железы и первичным гиперальдостеронизмом, нарушениями мозгового кровообращения, операциями или другими интервенционными вмешательствами на сердце в анамнезе.

Оценка нормальности распределения числовых переменных проводилась с помощью критериев Колмогорова – Смирнова. В зависимости от вида распределения количественные переменные, подчиняющиеся закону нормального распределения, представлены средним значением (M) \pm стандартное отклонение (σ). Для сравнения в независимых группах показателей с нормальным распределением был использован параметрический непарный t-тест Стьюдента. При распределении количественных показателей, отличающихся от нормального, данные представлены в виде медианы (Me) с указанием межквартильных интервалов (25–75 %), а для сравнения в независимых группах таких показателей использован непараметрический U-тест Манна – Уитни. Множественные сравнения в группах (более двух) в параметрической статистике проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), а для непараметрической статистики – критерия Краскала – Уоллиса. При оценке значимости коэффициента корреляции использован критерий Спирмана (r) при ненормальном распределении показателей. Также использовали методы линейного однофакторного и биномиального регрессии.

онного анализов для прогнозирования вероятности наступления события. Статистический анализ был выполнен с помощью лицензированного программного обеспечения «IBM SPSS Statistics», версия 22.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При сопоставлении основных антропометрических и лабораторных показателей установлено, что пациенты с СД 2 типа имели большие значения показателей, характеризующих ожирение, чем здоровые обследованные и пациенты с ФП без СД 2 типа, однако пациенты с СД 2 типа в сочетании с ФП и без данной аритмии были сопоставимы по индексу массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ), уровню гликемии натощак, триглицеридов в плазме крови и гликозилированного гемоглобина (HbA1c) (табл. 1). Следует также отметить, что длительность ФП и СД 2 типа у пациентов обследованных групп были сопоставимы.

По результатам анализа данных эхокардиографических параметров установлена наиболее выраженная дилатация левого предсердия (ЛП) в виде увеличения переднезаднего размера, объема и индекса объема ЛП (иОЛП). Установлено, что объемы ЛП и правого предсердий (ОПП), а также индексы этих объемов у пациентов с СД 2 типа без ФП больше, чем у практически здоровых обследованных (табл. 2).

По результатам эхокардиографического обследования пациентов выявлено, что толщина эпикардиальной жировой ткани (ТЭЖ) у пациентов с ФП и СД 2 типа больше, чем у больных с ФП без СД 2 типа, и больше, чем у пациентов с СД 2 типа без ФП. Обращает на себя внимание тот факт, что ТЭЖ у больных с СД 2 типа без ФП больше, чем у здоровых обследованных.

Определение концентраций биомаркеров фиброза, циркулирующих в плазме крови, позволило установить, что уровни галектина-3, TGF-beta1, GDF-15, PIINP, PINP выше у пациентов с ФП и СД 2 типа, чем у пациентов с СД 2 типа без ФП, и значительно выше, чем у пациентов с ФП без СД 2 типа. В свою очередь, концентрации галектина-3, альдостерона, CTGF, GDF-15 у пациентов с СД 2 типа без ФП были выше, чем у больных с ФП без СД 2 типа, и в большей степени превышали концентрации биомаркеров фиброза у здоровых обследованных. Концентрации провоспалительных цитокинов СРБ и СТ-1 у больных с ФП и СД 2 типа выше, чем у пациентов с СД 2 типа без ФП, и выше, чем у пациентов с ФП без СД 2 типа. Уровни ФНО-альфа, ИЛ-6 у пациентов с ФП и СД 2 типа сопоставимы с концентрациями данных биомаркеров воспаления у больных с СД 2 типа без ФП, но в обеих группах выше, чем у пациентов с ФП без СД 2 типа и у здоровых обследованных. Данные о концентрациях биомаркеров фиброза и воспаления в

сравниваемых группах обследованных приведены в табл. 3.

Установлено, что в обследуемой когорте пациентов с СД 2 типа имелась положительная корреляционная связь между уровнем гликемии натощак и концентрациями в крови большинства биомаркеров фиброза и воспаления: GDF-15 ($r=0,517$, $p<0,0001$), галектина-3 ($r=0,387$, $p<0,0001$), TGF-beta1 ($r=0,487$, $p<0,0001$), ИЛ-6 ($r=0,329$, $p<0,0001$) и СРБ ($r=0,319$, $p<0,0001$). Однако, по данным регрессионного анализа, статистически значимой была связь уровня гликемии натощак с GDF-15 ($\beta=0,332$, $p<0,0001$) и TGF-beta1 ($\beta=0,245$, $p<0,0001$). Выявлена сильная положительная корреляционная связь GDF-15 с HbA1c по данным корреляционного анализа ($r=0,617$, $p<0,0001$) и по результату регрессионного анализа ($\beta=0,586$, $p<0,0001$). По данным биноминальной логистической регрессии установлено, что СД 2 типа в обследуемой когорте увеличивал риск ФП в 2,2 раза (ОШ = 2,2, 95 %ДИ 1,41 – 3,31, $p=0,00004$).

Механизмы развития ФП многообразны, среди них большое значение имеют наличие хронического воспаления и формирование фиброза миокарда. Воспаление и формирование фиброза миокарда способствуют не только развитию субстрата для возникновения ФП, но и приводят к прогрессированию ремоделирования предсердий и поддержанию этой аритмии [4]. Данные литературы, основанные на результатах многочисленных исследований, свидетельствуют о том, что СД 2 типа увеличивает риск развития ФП [6]. Согласно проведенному нами исследованию, в изученной когорте пациентов без структурных заболеваний сердца установлено, что СД 2 типа увеличивает риск ФП в 2,2 раза. Следует отметить, что среди потенциальных механизмов формирования ФП при СД 2 типа гипергликемия способствует активации процессов оксидативного стресса и повышению содержания аngiotensina II, TGF-beta1, тем самым усиливая синтез и накопление коллагена фибробластами миокарда, создавая основу формирования субстрата для ФП [12]. Увеличение активных форм кислорода способствует апоптозу и воспалению. В нашем исследовании установлено, что концентрация TGF-beta-1, циркулирующего в плазме крови, у пациентов с ФП и СД 2 типа выше, чем у пациентов с ФП без СД 2 типа, и выше, чем у больных с СД 2 типа без ФП. Выявленная положительная связь TGF-beta-1 с уровнем гликемии в плазме крови натощак, по данным корреляционно-регрессионного анализа, также позволила подтвердить патогенетическую связь. Формирование фиброза миокарда – процесс многокомпонентный и каскадный, в связи с чем в последние годы активно изучаются различные биомаркеры фиброза. Повышение содержания конечных продуктов гликозилирования и их рецепторов также способствует формированию фиброза предсердий

Таблица 1

Клинические, лабораторные и эхокардиографические характеристики обследованных лиц

Table 1

Clinical, laboratory and echocardiographic characteristics of the examined persons

Показатель	СД ₍₋₎ ФП ₍₋₎ , n=78 (1)	СД ₍₊₎ ФП ₍₋₎ , n=50 (2)	СД ₍₋₎ ФП ₍₊₎ , n=54 (3)	СД ₍₊₎ ФП ₍₊₎ , n=49 (4)	Статистическая значимость, p
Возраст, лет	(54,3±4,6)	(53,7±5,2)	(56,2±6,8)	(58,1±5,2)	p>0,05
Пол, муж./жен., n	35/43	24/26	29/25	22/27	p>0,05
ИМТ, кг/м ²	(22,7±4,8)	(36,9±7,3)	(25,0±5,1)	(35,8±7,1)	$p_{1,2}<0,001$; $p_{1,3}=0,134$; $p_{1,4}<0,001$; $p_{2,3}<0,001$; $p_{2,4}=0,671$; $p_{3,4}<0,001$
Окружность талии, см:	мужчины	(82,5±3,1)	(120,3 ±5,5)	(88,7±4,7)	(121,9±13,5)
	женщины	(74,6±3,1)	(114,4 ±4,5)	(76,1±3,7)	(111,3±13,5)
Общий ХС, ммоль/л	(5,0±1,9)	(5,4±1,1)	(5,1±1,2)	(5,2±1,2)	p>0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	(3,0±0,4)	(3,1±0,3)	(3,1±0,1)	(3,2±0,4)	p>0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	мужчины	(1,1±0,3)	(1,1±0,3)	(1,3±0,1)	p>0,05
	женщины	1,7±0,3	1,3±0,3	1,69±0,2	(1,3±0,4)
ТГ, ммоль/л	(0,9±0,3)	(2,8±0,8)	(1,2±0,4)	(2,3±1,2)	$p_{1,2}<0,001$; $p_{1,3}=0,192$; $p_{1,4}<0,001$; $p_{2,3}<0,001$; $p_{2,4}=0,651$; $p_{3,4}<0,001$
Глюкоза, ммоль/л	(4,7±0,6)	(8,1±1,2)	(5,1±0,6)	(7,6±1,4)	$p_{1,2}<0,001$; $p_{1,3}=0,452$; $p_{1,4}<0,001$; $p_{2,3}<0,001$; $p_{2,4}=0,671$; $p_{3,4}<0,001$
Гликозилированный гемоглобин, %	(5,1±0,3)	(7,1±1,2)	(5,5±0,7)	(6,8±1,1)	$p_{1,2}<0,001$; $p_{1,3}=0,092$; $p_{1,4}<0,001$; $p_{2,3}<0,001$; $p_{2,4}=0,801$; $p_{3,4}<0,001$
Креатинин, мкмоль/л	(78,8±12,6)	(76,1±10,2)	(80,8±10,4)	(79,3±1,5)	p>0,05
СКФ (CKD EPI), мл/мин/1,73м ²	(96,8±10,1)	(92,6±10,2)	(94,7±12,4)	(91,0±11,7)	p>0,05
ТТГ, мкМЕ/л	(1,9±0,4)	(1,8±0,3)	(2,0±0,3)	(2,5±0,4)	p>0,05
Длительность ФП, лет	—	—	(4,4±1,2)	(4,6±2,2)	p>0,05
Длительность СД, лет	—	(14,4±5,2)	—	(16,2±8,2)	p>0,05

Примечание: ХС – холестерин; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ТГ – триглицериды; ТТГ – тиреотропный гормон.

за счет соединительнотканного фактора роста фибробластов (CTGF) [13]. Согласно литературным данным [14], в процессе ремоделирования предсердий при СД 2 типа участвует активация пути NLRP3-инфламмасом/каспаза-1/галектин-3, что также способствует развитию и прогрессированию ФП. В обследованной нами когорте пациентов концентрация CTGF у пациентов с ФП и СД 2 типа выше, чем у больных с ФП без СД 2 типа, однако значимых различий при сравнении с концентрацией этого биомаркера у больных с СД 2 типа без ФП не было установлено, что, вероятнее всего, свидетельствует о связи соединительноткан-

ного фактора роста фибробластов в большей степени с патогенетическими процессами СД 2 типа, а не с механизмами развития ФП. В то же время CTGF усиливает продукцию галектина-3 – одного из ведущих индукторов синтеза различных форм коллагенов фибробластами миокарда [14]. По данным проведенного нами анализа установлено, что наиболее высокие концентрации галектина-3 и N-концевых предшественников проколлагенов I и III типов, циркулирующие в крови, обнаружены у пациентов с ФП и СД 2 типа.

В последние годы активно изучается роль GDF-15 в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

Таблица 2
Эхокардиографические характеристики обследованных лиц

Table 2

Echocardiographic characteristics of the examined persons

Показатель	СД (−) ФП (−), n=78 (1)	СД (+) ФП (−), n=50 (2)	СД (−) ФП (+), n=54 (3)	СД (+) ФП (+), n=49 (4)	Статистическая значимость, p
Диаметр ЛП, мм	(34,9±2,7)	(43,3±4,2)	(42,1±2,0)	(48,4±4,0)	$p_{1,2} < 0,001$; $p_{1,3} = 0,004$; $p_{1,4} < 0,001$ $p_{2,3} = 0,134$; $p_{2,4} = 0,001$; $p_{3,4} < 0,001$
Объем ЛП, мл	(43,2±9,4)	(77,2±16,6)	(62,9±19,8)	(101,8±14,4)	$p_{1,2} < 0,001$; $p_{1,3} < 0,001$; $p_{1,4} < 0,001$ $p_{2,3} = 0,01$; $p_{2,4} < 0,001$; $p_{3,4} < 0,001$
Индекс объема ЛП, мл/м ²	(24,3±4,9)	(36,5±9,7)	(38,9±9,0)	(49,2±11,2)	$p_{1,2} < 0,001$; $p_{1,3} = 0,001$; $p_{1,4} < 0,001$ $p_{2,3} = 0,244$; $p_{2,4} = 0,001$; $p_{3,4} < 0,001$
Объем ПП, мл	(41,3±8,9)	(62,9±14,4)	(60,3±20,6)	(77,8±12,7)	$p_{1,2} < 0,001$; $p_{1,3} = 0,001$; $p_{1,4} < 0,001$ $p_{2,3} = 0,694$; $p_{2,4} = 0,001$; $p_{3,4} < 0,001$
Индекс объема ПП, мл/м ²	(23,4±4,3)	(31,9±7,3)	(32,1±8,8)	(38,8±7,8)	$p_{1,2} < 0,001$; $p_{1,3} = 0,001$; $p_{1,4} < 0,001$ $p_{2,3} = 0,474$; $p_{2,4} = 0,001$; $p_{3,4} < 0,001$
ИММЛЖ, г/м ² :	мужчины	(81,3±12,2)	(130,3±7,3)	(98,6±8,8)	(142,4±7,8)
	женщины	(70,1±10,1)	(98,6±7,3)	(82,8±8,8)	(115,1±7,8)
ФВ ЛЖ, %	(64,3±7,0)	(63,9±6,0)	(61,4±4,2)	(59,4±6,0)	$p > 0,05$
ТЭЖ, мм	(2,1±0,4)	(5,1±0,3)	(4,5±0,3)	(7,1±0,4)	$p_{1,2} < 0,001$; $p_{1,3} < 0,001$; $p_{1,4} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,001$; $p_{2,4} = 0,001$; $p_{3,4} < 0,001$

Примечание: ПП – правое предсердие; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ТЭЖ – толщина эпикардиального жира; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Данный биомаркер входит в семейство TGF-бета-1 и может секрецироваться широким спектром клеток в ответ на окислительный стресс и воспаление с целью адаптации клеток к изменениям метаболических процессов в новых условиях. По данным ранее опубликованных работ [15], высокий уровень GDF-15 определяется у пациентов с ФП, СД 2 типа и ожирением. Ожирение часто является коморбидным состоянием у пациентов с нарушениями углеводного обмена, в связи с чем до сих пор остается неясным, являются ли профилогенные изменения миокарда следствием СД 2 типа или ожирения. В нашей работе пациенты с СД 2 типа, как в сочетании с ФП, так и без данной аритмии, имели ожирение, однако по ИМТ и ОТ эти группы были сопоставимы. Тем не менее концентрация GDF-15 у больных с ФП и СД 2 типа значимо выше, чем у пациентов с СД 2 типа без ФП, что позволяет установить патогенетическую роль данного биомаркера в развитии ФП у

больных с СД 2 типа. Ранее в экспериментальном исследовании на животных [16] установлено, что на фоне 36-недельной высококалорийной диеты в отсутствие СД наблюдалось увеличение толщины эпикардиального жира, размера ЛП, нарушение проводимости миокарда, повышение экспрессии профибротического TGF-beta-1 и увеличение выраженности интерстициального фиброза предсердий, что, в конечном итоге, было ассоциировано с повышением риска возникновения ФП. По данным исследования Q. A. Xiao et al. [17], установлено, что уровень GDF-15 у пациентов с ожирением и СД 2 типа был выше, чем у пациентов с ожирением без СД 2 типа, в отличие от TGF-beta-1, что дает возможность предполагать более высокую прогностическую значимость GDF-15 у пациентов с нарушениями углеводного обмена и ФП.

Гипергликемия способствует развитию окислительного стресса и воспаления. Повышение продукции активных форм кислорода через активацию

Таблица 3

Концентрации биомаркеров фиброза и воспаления, циркулирующих в крови у пациентов с ФП и СД 2 типа, ФП без СД 2 типа, СД 2 типа без ФП и у здоровых обследованных

Table 3

Concentrations of biomarkers of fibrosis and inflammation circulating in the blood of patients with AF and T2DM, with AF without T2DM, with T2DM without AF and in healthy examined patients

Биомаркер	СД (−) ФП (−), n=78 (1)	С (+) ФП (−), n=50 (2)	СД (−) ФП (+), n=54 (3)	СД (+) ФП (+), n=49 (4)	Статистическая значимость, p
Альдостерон, пг/мл	95,8 (62,1–125,1)	120,3 (67,0–172,1)	89,9 (67,1–111,1)	116,5 (78,6–166,5)	$p_{1,2} < 0,001$; $p_{1,3} = 0,127$; $p_{1,4} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,001$; $p_{2,4} = 0,581$; $p_{3,4} < 0,001$
Галектин-3, нг/мл	3,2 (2,4–4,4)	6,8 (4,6–12,8)	5,3 (4,3–7,0)	13,4 (9,1–16,9)	$p_{1,2} < 0,001$; $p_{1,3} < 0,001$; $p_{1,4} < 0,001$ $p_{2,3} = 0,01$; $p_{2,4} < 0,001$; $p_{3,4} < 0,001$
TGF-beta1, пг/мл	1929,5 (1497,3–3761,4)	2339,7 (1813,3–3368,8)	2265,5 (1783,7–2973,4)	3032,5 (2468,5–4283,5)	$p_{1,2} = 0,05$; $p_{1,3} = 0,06$; $p_{1,4} = 0,01$ $p_{2,3} = 0,934$; $p_{2,4} = 0,01$; $p_{3,4} = 0,01$
CTGF, пг/мл	72,2 (43,1–99,1)	146,5 (113,1–177,2)	118,4 (67,1–171,1)	144,1 (81,6–231,3)	$p_{1,2} < 0,001$; $p_{1,3} < 0,001$; $p_{1,4} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,001$; $p_{2,4} = 0,198$; $p_{3,4} < 0,001$
GDF-15, пг/мл	438,1 (411,2–461,6)	1256,7 (889,9–2083,7)	579,0 (488,7–852,5)	2359,3 (1234,3–3465,1)	$p_{1,2} < 0,001$; $p_{1,3} = 0,04$; $p_{1,4} < 0,001$ $p_{2,3} = 0,01$; $p_{2,4} < 0,001$; $p_{3,4} < 0,001$
PIINP, нг/мл	33,3 (23,5–42,6)	67,6 (47,9–93,3)	57,9 (46,7–74,1)	92,8 (68,6–122,4)	$p_{1,2} < 0,001$; $p_{1,3} < 0,001$; $p_{1,4} < 0,001$ $p_{2,3} = 0,201$; $p_{2,4} < 0,001$; $p_{3,4} < 0,001$
PINP, пг/мл	1256,8 (750,1–2529,6)	2451,3 (1842,0–2941,1)	2732,1 (1795,8–3361,3)	3625,4 (2462,1–4463,7)	$p_{1,2} < 0,001$; $p_{1,3} < 0,001$; $p_{1,4} < 0,001$ $p_{2,3} = 0,281$; $p_{2,4} < 0,001$; $p_{3,4} < 0,001$
СРБ, мг/мл	0,6 (0,33–1,2)	2,7 (1,41–7,1)	1,2 (0,9–3,0)	3,5 (2,18–4,4)	$p_{1,2} < 0,001$; $p_{1,3} = 0,05$; $p_{1,4} < 0,001$ $p_{2,3} = 0,001$; $p_{2,4} = 0,01$; $p_{3,4} < 0,001$
ФНО-альфа, пг/мл	3,22 (1,91–3,38)	4,8 (3,3–6,7)	3,1 (2,1–4,45)	4,7 (3,1–7,7)	$p_{1,2} < 0,001$; $p_{1,3} = 0,867$; $p_{1,4} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,001$; $p_{2,4} = 0,981$; $p_{3,4} < 0,001$
СТ-1, пг/мл	410,5 (290,1–549,1)	549,1 (411,9–960,7)	562,4 (457,1–780,1)	1032,1 (667,6–1495,3)	$p_{1,2} = 0,04$; $p_{1,3} = 0,03$; $p_{1,4} < 0,001$ $p_{2,3} = 0,584$; $p_{2,4} < 0,001$; $p_{3,4} < 0,001$
ИЛ-6, пг/мл	0,5 (0,3–0,8)	2,8 (1,4–4,1)	0,9 (0,6–1,7)	2,6 (1,3–4,8)	$p_{1,2} < 0,001$; $p_{1,3} = 0,587$; $p_{1,4} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,001$; $p_{2,4} = 0,131$; $p_{3,4} < 0,001$

Примечание: МС – метаболический синдром; ФНО-альфа – фактор некроза опухоли альфа; СТ-1 – кардиотрофин-1; ИЛ-6 – интерлейкин-6; TGF-beta1 – трансформирующий фактор роста-бета1; CTGF – соединительнотканый фактор роста фибробластов; PIINP – N-концевой предшественник проколлагена I типа; PINP – N-концевой предшественник проколлагена III типа; GDF-15 – ростовой фактор дифференцировки-15.

ядерного фактора каппа-В способствует фиброзу посредством увеличения экспрессии TGF-beta-1 и ФНО-альфа и замедляет проводимость за счет снижения экспрессии натриевых каналов SCN5A, создавая субстрат для возникновения ФП [13]. В экспериментальных моделях ингибирование ФНО-альфа у животных с СД приводило к уменьшению аккумуляции коллагена, фиброзных из-

менений и улучшению сократительной функции миокарда [18]. Результаты нашей работы согласуются с литературными данными [13, 19] о том, что у пациентов с СД 2 типа уровень провоспалительных биомаркеров, таких как ФНО-альфа, ИЛ-6, СРБ, повышен и связан с ремоделированием предсердий и повышением частоты возникновения ФП. У пациентов с ФП и СД 2 типа концентрации

ФНО-альфа, СРБ, ИЛ-6 выше, чем у пациентов с ФП без СД 2 типа, однако статистически значимых различий при сравнении с группой пациентов с СД 2 типа без ФП получено не было. Установлено, что объемы левого и правого предсердий у пациентов с ФП и СД 2 типа больше, чем у больных с СД 2 типа без ФП. Одним из источников провоспалительных цитокинов с паракринным действием на миокард, участвующих в формировании фиброза предсердий, является эпикардиальная жировая ткань. Увеличение ТЭЖ ассоциировано с риском развития ФП [20]. По данным мета-анализа [21], включавшего в себя 13 исследований, установлено, что ТЭЖ у пациентов с СД 2 типа больше, чем у пациентов без данного метаболического нарушения. Согласно результатам проведенной нами работы, ТЭЖ у пациентов с СД без ФП больше, чем у здоровых обследованных, что согласуется с международными исследованиями, но в то же время нами установлено, что ТЭЖ больше у пациентов с ФП и СД, чем у больных СД без данной аритмии. Следовательно, скрининговая оценка ТЭЖ при трансторакальной эхокардиографии у пациентов с СД 2 типа может позволить выявлять больных с более высоким потенциальным риском ФП в клинической практике.

Полученные новые данные об увеличении концентрации профиброгенных факторов у пациентов с ФП в сочетании с СД 2 типа свидетельствуют о важной роли процесса формирования фиброза миокарда в развитии данной аритмии у этих больных. СД 2 типа характеризуется увеличением ТЭЖ, синтезирующей провоспалительные и профиброгенные факторы, оказывающие, наряду с системным действием, и локальное влияние на миокард предсердий. Увеличение активных форм кислорода, свойственное сахарному диабету 2 типа, способствует также апоптозу и воспалению, повышая уровень провоспалительных цитокинов, участвует в передаче сигналов, стимулирующих фиброз, по пути TGF-beta-1, что, в конечном итоге, приводит к ремоделированию предсердий, фиброзу и возникновению ФП [12].

ВЫВОДЫ

1. Сахарный диабет 2 типа увеличивает риск фибрилляции предсердий в 2,2 раза.
2. Толщина эпикардиальной жировой ткани у пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с сахарным диабетом 2 типа больше, чем у больных с аритмией без сахарного диабета и у пациентов с сахарным диабетом без аритмии.
3. Концентрация в крови маркеров фиброза галектина-3, ростового фактора дифференцировки-15 и N-концевого пропептида проколлагена I и III типов у больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с сахарным диабетом 2 типа выше, чем у пациентов с сахарным диабетом без аритмии, и значительно выше, чем у боль-

ных с фибрилляцией предсердий без сахарного диабета.

4. Концентрация в крови маркеров воспаления С-реактивного белка, кардиотрофина-1 у больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с сахарным диабетом 2 типа выше, чем у пациентов с диабетом без аритмии и у больных с аритмией без диабета.

Ограничения исследования

Пациенты с ФП и СД получали лекарственные препараты (антиаритмические, антигипертензивные, анти thrombotические, сахароснижающие и статины), поэтому фармакотерапия могла в некоторой степени повлиять на результаты исследования.

Limitations of the study

Patients with AF and DM received medications (antiarrhythmic, antihypertensive, antithrombotic, hypoglycemic and statins), so pharmacotherapy could to a certain degree affect the results of the study.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // Eur. Heart J. – 2021. – Vol. 42, № 5. – P. 373–498. Doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
2. Berg D. D., Ruff C. T., Morrow D. A. Biomarkers for Risk Assessment in Atrial Fibrillation // Clinical Chemistry. – 2021. – Vol. 67, № 1. – P. 87–95. Doi: 10.1093/clinchem/hvaa298.
3. Ahn H. J., Han K. D., Choi E. K. et al. Cumulative burden of metabolic syndrome and its components on the risk of atrial fibrillation: a nationwide population-based study // Cardiovasc. Diabetol. – 2021. – Vol. 20, № 1. – P. 20. Doi: 10.1186/s12933-021-01215-8.
4. Harada M., Nattel S. Implications of Inflammation and Fibrosis in Atrial Fibrillation Pathophysiology // Card Electrophysiol Clin. – 2021. – Vol. 13, № 1. – P. 25–35. Doi: 10.1016/j.ccep.2020.11.002.
5. Zhou X., Dudley S. C. Jr. Evidence for Inflammation as a Driver of Atrial Fibrillation // Front. Cardiovasc. Med. – 2020. – Vol. 7, № 62. – P. 1–8. Doi: 10.3389/fcvm.2020.00062.

6. Staerk L., Sherer J. A., Ko D. et al. Atrial Fibrillation Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes // Circulation Research. – 2017. – № 120. – P. 1501–1517. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309732.
7. Bashir H., Ahmad Bhat S., Majid S. et al. Role of inflammatory mediators (TNF- α , IL-6, CRP), biochemical and hematological parameters in type 2 diabetes mellitus patients of Kashmir, India // Med. J. Islam. Repub. Iran. – 2020. – Vol. 34, № 5. Doi: 10.34171/mjiri.34.5.
8. Adela R., Banerjee S. K. GDF-15 as a Target and Biomarker for Diabetes and Cardiovascular Diseases: A Translational Prospective // J. Diabetes. Res. – 2015. – № 2015. – P. 490842. Doi: 10.1155/2015/490842.
9. Vora A., de Lemos J. A., Ayers C. et al. Association of Galectin-3 With Diabetes Mellitus in the Dallas Heart Study // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2019. – Vol. 104, № 10. – P. 4449–4458. Doi: 10.1210/jc.2019-00398.
10. Itani H. A., Jaffa M. A., Elias J. et al. Genomic and proteomic study of the inflammatory pathway in patients with atrial fibrillation and cardiometabolic syndrome // Front cardiovasc. Med. – 2020. – № 7. – P. 613271. Doi: 10.3389/fcvm.2020.613271.
11. Ионин В. А., Заславская Е. Л., Барашкова Е. И. и др. Молекулярные механизмы формирования фиброза миокарда левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом: какие биомаркеры использовать в клинической практике? // Рос. кардиолог. журн. – 2021. – Т. 26, № 7. – С. 4579. Doi: 10.15829/1560-4071-2021-4579.
12. Bohne L. J., Johnson D., Rose R. A. et al. The Association Between Diabetes Mellitus and Atrial Fibrillation: Clinical and Mechanistic Insights // Front. Physiol. – 2019. – № 10. – P. 135. Doi: 10.3389/fphys.2019.00135.
13. Wang A., Green J. B., Halperin J. L. et al. Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus: JACC Review Topic of the Week // J. Am. Coll. Cardiol. – 2019. – Vol. 74, № 8. – P. 1107–1115. Doi: 10.1016/j.jacc.2019.07.020.
14. Wu X., Liu Y., Tu D. et al. Role of NLRP3-Inflammasome/Caspase-1/Galectin-3 Pathway on Atrial Remodeling in Diabetic Rabbits // J. Cardiovasc. Transl. Res. – 2020. – Vol. 13, № 5. – P. 731–740. Doi: 10.1007/s12265-020-09965-8.
15. Wallentin L., Hijazi Z., Andersson U. et al. ARISTOTLE Investigators. Growth differentiation factor 15, a marker of oxidative stress and inflammation, for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial // Circulation. – 2014. – Vol. 130, № 21. – P. 1847–1858. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011204.
16. Mahajan R., Lau D. H., Brooks A. G. et al. Electrophysiological, Electroanatomical, and Structural Remodeling of the Atria as Consequences of Sustained Obesity // J. Am. Coll. Cardiol. – 2015. – Vol. 66, № 1. – P. 1–11. Doi: 10.1016/j.jacc.2015.04.058.
17. Xiao Q. A., He Q., Zeng J. et al. GDF-15, a future therapeutic target of glucolipid metabolic disorders and cardiovascular disease // Biomed. Pharmacother. – 2022. – № 146. – 112582. Doi: 10.1016/j.biopharm.2021.112582.
18. Faria A., Persaud S. J. Cardiac oxidative stress in diabetes: Mechanisms and therapeutic potential // Pharmacol. Ther. – 2017. – № 172. – P. 50–62. Doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.11.013.
19. Serban R. C., Scridon A. Data Linking Diabetes Mellitus and Atrial Fibrillation—How Strong Is the Evidence? From Epidemiology and Pathophysiology to Therapeutic Implications // Can. J. Cardiol. – 2018. – Vol. 34, № 11. – P. 1492–1502. Doi: 10.1016/j.cjca.2018.08.018.
20. Vyas V., Hunter R. J., Longhi M. P. et al. Inflammation and adiposity: new frontiers in atrial fibrillation // Europace. – 2020. – Vol. 22, № 11. – P. 1609–1618. Doi: 10.1093/europace/euaa214.
21. Li Y., Liu B., Li Y. et al. Epicardial fat tissue in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis // Cardiovasc. Diabetol. – 2019. – Vol. 18, № 1. – P. 3. Doi: 10.1186/s12933-019-0807-3.

REFERENCES

1. Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // Eur Heart J. 2021;42(5):373–498. Doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
2. Berg D. D., Ruff C. T., Morrow D. A. Biomarkers for Risk Assessment in Atrial Fibrillation // Clinical Chemistry. 2021;67(1):87–95. Doi: 10.1093/clinchem/hvaa298.
3. Ahn H. J., Han K. D., Choi E. K. et al. Cumulative burden of metabolic syndrome and its components on the risk of atrial fibrillation: a nationwide population-based study // Cardiovasc Diabetol. 2021;20(1):20. Doi: 10.1186/s12933-021-01215-8.
4. Harada M., Nattel S. Implications of Inflammation and Fibrosis in Atrial Fibrillation Pathophysiology // Card Electrophysiol Clin. 2021;13(1):25–35. Doi: 10.1016/j.ccep.2020.11.002.
5. Zhou X., Dudley S. C. Jr. Evidence for Inflammation as a Driver of Atrial Fibrillation // Front. Cardiovasc. Med. 2020;7(62):1–8. Doi: 10.3389/fcvm.2020.00062.
6. Staerk L., Sherer J. A., Ko D. et al. Atrial Fibrillation Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes // Circulation Research. 2017;(120):1501–1517. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309732.
7. Bashir H., Ahmad Bhat S., Majid S. et al. Role of inflammatory mediators (TNF- α , IL-6, CRP), biochemical and hematological parameters in type 2 diabetes mellitus patients of Kashmir, India // Med J Islam Repub Iran. 2020;(34):5. Doi: 10.34171/mjiri.34.5.
8. Adela R., Banerjee S. K. GDF-15 as a Target and Biomarker for Diabetes and Cardiovascular Diseases: A Translational Prospective // J Diabetes Res. 2015;(2015):490842. Doi: 10.1155/2015/490842.
9. Vora A., de Lemos J. A., Ayers C. et al. Association of Galectin-3 With Diabetes Mellitus in the Dallas Heart Study // J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(10):4449–4458. Doi: 10.1210/jc.2019-00398.
10. Itani H. A., Jaffa M. A., Elias J. et al. Genomic and proteomic study of the inflammatory pathway in patients with atrial fibrillation and cardiometabolic syndrome // Front cardiovasc. Med. 2020;(7):613271. Doi: 10.3389/fcvm.2020.613271.
11. Ionin V. A., Zaslavskaya E. L., Barashkova E. I. et al. Molecular mechanisms of left atrial fibrosis development in patients with atrial fibrillation and metabolic syndrome: what biomarkers should be used in clinical practice? // Russian Journal of Cardiology. 2021;26(7):4579. (In Russ.).
12. Bohne L. J., Johnson D., Rose R. A. et al. The Association Between Diabetes Mellitus and Atrial Fibrillation: Clinical and Mechanistic Insights // Front Physiol. 2019;(10):135. Doi: 10.3389/fphys.2019.00135.
13. Wang A., Green J. B., Halperin J. L. et al. Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus: JACC Review Topic of the Week // J Am Coll Cardiol. 2019;74(8):1107–1115. Doi: 10.1016/j.jacc.2019.07.020.
14. Wu X., Liu Y., Tu D. et al. Role of NLRP3-Inflammasome/Caspase-1/Galectin-3 Pathway on Atrial Re-

- modeling in Diabetic Rabbits // J Cardiovasc Transl Res. 2020;13(5):731–740. Doi: 10.1007/s12265-020-09965-8.
15. Wallentin L., Hijazi Z., Andersson U. et al; ARISTOTLE Investigators. Growth differentiation factor 15, a marker of oxidative stress and inflammation, for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial // Circulation. 2014;130(21):1847–1858. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011204.
16. Mahajan R., Lau D. H., Brooks A. G. et al. Electrophysiological, Electroanatomical, and Structural Remodeling of the Atria as Consequences of Sustained Obesity // J Am Coll Cardiol. 2015;66(1):1–11. Doi: 10.1016/j.jacc.2015.04.058.
17. Xiao Q. A., He Q., Zeng J. et al. GDF-15, a future therapeutic target of glucolipid metabolic disorders and cardiovascular disease // Biomed Pharmacother. 2022;(146):112582. Doi: 10.1016/j.bioph.2021.112582.
18. Faria A., Persaud S. J. Cardiac oxidative stress in diabetes: Mechanisms and therapeutic potential // Pharmacol Ther. 2017;(172):50–62. Doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.11.013.
19. Serban R. C., Scridon A. Data Linking Diabetes Mellitus and Atrial Fibrillation—How Strong Is the Evidence? From Epidemiology and Pathophysiology to Therapeutic Implications // Can J Cardiol. 2018;34(11):1492–1502. Doi: 10.1016/j.cjca.2018.08.018.
20. Vyas V., Hunter R. J., Longhi M. P. et al. Inflammation and adiposity: new frontiers in atrial fibrillation // Europace. 2020;22(11):1609–1618. Doi: 10.1093/europace/euaa214.
21. Li Y., Liu B., Li Y. et al. Epicardial fat tissue in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis // Cardiovasc Diabetol. 2019;18(1):3. Doi: 10.1186/s12933-019-0807-3.

Информация об авторах

Ионин Валерий Александрович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, старший научный сотрудник, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7293-1144; **Барашкова Елизавета Ивановна**, клинический ординатор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-7888-4374; **Ananyin Andrey Mихайлович**, студент VI курса Лечебного факультета, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6082-0751; **Павлова Виктория Александровна**, клинический ординатор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8479-0331; **Заславская Екатерина Леонидовна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-1209-7765; **Баранова Елена Ивановна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8788-0076.

Information about authors

Ionin Valeriy A., Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics with Clinic named after acad. G. F. Lang, Senior Research Fellow, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7293-1144; **Barashkova Elizaveta I.**, Clinic Resident, of the Department of Faculty Therapy with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics with Clinic named after acad. G. F. Lang, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-7888-4374; **Ananyin Andrey M.**, 6th year Student of the Faculty of Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6082-0751; **Pavlova Viktoriya A.**, Clinic Resident of the Department of Faculty Therapy with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics with Clinic named after acad. G. F. Lang, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8479-0331; **Zaslavskaya Ekaterina L.**, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Faculty Therapy with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics with Clinic named after acad. G. F. Lang, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-1209-7765; **Baranova Elena I.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Therapy with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics with Clinic named after acad. G. F. Lang, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8788-0076.



Оригинальные работы / Original papers

© CC ① Коллектив авторов, 2022
УДК 616.591-002.157-053.1 : 611.018.74
DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-101-105

В. И. Корнев^{1, 2*}, О. Н. Старцева¹, А. С. Плешков^{1, 2}, М. В. Никифоров^{1, 2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А. М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

² Благотворительный фонд «БЭЛА. Дети-Бабочки», Москва, Россия

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ВРОЖДЕННОГО БУЛЛЕЗНОГО ЭПИДЕРМОЛИЗА

Поступила в редакцию 12.02.2022 г.; принята к печати 18.07.2022 г.

Резюме

Введение. Эндотелиальная система — важный компонент сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, способная активно реагировать на механические и воспалительные агенты. Пациенты с врожденным буллезным эпидермолизом подвержены механическому повреждению кожных покровов и развитию хронического воспалительного синдрома с высокой вероятностью развития дисфункции эндотелия.

Цель исследования — оценить состояние эндотелиальной системы и выявить зависимость дисфункции эндотелия от формы буллезного эпидермолиза.

Методы и материалы. В исследовании использовали венозную кровь 57 пациентов (27 мужчин и 30 женщин) с врожденным буллезным эпидермолизом. У пациентов с простой и дистрофической формами буллезного эпидермолиза определяли количество тромбоцитов, Р-селектин, фибриноген, альбумин, С-реактивный белок, концентрацию антигена фактора Виллебранда и активность фактора VIII.

Результаты. Представлены сравнительные результаты дисфункции эндотелия в зависимости от формы буллезного эпидермолиза и определена зависимость дисфункции эндотелия от концентрации альбумина, С-реактивного белка и количества тромбоцитов.

Заключение. У пациентов с дистрофической формой буллезного эпидермолиза дисфункция эндотелия сопровождается повышением экспрессии Р-селектина, активности фактора VIII и концентрации антигена фактора Виллебранда. Хроническое воспаление и нарушение нутритивного статуса со снижением альбумина способствуют развитию дисфункции эндотелия.

Ключевые слова: буллезный эпидермолиз, эндотелий, дисфункция эндотелия, дистрофический буллезный эпидермолиз, фактор Виллебранда, фактор VIII, Р-селектин

Для цитирования: Корнев В. И., Старцева О. Н., Плешков А. С., Никифоров М. В. Дисфункция эндотелия у пациентов с различными формами врожденного буллезного эпидермолиза. Учёные записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2022;29(3):101 – 105. DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-101-105.

* Автор для связи: Вячеслав Иванович Корнев, ФГБУ ВЦЭРМ им. А. М. Никифорова МЧС России, 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 4/2. E-mail: v.i.kornev@mail.ru.

**Vyacheslav I. Kornev^{1, 2*}, Olga N. Startseva¹, Aleksandr S. Pleshkov^{1, 2},
Mikhail V. Nikiforov^{1, 2}**

¹ A.M. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Saint Petersburg, Russia

² Charitable Foundation «BELA. Children-Butterflies», Moscow, Russia

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH VARIOUS FORMS OF CONGENITAL EPIDERMOLYSIS BULLOSA

Received 12.02.2022; accepted 18.07.2022

Summary

Introduction. The endothelial system is an important component of vascular-platelet hemostasis, capable of actively responding to mechanical and inflammatory agents. Patients with congenital epidermolysis bullosa are prone to mechanical damage to the skin and the development of a chronic inflammatory syndrome with a high probability of endothelial dysfunction.

The study **objective** was to assess the state of the endothelial system and to reveal the dependence of endothelial dysfunction on the form of epidermolysis bullosa.

Methods and materials. The study used venous blood of 57 patients (27 men and 30 women) with congenital epidermolysis bullosa. In patients with simple and dystrophic forms of epidermolysis bullosa, the platelet count, P-selectin, fibrinogen, albumin, C-reactive protein, von Willebrand factor antigen concentration, and factor VIII activity were determined.

Results. Comparative results of endothelial dysfunction depending on the form of epidermolysis bullosa were represented and endothelial dysfunction's dependence on the concentration of albumin, C-reactive protein, and platelet count was determined.

Conclusions. In patients with a dystrophic form of epidermolysis bullosa, endothelial dysfunction is accompanied by an increase in the expression of P-selectin, factor VIII activity, and the concentration of von Willebrand factor antigen. Chronic inflammation and impaired nutritional status with a decrease in albumin contribute to the development of endothelial dysfunction.

Keywords: epidermolysis bullosa, endothelium, endothelial dysfunction, dystrophic epidermolysis bullosa, von Willebrand factor, factor VIII, P-selectin

For citation: Kornev V. I., Startseva O. N., Pleshkov A. S., Nikiforov M. V. Endothelial dysfunction in patients with various forms of congenital epidermolysis bullosa. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2022;29(3):101 – 105. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-101-105.

* Corresponding author: Vyacheslav I. Kornev, A.M. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, 4/2, Academica Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia. E-mail: v.i.kornev@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Эндотелиальная система является важным компонентом «первичного» (сосудисто-тромбоцитарного) гемостаза, экспрессирующая продукты с антикоагулянтным и прокоагулянтным действием [1, 2]. Наибольший интерес в этой системе представляет субэндотелий, как структура, в состав которой входят фактор Виллебранда, коллагены различных типов, ламинин, гликозаминогликаны и ряд других биологически активных веществ.

Одним из редких наследственных дерматозов, связанных с мутацией генов, кодирующих структурные белки кожи, является буллезный эпидермолиз (БЭ). БЭ впервые был описан в 1870 г. одним из основоположников австрийской дерматологии F. Небра, а сам термин «наследственный буллезный эпидермолиз» был предложен немецким дерматологом H. Кобнер в 1886 г. [3]. Наиболее тяжелая форма БЭ – дистрофическая, зачастую сопровождающаяся онкологической трансформацией на фоне постоянной механической травмы и хронического воспаления поврежденных кожных покровов [4].

За последние годы пересмотрена классификация форм врожденного БЭ, описаны молекулярные механизмы развития болезни, разработаны методы молекулярно-генетической диагностики данного заболевания, осуществляются попытки разработки новых методов лечения. Однако совсем не уделено внимание изучению эндотелиальной функции при данном заболевании, что и послужило поводом к проведению данного исследования.

Цель исследования – оценить состояние эндотелиальной системы и выявить зависимость дисфункции эндотелия от формы буллезного эпидермолиза.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

В исследование включены 57 пациентов – 27 (47 %) мужчин и 30 (53 %) женщин с врожденным буллезным эпидермолизом, проходивших лечение в Центре буллезного эпидермолиза при ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова» МЧС России (Санкт-Петербург) в 2017 – 2021 гг. при непосредственной курации пациентов благотворительным фондом «БЭЛА. Дети-Бабочки». Возраст пациентов составил

от 18 до 62 лет с медианой 28 лет (28 [22; 36]). В зависимости от клинической формы БЭ на основании Международных рекомендаций 2014 г. [5] пациенты были распределены на три группы: первая группа, n = 8 (14 %) – пациенты с простой формой БЭ; вторая группа, n = 9 (16 %) – пациенты с доминантным дистрофическим БЭ; третья группа, n = 40 (70 %) – пациенты с рецессивным дистрофическим БЭ.

Основными биомаркерами эндотелиальной дисфункции являются фактор Виллебранда, фактора VIII, Р-селектин, ингибитор активатора плазмино-гена, гомоцистеин и др. [2, 6, 7].

Материалом для исследования служила венозная кровь пациентов, забранная со строгим соблюдением правил преаналитического этапа [8]. Лабораторную оценку концентрации антигена фактора Виллебранда (vWF), активности фактора VIII, концентрации фибриногена проводили на автоматическом анализаторе ACL TOP 500 (*Instrumentation Laboratory Company*, Италия). Определение уровня С-реактивного белка (СРБ) и альбумина проводили на биохимическом анализаторе UniCel DxI 800 (*Beckman Coulter*, США).

Для определения относительного количества активированных тромбоцитов CD41+, экспрессирующих Р-селектин (CD62P), являющегося маркером мембран альфа-гранул, использовали цельную кровь с изучением методом проточной цитометрии (CYTOMICS FC 500, *Beckman Coulter*, США). Количество тромбоцитов определяли на гематологическом анализаторе Coulter® UniCel DxH 800 (*Beckman Coulter*, США).

Полученные результаты статистически обработаны с помощью программного пакета «Statistica 10» (*StatSoft Inc.*, США). Степень соответствия закона распределения данных нормальному распределению оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Сравнение количественных параметров в исследуемых группах осуществляли с использованием критериев Манна – Уитни. Числовые значения представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей (Me [Q25; Q75]). Корреляции между показателями определяли с использованием критерия Спирмена. Различия считались достоверными при уровне p < 0,05.

Таблица 1

Характеристика обследованных пациентов

Table 1

Characteristic of examined patients

Показатель	1-я группа (n=8)	2-я группа (n=9)	3-я группа (n=40)
Возраст, годы Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	37 [24; 39,5]*	30 [25; 38]	27 [20,5; 32]
Пол, ж/м, n	5/3	3/6	22/18
ИМТ, кг/м ² Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	22,4 [19,5; 26,3]**	23,4 [21,9; 24,3] [#]	15 [4,3; 16,9]

* – p<0,05; ** – p<0,01 – различия статистически значимы между 1-й и 3-й группами; [#] – p<0,01 – различия статистически значимы между 2-й и 3-й группами.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты с простой формой статистически значимо были старше пациентов с дистрофической рецессивной формой БЭ (p<0,05) (табл. 1). Аналогичная тенденция отмечена нами и при оценке индекса массы тела (ИМТ) в исследуемых группах пациентов. ИМТ оказался выше в группе пациентов с простым БЭ, в сравнении с рецессивной формой дистрофического БЭ (p<0,01), и статистически ниже у пациентов с рецессивной формой дистрофического БЭ, в сравнении с доминантной формой (p<0,01). Данные факты являются результатом более благоприятного клинического течения заболевания с увеличением продолжительности жизни и снижением поражения органов и систем, влияющих на нутритивный статус пациентов с простыми формами БЭ.

Значение биомаркеров эндотелиальной дисфункции, как и белков острой фазы (СРБ, фибриноген), а также экспрессии Р-селектина у пациентов с простой формой БЭ находились в пределах референтных значений (табл. 2).

Несколько иная картина лабораторных изменений у пациентов с дистрофической формой БЭ. Так, у пациентов 2-й и 3-й групп на фоне статистически значимого повышения уровня СРБ отмечалось нарастание уровня тромбоцитов. Умеренно выраженный реактивный тромбоцитоз без признаков поражения гемопоэтических стволовых клеток достоверно выше в 3-й группе (p<0,01), в сравнении с количеством тромбоцитов у пациентов 1-й группы.

Из показателей, характеризующих эндотелиальную дисфункцию, в группах с дистрофическими формами БЭ следует отметить статистически значимое повышение во 2-й группе (p<0,05) и 3-й группе (p<0,01) активности фактора VIII, в сравнении с активностью данного параметра в 1-й группе. При этом следует отметить, что достоверных различий в активности фактора VIII между рецессивным и доминантным дистрофическим БЭ нами обнаружено не было. Концентрация антигена vWF в 1-й группе не выходила за границы референтных значений, в отличие от 2-й и 3-й групп, где активность одного из важных плазменных гликопротеинов участвующе-

го в адгезии тромбоцитов к коллагену, повышенена до 165 и 187 % соответственно (p<0,01).

Учитывая, что секреция vWF происходит преимущественно двумя путями – из эндотелия и из α-гранул тромбоцитов при их активации, нами был проведен анализ методом проточной цитометрии одного из важных маркеров активации тромбоцитов – CD-64 (Р-селектина). Исследование не выявило активации тромбоцитов ни в одной из обследуемых групп. Медиана параметра Р-селектина не выходила за пределы референтных значений. Однако у пациентов с рецессивной формой заболевания экспрессия Р-селектина была достоверно выше, чем у пациентов с простой формой (p<0,05).

При проведении корреляционного анализа у пациентов с дистрофической формой БЭ выявлены статистически значимые слабые прямые корреляционные зависимости между уровнем СРБ и концентрацией фибриногена ($r = 0,354$; $p < 0,05$), концентрацией антигена vWF и концентрацией фибриногена ($r = 0,349$; $p < 0,05$), обратная корреляция между количеством тромбоцитов и уровнем альбумина ($r = -0,359$; $p < 0,05$). Умеренные прямые корреляционные зависимости обнаружены между количеством тромбоцитов и концентрацией фибриногена ($r = 0,453$; $p < 0,05$), количеством тромбоцитов и ИМТ ($r = -0,462$; $p < 0,05$) и между уровнем СРБ и альбумина ($r = -0,564$; $p < 0,05$).

Проведенное исследование выявило наличие лабораторных признаков дисфункции эндотелия у пациентов с различными формами БЭ. Более высокий уровень экспрессии Р-селектина активированными тромбоцитами, повышение концентрации антигена vWF и фактора VIII у пациентов с дистрофическими формами БЭ обусловлен наличием системного воспаления, проявляющегося повышением уровня острофазовых белков и развитием реактивного тромбоцитоза. Следует отметить, что воспалительный синдром у пациентов с дистрофическим БЭ клинически связан с наличием обширных участков повреждения кожных покровов, с неспецифическим иммунным ответом и повышением синтеза в печени СРБ и фибриногена. Эти данные подтверждены корреляционным анализом, который показал статистически значимую прямую зависимость между концентрацией

Таблица 2

Результаты лабораторных тестов у пациентов с БЭ (Ме [Q₂₅; Q₇₅])

Table 2

Laboratory test results in epidermolysis bullosa patients (Ме [Q₂₅; Q₇₅])

Показатель	1-я группа (n=8)	2-я группа (n=9)	3-я группа (n=40)
СРБ (<6,0 мг/л)	1,3 [0,95; 7,5] ^{# **}	42 [26; 61,8]	50 [19,8; 81]
Тромбоциты (150 – 400·10 ⁹ /л)	259 [226,5; 312,5] ^{**}	359 [326; 438]	407 [342; 485]
Фактор vWF (61 – 158 %)	125 [117,5; 132,5] ^{# # **}	165 [148,5; 170,5]	187 [165; 209]
Фактор VIII (50 – 150 %)	135,5 [114,5; 144] ^{# **}	173 [158,5; 192]	191 [178; 221]
Фибриноген (1,6 – 4,6 г/л)	2,8 [2,55; 2,95] ^{**}	3,95 [3,25; 4,4]	4,5 [3,9; 5,5]
P-селектин (1 – 4 %)	1 [1; 1,1] [*]	1,15 [1,05; 1,25]	1,2 [1,05; 1,6]
Альбумин (35 – 50 г/л)	41,3 [36,4; 42,15] ^{# # **}	31[29,8; 33]	29,8 [24; 34,2]

* – p<0,05; ** – p<0,01 – различия статистически значимы между 1-й и 3-й группами; # – p<0,05; ## – p<0,01 – различия статистически значимы между 1-й и 2-й группами.

фибриногена и уровнем СРБ, концентрацией антитела vWF и количеством тромбоцитов.

Вместе с тем на фоне отсутствия повышения P-селектина выше референтных значений в исследуемой когорте у всех пациентов с дистрофической формой БЭ отмечено повышение активности фактора VIII и концентрации антигена vWF, являющегося, по нашему мнению, не результатом работы секреторных гранул тромбоцитов (α -гранул), а следствием дисфункции эндотелия. Кроме того, с повышением концентрации антигена vWF повышается активность фактора VIII, который также влияет на функцию эндотелиоцитов [9, 10]. Известно, что даже при отсутствии механического повреждения эндотелия повышение концентрации антигена vWF и циркулирующих в кровотоке тромбоцитов на фоне воспаления способно приводить к нарушениям в эндотелиальной системе [11].

Отрицательная корреляционная зависимость, полученная между концентрацией альбумина и уровнем СРБ, количеством тромбоцитов, а также между количеством тромбоцитов и ИМТ, свидетельствует о важном вкладе нутритивного статуса пациентов с БЭ в развитие воспалительного синдрома с дисфункцией эндотелия.

ВЫВОДЫ

1. Состояние активности эндотелиальной системы зависит от формы БЭ. Наиболее выраженные изменения выявлены у пациентов с дистрофической формой БЭ. Лабораторная диагностика дисфункции эндотелия у пациентов с БЭ крайне необходима для устранения причин ее развития и раннего начала патогенетической терапии.

2. Выявленные корреляционные связи между параметрами подтверждают влияние воспаления на стимуляцию эндотелиоцитов и на выброс в кровоток факторов с прокоагулянтным действием (фактор VIII, vWF).

3. Хроническое воспаление и нарушение нутритивного статуса со снижением альбумина способствуют развитию дисфункции эндотелия.

4. Для подтверждения значимости биомаркеров дисфункции эндотелия у пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом необходимы более масштабные исследования с определением молекулярно-генетических аспектов биохимических процессов, влияющих на формирование дисфункции эндотелия, а также включением в исследование пациентов с пограничной формой и синдромом Киндлер.

Благодарности

Авторы выражают благодарность руководителю отдела лабораторной диагностики ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова» МЧС России профессору Н. Н. Зыбиной за организационную и информационную поддержку при проведении настоящего исследования.

Acknowledgements

The authors express their gratitude to Professor N. N. Zybinina, Head of the Laboratory Diagnostics Department of A. M. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, for organizational and informational support during this research.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдаены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed

consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дорофченко Н. Н. Роль сосудистого эндотелия в организме и универсальные механизмы изменения его активности (обзор литературы) // Бюлл. физиологии и патологии дыхания. – 2018. – № 68. – С. 107–116. Doi: 10.12737/article_5b1a0351210298.18315210.
2. Эндотелиальная функция в норме и при патологии / Н. А. Пизов, А. В. Пизов, О. А. Скачкова, Н. В. Пизова // Мед. совет. – 2019. – № 6. – С. 154–159. Doi: 10.21518/2079-701X-2019-6-154-159.
3. Альбанова В. И., Гольченко В. А. Наследственный буллезный эпидермолиз: современные представления об этиологии и патогенезе // Рос. журн. кож. и венер. болезней. – 2013. – Т. 16, № 2. – С. 15. Doi: 10.17816/dv36748.
4. Зиновьев Г. В., Дроздовская Д. А., Анохина Е. М. и др. Опыт лечения плоскоклеточного рака кожи у пациентов с дистрофической формой буллезного эпидермолиза // Эффектив. фармакотерапия. – 2021. – Т. 17, № 11. – С. 38–43. Doi: 10.33978/2307-3586-2021-17-11-38-43.
5. Fine J. D., Bruckner-Tuderman L., Eady R. A. et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification // J. Am. Acad. Dermatol. – 2014. – Vol. 70, № 6. – Р. 1103–1126. Doi: 10.1016/j.jaad.2014.01.903.
6. Мельникова Ю. С., Макарова Т. П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней // Казан. мед. журн. – 2015. – Т. 96, № 4. – С. 6–665. Doi: 10.17750/KMJ2015-659.
7. Шабров А. В., Апресян А. Г., Добкес А. Л. и др. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 6. – С. 733–742. Doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-733-742.
8. Simundic A. M., Bölenius K., Cadamuro J. et al. Joint EFLM-COLABIOCLI Recommendation for venous blood sampling // Clin. Chem. Lab. Med. – 2018. – Vol. 56, № 12. – Р. 2015–2038. Doi: 10.1515/cclm-2018-0602.
9. Корнев В. И., Калинина Н. М., Старцева О. Н. Влияние мини-инвазивного искусственного кровообращения на показатели эндотелиальной дисфункции у кардиохирургических больных // Казан. мед. журн. – 2020. – Т. 101, № 2. – С. 279–283. Doi: 10.17816/KMJ2020-279.
10. Чернова Е. В. Фактор Виллебранда // Вестн. Северо-Запад. гос. мед. ун-та им. И. И. Мечникова. – 2018. – Т. 10, № 4. – С. 73–80. Doi: 10.17816/mechnikov201810473-80.
11. Rajendran P., Rengarajan T., Thangavel J. et al. The vascular endothelium and human diseases // Int. J. Biol. Sci. – 2013. – Vol. 9, № 10. – Р. 1057–1069. Doi: 10.7150/ijbs.7502.

Информация об авторах

Корнев Вячеслав Иванович, кандидат медицинских наук, зав. отделением анестезиологии-реанимации № 1, Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова МЧС России (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-5352-6466; **Старцева Ольга Николаевна**, кандидат биологических наук, биолог лаборатории клинической химии отдела лабораторной диагностики, Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова МЧС России (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3524-3603; **Плещков Александр Сергеевич**, врач-хирург ожогового отделения, Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова МЧС России (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3997-3005; **Никифоров Михаил Владиславович**, врач-терапевт отдела медицинской реабилитации, Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова МЧС России (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-8939-0755.

Information about authors

Kornev Vyacheslav I., Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Reanimatology № 1, A.M. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-5352-6466; **Startseva Olga N.**, Cand. of Sci. (Biol.), Biologist of the Clinical Chemistry Laboratory of Laboratory Diagnostic Department, A.M. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-3524-3603; **Pleshkov Aleksandr S.**, Surgeon of Burn Department A.M. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-3997-3005; **Nikiforov Mikhail V.**, General Practitioner of the Department of Medical Rehabilitation, A. M. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-8939-0755.

REFERENCES

1. Dorofienko N. N. The role of vasculare endothelium in the organism and the universal mechanisms of changing its activity (review) // Bulletin Physiology and Pathology of Respiration. 2018;(68):107–116. (In Russ.). Doi: 10.12737/article_5b1a0351210298.18315210.
2. Pizov N. A., Pizov A. V., Skachkova O. A., Pizova N. V. Endothelial function in normal and pathological conditions // Meditsinsky Sovet. 2019;(6):154–159. (In Russ.). Doi: 10.21518/2079-701X-2019-6-154-159.
3. Albanova V. I., Golchenko V. A. Hereditary bullous epidermolysis. Modern concepts of etiology and pathogenesis // Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2013; 16(2):15. (In Russ.). Doi: 10.17816/dv36748.
4. Zinovyev G. V., Drozdovskaya D. A., Anokhina Ye. M. et al. Squamous Cell Skin Cancer Treatment Experience in Patients with Dystrophic Form of Epidermolysis Bullosa // Effective Pharmacotherapy. 2021;17(11):38–43. (In Russ.). Doi: 10.33978/2307-3586-2021-17-11-38-43.
5. Fine J. D., Bruckner-Tuderman L., Eady R. A. et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification // J Am Acad Dermatol. 2014;70(6):1103–1126. Doi: 10.1016/j.jaad.2014.01.903.
6. Mel'nikova Y. S., Makarova T. P. Endothelial dysfunction as the key link of chronic diseases pathogenesis // Kazan medical journal. 2015;96(4):659–665. (In Russ.). Doi: 10.17750/KMJ2015-659.
7. Shabrov A. V., Apresyan A. G., Dobkes A. L., Ermolov S. Y., Ermolova T. V., Manasyan S. G., Serdyukov S. V. Modern methods of evaluation of endothelial dysfunction and possibilities of their application in practical medicine // Rational pharmacotherapy in cardiology [Racional'naja farmakoterapija v kardiologii]. 2016;12(6):733–742. (In Russ.). Doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-733-742.
8. Simundic A. M., Bölenius K., Cadamuro J. et al. Joint EFLM-COLABIOCLI Recommendation for venous blood sampling // Clin. Chem. Lab. Med. 2018;56(12):2015–2038. Doi: 10.1515/cclm-2018-0602.
9. Kornev V. I., Kalinina N. M., Startseva O. N. Effect of minimally invasive extracorporeal circulation on endothelial dysfunction in cardiac surgery patients // Kazan medical journal. 2020;101(2):279–283. (In Russ.). Doi: 10.17816/KMJ2020-279.
10. Chernova E. V. Von Willebrand factor // Herald of North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov. 2018;10(4):73–80. (In Russ.). Doi: 10.17816/mechnikov201810473-80.
11. Rajendran P., Rengarajan T., Thangavel J. et al. The vascular endothelium and human diseases // Int J Biol Sci. 2013;9(10):1057–1069. Doi: 10.7150/ijbs.7502.



Оригинальные работы / Original papers

© СС ① Коллектив авторов, 2022
УДК [616.136-007.64 + 007.271]-055
DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-106-117

А. В. Байкова*, А. Я. Бедров, А. А. Моисеев, В. В. Байков

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СТЕНКИ БРЮШНОЙ АОРТЫ У БОЛЬНЫХ С АНЕВРИЗМАТИЧЕСКИМ И ОККЛЮЗИОННО-СТЕНОТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ АОРТО-ПОДВЗДОШНОГО СЕГМЕНТА

Поступила в редакцию 02.07.2022 г.; принята к печати 18.07.2022 г.

Резюме

Введение. У женщин описываются анатомические особенности аневризмы инфаренального сегмента аорты, отмечается более тяжелое течение аневризматического и окклюзионно-стенотического поражения аорто-подвздошного сегмента. Гендерные особенности морфологических изменений стенки аорты изучены недостаточно.

Цель – изучить гендерные особенности структурных изменений стенки брюшной аорты у больных с аневризмой и окклюзионно-стенотическим поражением аорто-подвздошного сегмента.

Методы и материалы. Изучены 96 биоптатов стенки брюшной аорты 71 пациента с поражением аорто-подвздошного сегмента (23 женщины, 48 мужчин). Анализировали ряд морфологических характеристик и экспрессию матриксной металлопротеиназы 9 (ММР-9). Полученные данные обрабатывали статистически.

Результаты. Клеточный инфильтрат в адвенции и склероз в меди более выражены при аневризматическом, чем при окклюзионно-стенотическом поражении, различия в степени фиброза зарегистрированы только у мужчин. Вне зависимости от пола пациентов клеточная инфильтрация в адвенции более выражена в области аневризматического мешка, чем в области шейки аневризмы, другие изменения стенки аорты в зоне шейки и тела аневризмы носят однотипный характер. В шейке аневризмы экспрессия ММР-9 в адвенции у женщин выше, чем у мужчин. Экспрессия ММР-9 в меди и адвенции у мужчин выше при аневризматическом, чем при окклюзионно-стенотическом поражении. У мужчин с аневризмой, в отличие от женщин, практически все показатели глубины перестройки стенки аорты и экспрессии ММР-9 коррелируют друг с другом.

Заключение. Гендерные особенности морфологических изменений стенки аорты и степени их сопряженности могут обуславливать различия в анатомии и течении аневризматического и окклюзионно-стенотического поражения аорто-подвздошного сегмента у больных разного пола.

Ключевые слова: брюшная аорта, подвздошные артерии, аневризма, атеросклероз, гендерные различия, женщины, морфология

Для цитирования: Байкова А. В., Бедров А. Я., Моисеев А. А., Байков В. В. Гендерные особенности морфологических изменений стенки брюшной аорты у больных с аневризматическим и окклюзионно-стенотическим поражением аорто-подвздошного сегмента. Учёные записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2022;29(3):106 – 117. DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-106-117.

*Автор для связи: Анна Вадимовна Байкова, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: baikova93@mail.ru.

Anna V. Baykova*, Aleksandr Ya., Bedrov, Aleksei A. Moiseev, Vadim V. Baykov

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

GENDER BASED DIFFERENCES IN HISTOPATHOLOGY OF ABDOMINAL AORTA IN PATIENTS WITH ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM AND AORTOILIAC OCCLUSIVE DISEASE

Received 02.07.2022; accepted 18.07.2022

Summary

Relevance. Evidence exists that infrarenal aortic aneurisms and aortoiliac occlusive disease in women are different than in men in terms of anatomical features and more severe clinical course. Gender differences in histopathology of abdominal aorta are not fully studied.

The **objective** was to study gender based differences in histopathology of abdominal aorta in patients with aortic aneurisms and aortoiliac occlusive disease.

Methods and materials. The study included 96 biopsy specimens from 71 patients with aorto-iliac lesions (23 women and 48 men). A number of morphological characteristics and expression of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) were analyzed. The data obtained were processed statistically.

Results. Adventitial infiltrate and medial sclerosis are more intense in the aneurysm than in occlusive-stenotic lesions, differences in the grade of fibrosis were proven only in men. Regardless of the patients' gender, adventitial infiltration is denser in the aneurysmal body than in the neck; other changes in the anatomic parts of the aneurysm are similar. MMP-9 expression in the adventitia in the aneurysmal neck is higher in women, than in men. MMP-9 expression in the media and adventitia is higher in men with aneurysm, then with occlusive or stenotic lesion. Almost all indices of the aortic wall remodeling and MMP-9 expression correlate with each other in men with the aneurysm, in contrast to women.

Conclusion. Gender based features in histopathology of abdominal aorta and the degree of their correlation may determine differences in the anatomy and course of abdominal aortic aneurysm and aortoiliac occlusive disease in women and men.

Keywords: abdominal aorta, iliac arteries, aneurysm, atherosclerosis, gender differences, women, histopathology

For citation: Baykova A. V., Bedrov A. Ya., Moiseev A. A., Baykov V. V. Gender based differences in histopathology of abdominal aorta in patients with abdominal aortic aneurysm and aortoiliac occlusive disease. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2022;29(3):106–117. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-106-117.

* Corresponding author: Anna V. Baykova, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: baikova93@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти у лиц обоего пола [1, 2]. Инфраrenalный сегмент аорты (ИСА) и подвздошные артерии наиболее часто подвержены аневризматическому (АнП) или окклюзионно-стенотическому поражению (ОсП) вследствие атеросклеротического процесса [2, 3].

Хотя аневризма ИСА встречается у женщин в 4–8 раз реже, чем у мужчин [4, 5], риск разрыва аневризмы у женщин в 3–4 раза выше, а средний диаметр на момент разрыва меньше [6, 7]. У больных женского пола многие авторы отмечают более тяжелое течение послеоперационного периода после вмешательства на аорто-подвздошном сегменте (АПС) [5, 8, 9], а также анатомические особенности аневризмы ИСА, что ограничивает возможность применения эндоваскулярного лечения [10, 11]. Одной из причин таких различий могут быть особенности структурных изменений стенки аорты у больных разного пола, однако литературные данные о гендерных различиях морфологических изменений и выраженности воспалительных процессов в стенке аорты и атеросклеротических бляшках скучны и противоречивы [12–14].

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Исследование выполнено на материале 96 биоптатов брюшной аорты 71 пациента (23 женщины, 48 мужчин), оперированных в отделении сосудистой хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ им. И. П. Павлова с 2018 по 2021 г. У пациентов с ОсП АПС материал был получен из области аортотомического окна для формирования проксимального анастомоза, у пациентов с АнП АПС – из области шейки аневризмы и аневризматического мешка после резекции его передней стенки. Полученные образцы немедленно помещали в 10 %-й забуференный раствор формалина на 24–48 ч. Гистологическую обработку, приготовление срезов и окрашивание гематоксилином и эозином проводили по стандартным протоколам

на приборах производства *Leica* и *Thermo Fisher Scientific* (Германия). Окраску по ван Гизону с докраской на эластику по Вейгерту выполняли в ручном режиме. Микроскопическое исследование проводили на световом микроскопе *Zeiss Axio Imager A2* (Германия).

Для оценки структурных изменений стенки аорты была сформулирована шкала градаций для каждого признака (табл. 1).

За основу принятые аналогичные шкалы, использованные рядом авторов [15]. У части больных структурные изменения стенки аорты характеризовались выраженной неравномерностью, их оценивали по наиболее глубоким изменениям. Эластические мембранны и слои гладкомышечных клеток подсчитывали в пересечениях с воображаемыми отрезками, расположенными радиально (в срезе – перпендикулярно стенке), таких подсчетов проводили пять для каждого препарата с вычислением среднего. Степень фиброза, деформации мембран и интенсивность инфильтрации оценивали полу количественно.

Микрофотографии репрезентативных наблюдений пациентов с ОсП и АнП АПС приведены на рис. 1; 2 соответственно. В описании обозначены баллы в соответствии со шкалой градации структурных изменений стенки аорты, описанной в табл. 1.

После оценки структуры стенки аорты в обзорных окрасках для иммуногистохимического исследования были отобраны 58 образцов: фрагментов шейки аневризмы у женщин – 7, у мужчин – 9; фрагментов стенки аневризматического мешка у женщин – 7, у мужчин – 11; фрагментов аорты при ОсП у женщин – 9, у мужчин – 15. Отбор проводили случайным образом среди схожих по возрасту групп больных.

Срезы для иммуногистохимических реакций монтировали на предметные стекла с адгезивным покрытием. Постановку иммуногистохимических реакций осуществляли непрямым пероксидазным методом по стандартной методике с помощью

Таблица 1

Шкала градаций структурных изменений стенки аорты

Table 1

The gradation scale of structural changes in the aortic wall

Баллы	Описание градаций
<i>Интенсивность клеточной инфильтрации в адвентиции</i>	
0	Нет инфильтрата
1	Немногочисленные рыхло расположенные клетки
2	Немногочисленные небольшие рыхлые скопления/одно плотное скопление
3	Многочисленные рыхлые скопления/единичные плотные скопления
4	Многочисленные некрупные плотные скопления/рыхлые скопления на всем протяжении
5	Многочисленные крупные очаговые или диффузные скопления
<i>Степень деградации эластических мембран</i>	
0	Сохранено более 50 эластических мембран
1	Сохранено 40 – 50 эластических мембран
2	Сохранено 30 – 40 эластических мембран
3	Сохранено 20 – 30 эластических мембран
4	Сохранено 10 – 20 эластических мембран
5	Сохранено 0 – 10 эластических мембран
<i>Степень утраты клеточного (гладкомышечного) компонента меди</i>	
0	Сохранены все клеточные элементы
1	Утрачены отдельные клетки
2	Сохранено более 30 слоев клеточных элементов
3	Сохранено от 16 до 30 слоев клеточных элементов
4	Сохранено от 6 до 15 слоев клеточных элементов
5	Сохранено 5 и менее слоев клеточных элементов
<i>Изменение формы эластических мембран средней оболочки</i>	
0	100 % – волнообразные
1	70 – 100 % – волнообразные
2	30 – 70 % – волнообразные
3	Менее 30 % – волнообразные
<i>Выраженность фиброза в средней оболочке</i>	
0	Нет фиброза
1	Очаговый
2	Умеренный (менее 50 % площади меди)
3	Выраженный (50 – 75 % площади меди)
4	Резко выраженный (более 75 % площади меди)

автоматического иммуногистостейнера Leica Bond max (Германия). Применили необходимые контроли.

Для количественной оценки экспрессии MMP-9 использовали антитела клона EP1255Y (*Abcam*) в разведении 1:600. Три фрагмента были исключены из анализа в связи с малым количеством материала

в блоках. Препараторы сканировали с помощью автоматического сканирующего микроскопа Aperio ScanScope XT (*Aperio Technologies Inc.*). Для подсчета доли клеток с положительной реакцией (далее – активность MMP-9) использовали программу «QuPath» (v.0.2.0-m8, Великобритания). Окна программы с обзорным изображением препарата

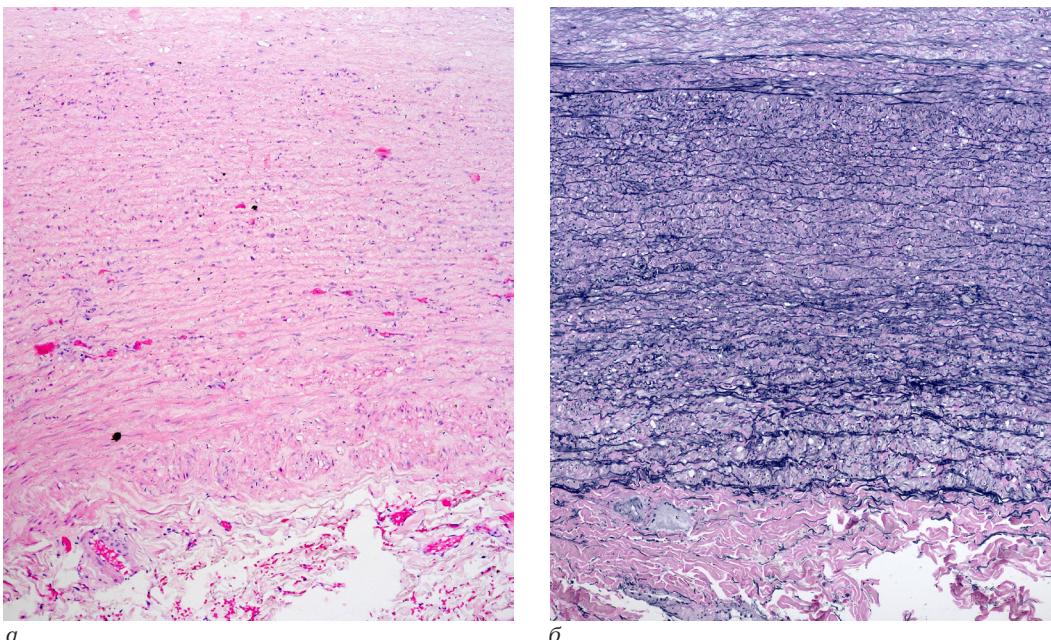


Рис. 1. Микропрепараты стенки аорты из области аортотомического окна у пациента К., 61 года, с ОсП АПС. Окраска гематоксилином и эозином (а), по ван Гизону с докраской на эластику по Вейгерту (б), ув. ×100. В объеме изученного препарата в адVENTиции – немногочисленные рыхло расположенные клетки (1 балл), сохранено 40–50 эластических мембран (1 балл), более 30 слоев гладкомышечных клеток (2 балла), соединительная ткань занимает менее 50 % площа-ди меди (2 балла), более 70 % эластических мембран имеет извитой ход (1 балл)

Fig. 1. Biopsy specimen of the aortic wall from the area of the aortotomy window in patient K., 61 years old, with aortoiliac occlusive disease. Staining with hematoxylin and eosin (a), according to van Gieson with Weigert's elastic staining (б), $\times 100$. In the studied area of adventitia – few loosely located cells (1 point), 40–50 elastic membranes are preserved (1 point), more than 30 layers of smooth muscle cells (2 points), connective tissue occupies less than 50% of the media area (2 points), more than 70% of elastic membranes have a convoluted path (1 point)

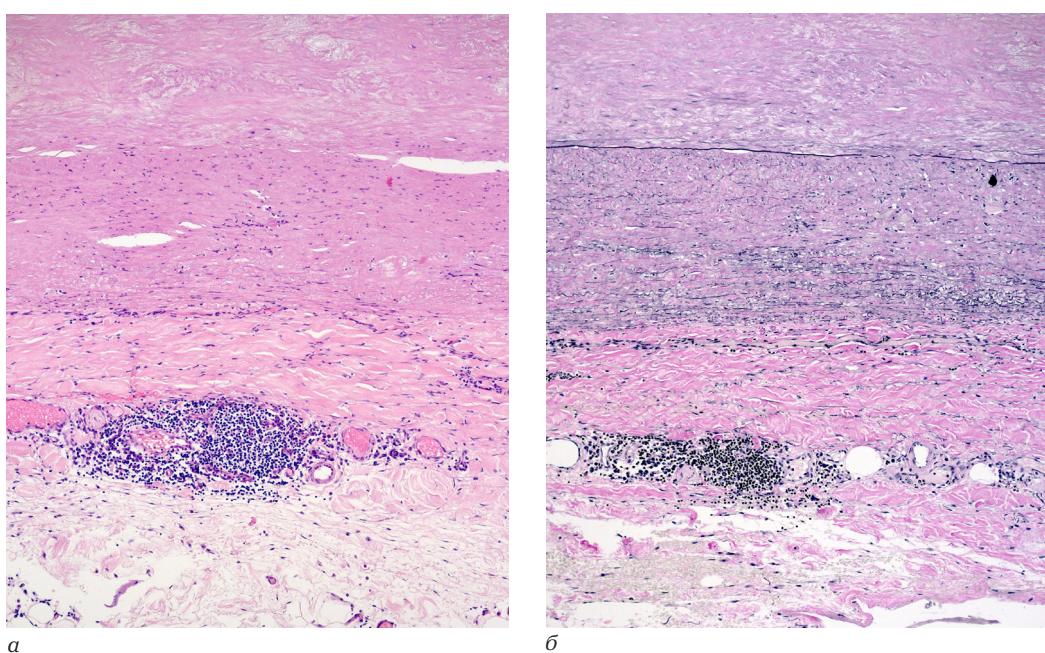


Рис. 2. Микропрепараты стенки аорты из области шейки аневризмы у пациента Е., 72 лет. Окраска гематоксилином и эози-ном (а), по ван Гизону с докраской на эластику по Вейгерту (б), ув. ×100. В объеме изученного препарата имеются многочи-сленные некрупные плотные скопления/рыхлые скопления свободных клеток на всем протяжении адVENTиции (4 балла), со-хранено менее 10 эластических мембран (5 баллов), 6–15 слоев гладкомышечных клеток (4 балла), соединительная ткань занимает более 75 % площа-ди меди (4 балла), менее 30 % эластических мембран имеет извитой ход (3 балла)

Fig. 2. Biopsy specimen of the aortic wall from the aneurysm neck area in patient E., 72 years old. Staining with hematoxylin and eosin (a), according to van Gieson with Weigert's elastic staining (б), $\times 100$. In the studied area, there are numerous small dense clusters/loose clusters of free cells throughout the adventitia (4 points), less than 10 elastic membranes are preserved (5 points), 6–15 layers of smooth muscle cells (4 points), connective tissue occupies more than 75% of the media area (4 points), less than 30% of elastic membranes have a convoluted path (3 points)

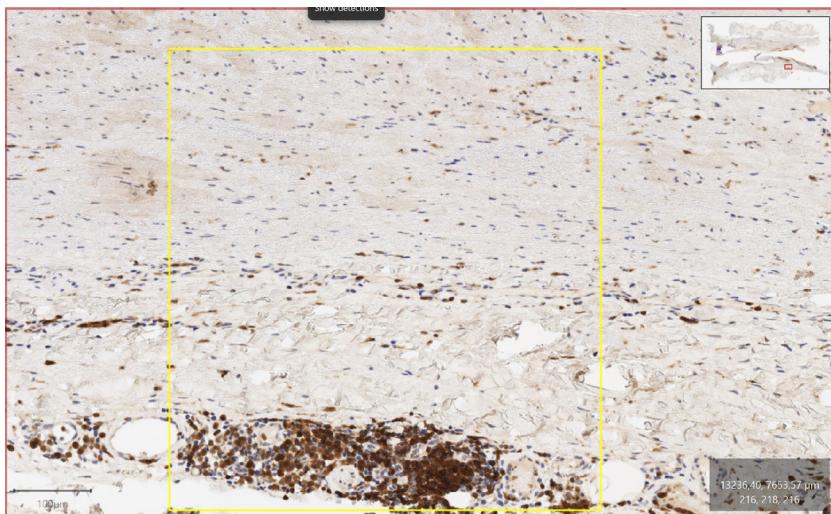


Рис. 3. Экспрессия MMP-9 в клетках адвентиции и меди аорты. Иммуногистохимическая реакция, ув. ×100, клетки с экспрессией MMP-9 окрашены в коричневый цвет. Изображение получено на сканирующем световом микроскопе и открыто в окне программы «QuPath»

Fig. 3. MMP-9 expression in the cells of the adventitia and media of the aorta. Immunohistochemical reaction, $\times 100$, cells with MMP-9 expression are stained brown. The image was obtained on a scanning light microscope and opened in the «QuPath» program window

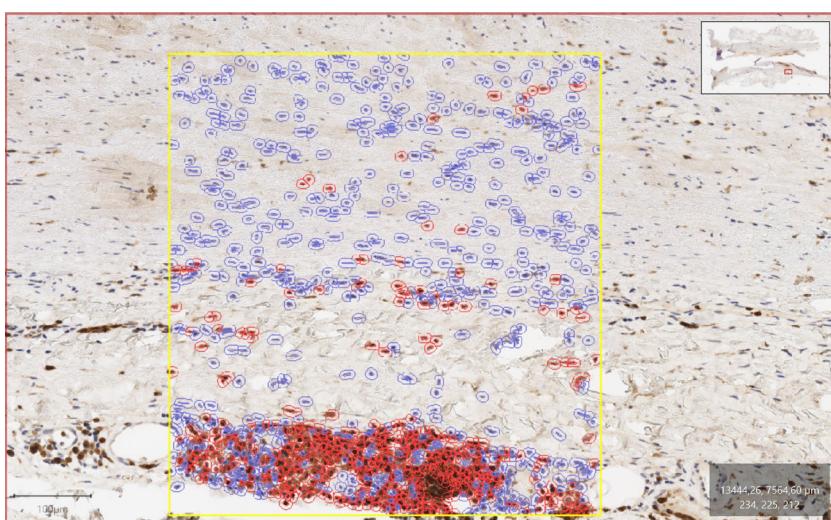


Рис. 4. Экспрессия MMP-9 в клетках адвентиции и меди аорты. Иммуногистохимическая реакция, ув. $\times 100$. Для иллюстрации методики проведена обработка изображения в программе «QuPath» одновременно в адвентииции и в меди. Красным выделены клетки с позитивной реакцией, синим – клетки с негативной реакцией.

Fig. 4. MMP-9 expression in the cells of the adventitia and media of the aorta. Immunohistochemical reaction, $\times 100$. To illustrate the technique, image processing was carried out in the «QuPath» program simultaneously in adventitia and in the media. Cells with a positive reaction are highlighted in red, cells with a negative reaction - in blue.

с иммуногистохимической реакцией на MMP-9 и тем же полем зрения после обработки показаны на рис. 3; 4.

На первом этапе работы с программой были введены необходимые пороги чувствительности. В каждом препарате учитывали долю позитивных клеток в адвентииции – раздельно в диффузном инфильтрате и клеточных скоплениях, а также в

средней оболочке в целом и (отдельно) вне участков клеточной инфильтрации.

Исходя из представлений о системном характере структурной перестройки стенки аорты при ее АиП или ОсП, для выявления особенностей межструктурной сопряженности у лиц разного пола при различном характере поражения АПС применяли корреляционный анализ.

Таблица 2

**Показатели перестройки стенки аорты в области шейки и тела аневризмы АПС
(n указано отдельно для каждого показателя)**

Table 2

**Indicators of the aortic wall remodeling in the neck and body of the aneurysm of the abdominal aortic aneurism
(n is indicated separately for each indicator)**

Показатель	Пол (n)	Шейка		Мешок		P
		Ме	95 % ДИ	Ме	95 % ДИ	
Деградация эластических мембран	Жен. (n=9)	5	4; 5	5	4; 5	0,88
	Муж. (n=15)	4	4; 5	5	4; 5	0,37
Деформация эластических мембран	Жен. (n=7)	3	1; 3	3	2; 3	0,63
	Муж. (n=11)	3	1; 3	3	2; 3	—
Фиброз меди	Жен. (n=10)	3	2; 4	4	3; 4	0,19
	Муж. (n=15)	4	2,3; 4	3	3; 4	0,64
Утрата клеток меди	Жен. (n=10)	4	3,5; 5	4	4; 5	0,44
	Муж. (n=15)	4	4; 5	4	4; 5	0,81
Инфильтрат в адвентии	Жен. (n=9)	3	1,1; 4,9	4	4; 5	0,031
	Муж. (n=15)	3	2; 3,7	4	3,3; 4,7	0,037
Активность MMP-9 в меди (суммарно)	Жен. (n=7)	34,3	10,8; 42,2	49,4	20,2; 59,4	0,22
	Муж. (n=9)	21	7,3; 45,9	33,1	18,9; 37,4	0,73
Активность MMP-9 в меди (вне инфильтратов)	Жен. (n=7)	13,9	2,3; 26	22,1	12,1; 54,9	0,12
	Муж. (n=9)	3,4	0,59; 18,9	14,5	6,3; 24,3	0,73
Активность MMP-9 в адвентии (диффузно)	Жен. (n=7)	63,1	45,5; 82,8	66,2	40,4; 72,7	0,81
	Муж. (n=9)	39,3	23,1; 69,1	53,5	38,9; 66,4	0,36

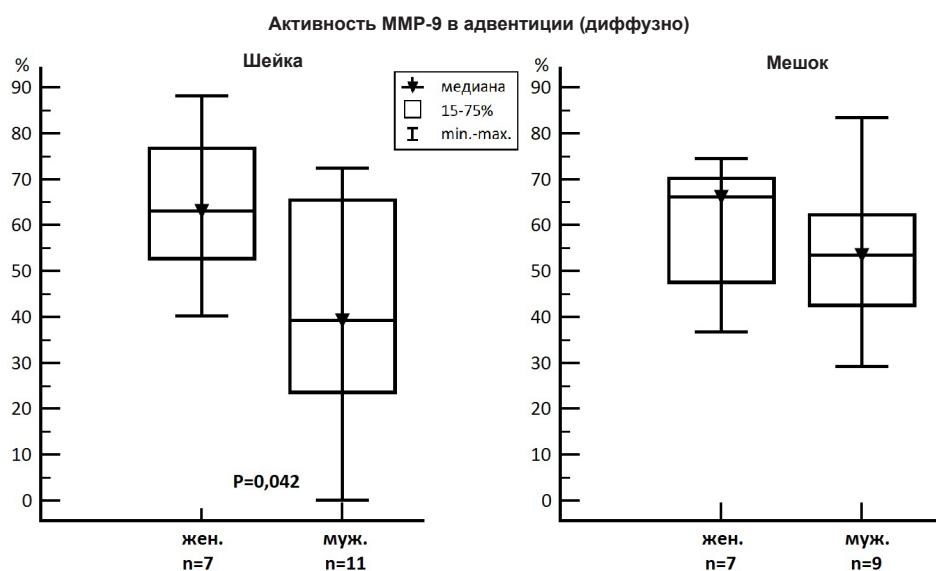


Рис. 5. Доля MMP-9-позитивных клеток в диффузном инфильтрате в адвентии
Fig. 5. The proportion of MMP-9-positive cells in diffuse infiltrate in adventitia

Статистическую обработку полученных данных выполняли при помощи компьютерной программы «MedCalc 18.2» (Бельгия) с использованием методов непараметрической статистики в связи с небольшим количеством анализируемого материала в каждой группе больных. Данные представлены в

виде медианы и 95 %-го доверительного интервала (ДИ), а также минимального и максимального значения, верхнего и нижнего квартиля.

Оценку значимости различий проводили с использованием U-критерия Манна – Уитни (для двух групп) и одностороннего дисперсионного ана-

лиза Краскела – Уоллиса (для четырех групп). Уровень статистической значимости различий принят при $p < 0,05$. При выявлении различий между четырьмя подгруппами критический уровень их значимости рассчитывали по формуле $p = 1 - 0,95^{1/n}$, где n – число производимых сравнений [16]. При количестве сравнений, равном 4, скорректированный уровень $p = 0,0127$.

Анализ различий в структуре стенки аорты в области шейки и тела аневризмы проводили с использованием W-критерия Вилкоксона для связанных выборок.

Корреляционный анализ проводили с использованием непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Интерпретацию силы корреляционной связи между признаками, коэффициент которых статистически значимо отличается от нуля, проводили с использованием шкалы Чеддока (от 0,3 до 0,5 – умеренная; от 0,5 до 0,7 – заметная; от 0,7 до 0,9 – высокая; от 0,9 до 0,99 – весьма высокая). Поскольку исследование носило эксплоративный характер с небольшим количеством наблюдений в каждой группе, нами не проводилась корректировка уровня p для множественных сравнений.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты попарного сопоставления изученных показателей в шейке и теле аневризмы приведены в табл. 2. Данные об очаговом инфильтрате не включены в таблицу в связи с малым количеством наблюдений.

Вне зависимости от пола клеточная инфильтрация в адвенции была более выражена в области аневризматического мешка, чем в области шейки аневризмы ($p = 0,031$ для женщин и $p = 0,037$ для мужчин).

При оценке структурных изменений стенки аорты у больных с АнП АПС гендерных особенностей в морфологии шейки аневризмы и аневризматического мешка выявлено не было. Однако количество клеток с экспрессией MMP-9 в шейке аневризмы у женщин было больше, чем у мужчин (рис. 5). В стенке мешка таких различий обнаружено не было.

Для оценки особенностей морфологии стенки аорты при АнП и ОсП АПС, а также выявления гендерных различий были выбраны показатели, полученные при исследовании аневризматических мешков, а также фрагментов аорты пациентов с ОсП АПС. Эти показатели приведены на рис. 6. Характеристики шейки аневризмы были исключены из анализа в связи с отсутствием значимых различий изученных показателей (за исключением степени клеточной инфильтрации в адвенции).

Вне зависимости от пола интенсивность клеточной инфильтрации в адвенции аорты больше у пациентов с АнП, чем с ОсП АПС (рис. 6, а) –

медиана выраженности иммунного инфильтрата у пациентов с ОсП, согласно использованной шкале, соответствует 1 (отдельные рыхло расположенные клетки), в то время как у пациентов с АнП АПС – 4 (многочисленные некрупные плотные клеточные скопления или рыхлый инфильтрат во всем объеме кусочка) ($p = 0,003$ у женщин и $p < 0,0001$ у мужчин). У мужчин медиана распространенности склеротических изменений средней оболочки аорты при АнП соответствует резко выраженному фиброзу (более 75 % площади меди), в то время как при ОсП АПС соединительная ткань занимает 50–75 % площади меди (рис. 6, б). Среди женщин такие различия не выявлены.

В изученных группах степень повреждения эластических мембран (включая форму мембран) и степень утраты клеточного компонента меди были сопоставимы (рис. 6, в–г).

Активность MMP-9 в структурах аорты у женщин и мужчин при АнП и ОсП АПС показана на рис. 7.

При анализе диффузного инфильтрата в адвенции аорты выявлена тенденция к более низкой активности MMP-9 у мужчин с ОсП АПС по сравнению с женщинами с ОсП АПС ($p = 0,07$), а также в сравнении с активностью MMP-9 в стенке аневризматического мешка у мужчин ($p = 0,0178$).

Активность MMP-9 в меди (как с учетом, так и без учета инфильтрата) была значимо выше у мужчин в стенке аневризматического мешка, чем при ОсП АПС ($p = 0,0005$ и $0,001$ соответственно), у женщин выявлена аналогичная тенденция ($p = 0,018$ и $0,035$ соответственно).

Была проведена оценка корреляции между структурной перестройкой различных компонентов стенки аорты в зависимости от характера поражения АПС у лиц обоего пола. Связи между признаками, коэффициент которых статистически значимо отличается от нуля, приведены в табл. 3.

При АнП АПС у женщин в шейке аневризмы было выявлено две статистически значимых связи – между выраженностью фиброза в средней оболочке аорты, с одной стороны, и утратой клеточного компонента и активностью MMP-9 в адвенции – с другой. В аневризматическом мешке не было выявлено ни одной корреляционной связи между изученными параметрами, т. е. все показатели имели максимальную степень свободы. Напротив, у мужчин с АнП АПС практически все показатели коррелируют друг с другом с разной интенсивностью как в шейке, так и в теле аневризмы. При ОсП АПС обнаруживались корреляционные связи как у мужчин, так и у женщин, у мужчин их было больше. Некоторые связи были одинаковы, некоторые различались.

В Международной классификации болезней (МКБ) в группе патологии артерий наиболее существенное место занимает атеросклеротическое поражение аорты и крупных артерий, в том числе и НК, в то время как АнП аорты и магистральных

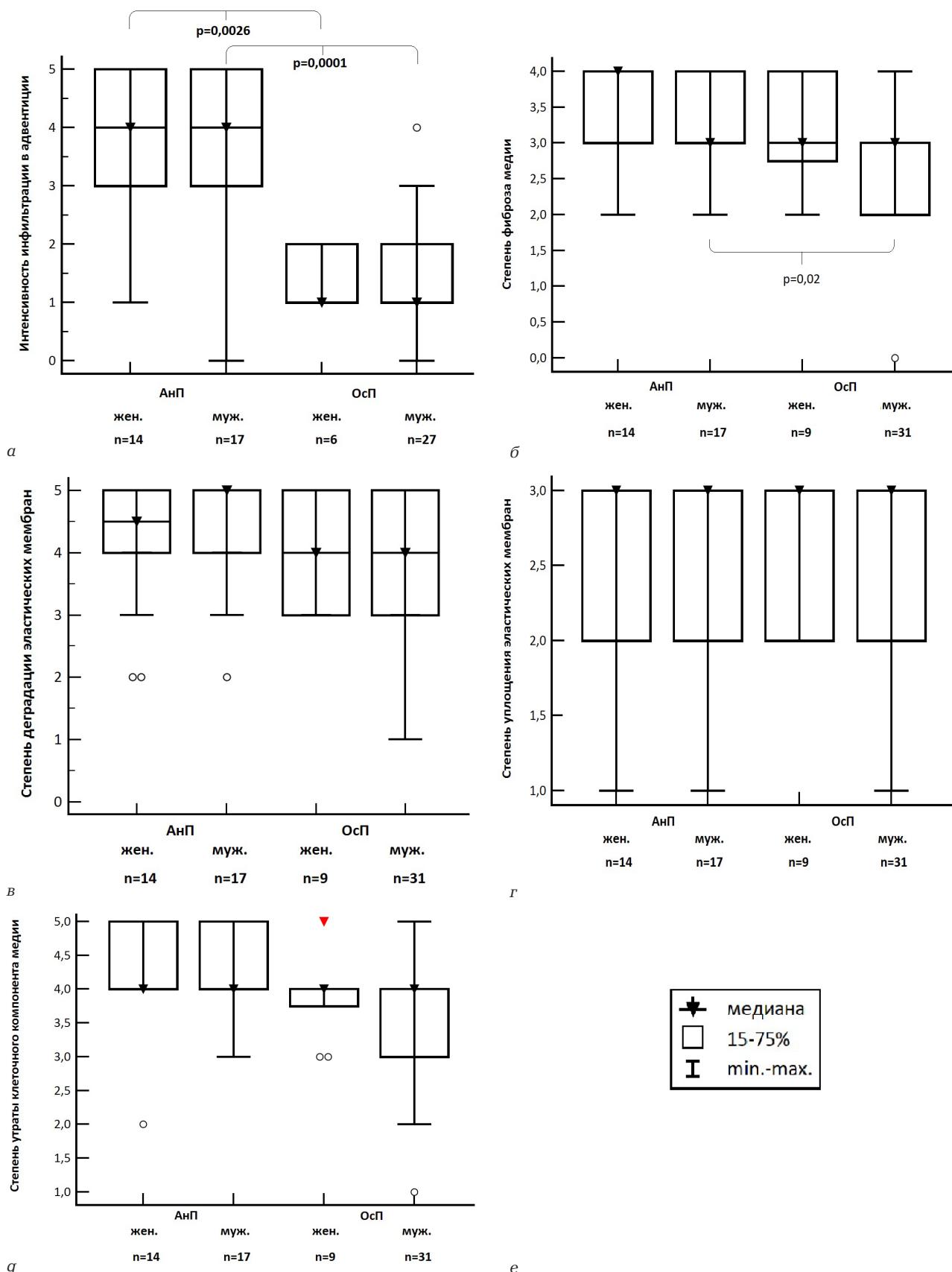


Рис. 6. Перестройка стенки аорты у женщин и мужчин при различном характере поражения АПС. Клеточная инфильтрация в адвентии (а), фиброз меди (б), степень деградации (в) и деформации (г) эластических мембран, степень утраты клеточного компонента меди (г); обозначения (е)

Fig. 6. Aortic wall remodeling in women and men with different types of lesions of the aorta and iliac arteries. Cellular infiltration in adventitia (a), fibrosis of the media (b), the degree of degradation (v) and deformation (g) of elastic membranes, the degree of loss of the cellular component of the media (g); legend (e)

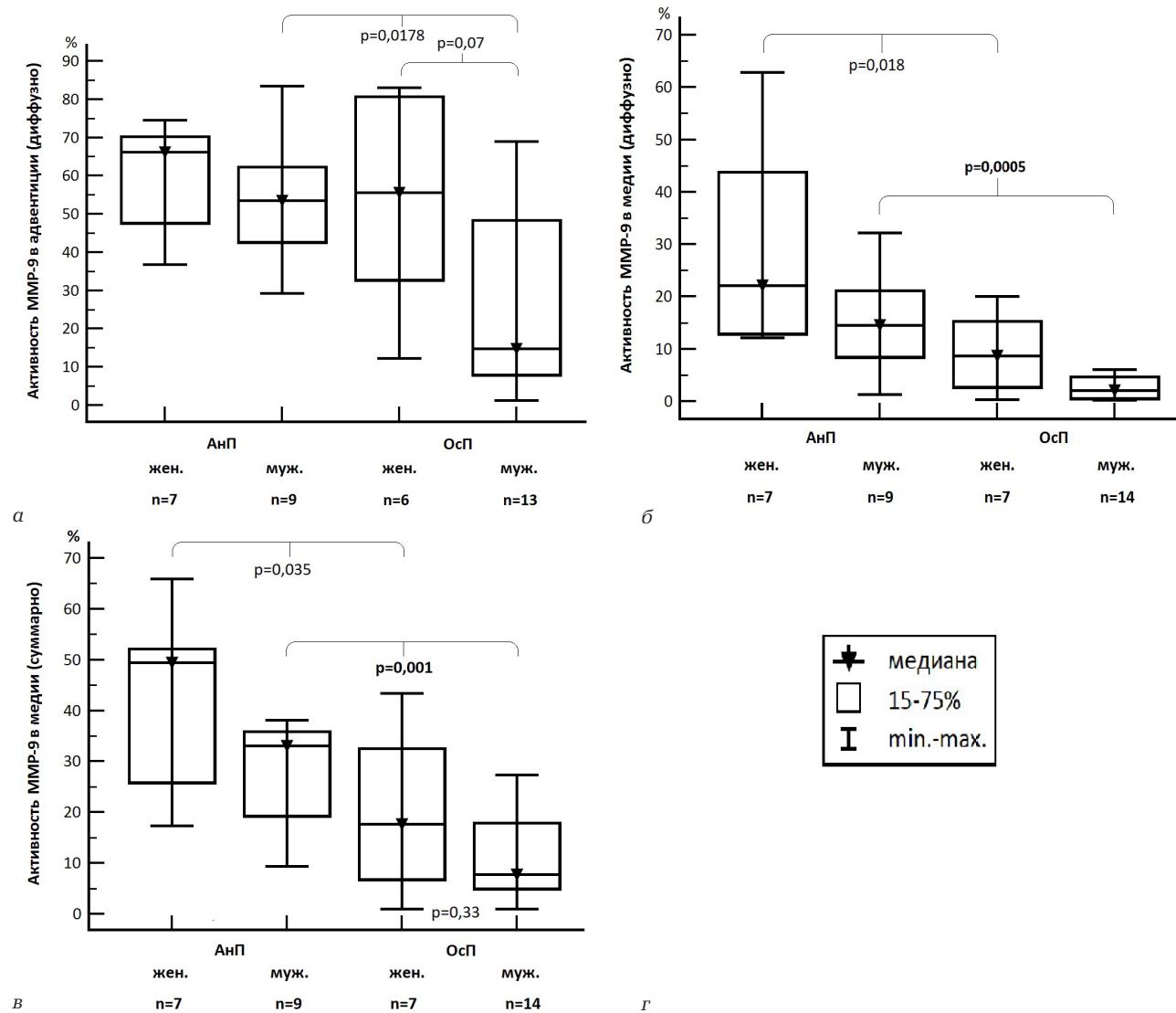


Рис. 7. Доля MMP-9-позитивных клеток в адвентии, диффузный инфильтрат (а), в меди вне инфильтрата (б), в меди в целом (в); обозначения (г)

Fig. 7. The proportion of MMP-9-positive cells in adventitia, diffuse infiltrate (a), in the media outside the infiltrate (b), in the media generally (v); legend (g)

артерий относится к другой группе [17]. Хотя структура МКБ не всегда корректно отражает общность и особенности патогенеза ряда заболеваний, вынесение АнП в самостоятельную группу оправданно. Это связано с особенностями патогенеза АнП, включающими в себя совокупность факторов предрасположенности, профили регуляции метаболизма и самообновления компонентов стенки артерий, а также иммунное повреждение [18].

При АнП, вне зависимости от пола, клеточная инфильтрация в адвентии была более выражена в области аневризматического мешка, чем в области шейки аневризмы. Этот факт ожидаем, поскольку вторичное воспаление, связанное с механическим воздействием аневризмы на окружающие ткани, в области мешка выражено в значительно большей степени, чем в области шейки. По этой же причине интенсивность клеточной инфильтрации в адвентии и склероз в меди аорты

были больше при АнП, чем при ОсП АПС, однако эти различия зарегистрированы только у мужчин.

Большинство клинических исследований, посвященных морфологии аортальной стенки при атеросклерозе, включало в себя только лиц мужского пола; а если включались женщины, статистические сравнения между группами не проводились [14]. В ряде экспериментов на животных было показано, что у самцов мышей и кроликов размер атеросклеротических бляшек меньше [12, 13], а воспалительные проявления выражены ярче, чем у самок [14].

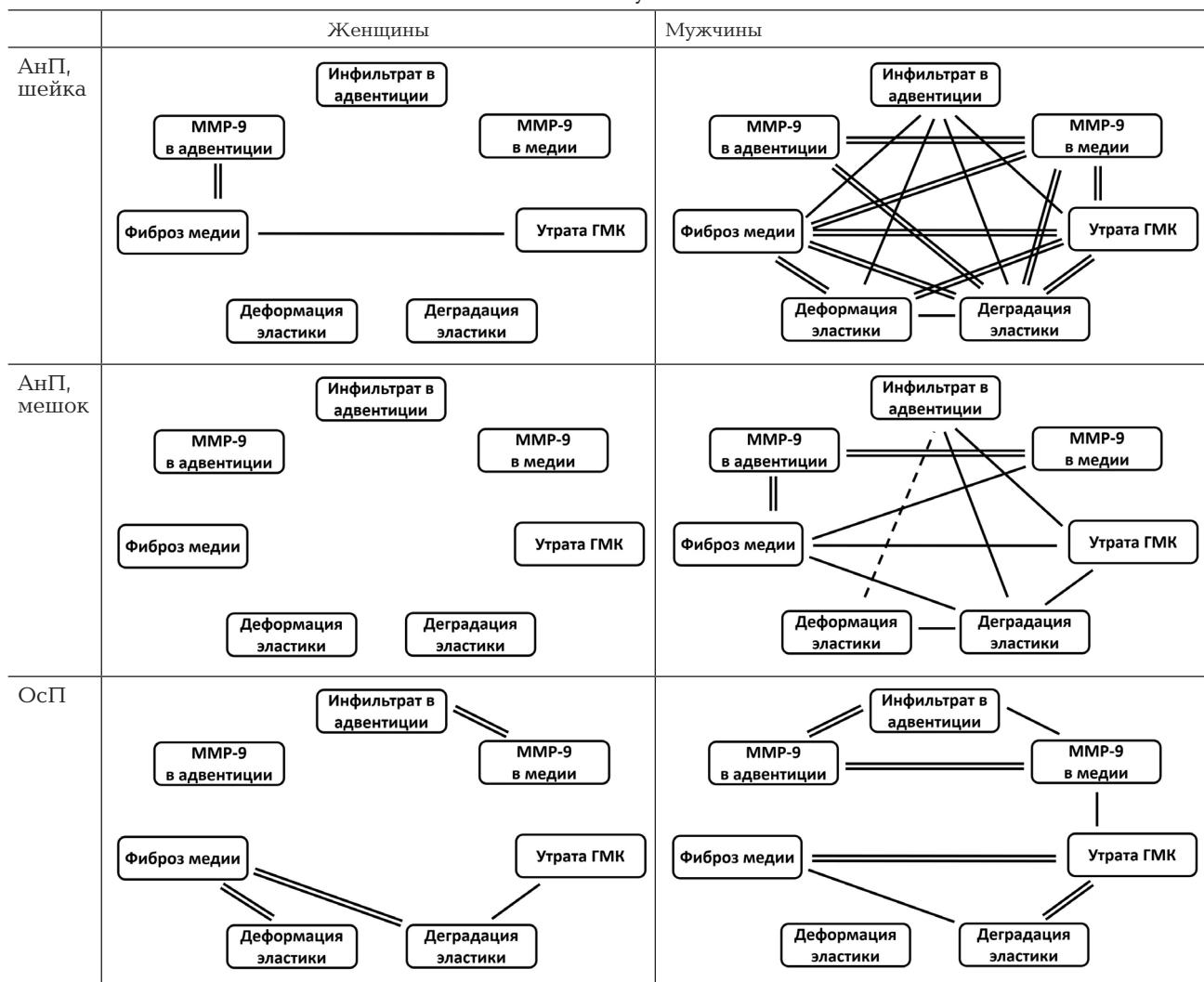
При сопоставлении структурных изменений меди в шейке аневризмы аорты и аневризматическом мешке различий и гендерных особенностей выявлено не было. Полученные данные могут рассматриваться как свидетельство того, что заболевание аорты, ведущее к развитию аневризмы, охватывает большую протяженность сосуда, чем размер аневризматической деформации.

Таблица 3

Результаты корреляционного анализа изученных показателей

Table 3

The results of the correlation analysis of the studied indicators



Примечание: графическое изображение силы связи: — ≥0,7; — 0,5–0,69; - - - 0,3–0,49.

Известно, что ферменты семейства металлопротеиназ являются важным фактором, повреждающим стенку сосудов, прежде всего – ее эластический каркас. При анализе экспрессии MMP-9 было показано, что активность MMP-9 в меди и адвентиции выше в образцах аневризмы, чем в материале ОсП АПС. Гендерные различия активности MMP в адвентициальном инфильтрате были обнаружены в образцах шейки аневризмы (более высокая активность у женщин), но отсутствовали в образцах аневризматических мешков; вероятно, различия стирались при нарастании степени дезорганизации структур стенки. Аналогичная тенденция выявлена и в аорте при ОсП АПС. Более высокая активность MMP-9 у женщин может отражать гендерные различия механизмов атеросклеротического поражения. Данные литературы по этому поводу неоднозначны. Ряд авторов отмечают более высокую сывороточную концен-

трацию MMP у женщин с АнП АПС в постменопаузе [19], зависимость уровня MMP-9 от наличия внутрипросветного тромба в аорте (при наличии тромба – ниже, чем у мужчин, при его отсутствии – выше) [20]. В то же время имеются экспериментальные данные о более высокой активности MMP-9 у особей мужского пола [21].

Таким образом, анализ отдельных морфологических показателей и активности MMP-9 в меди и адвентиции выявил ряд отличий, большинство которых связано с различной глубиной перестройки стенки аорты в изученных группах. Патогенетическое значение может иметь более высокий уровень активности MMP-9 в диффузном иммунно-воспалительном инфильтрате в адвентиции у женщин с наличием аневризмы.

У мужчин с АнП АПС практически все показатели коррелируют друг с другом с разной интенсивностью, как в шейке, так и в теле аневризмы,

а у женщин корреляции были единичными и обнаруживались только в шейке. Различия в степени сопряженности перестройки различных компонентов стенки сосуда могут иметь биологическое и прикладное значение. Известно, что процессы перестройки структурных компонентов аорты при повреждении координированы и ведут к формированию механически полноценного рубца. Отсутствие корреляционных связей у женщин может отражать нарушения структурного сопряжения при ремоделировании аорты, что снижает резистивные свойства стенки сосуда и может быть одним из факторов, ведущих к ее разрыву. Эти различия могут быть подтверждены и обоснованы в ходе дальнейших исследований на выборках большего объема, а также в эксперименте.

Таким образом, гендерные особенности морфологических изменений стенки аорты и степени их сопряженности могут обуславливать различия в анатомии и течении аневризматического и окклюзионно-стенотического поражения аортоподвздошного сегмента у больных разного пола.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Российский статистический ежегодник // Федеральная служба государственной статистики. URL: <https://rossstat.gov.ru/folder/210/document/12994> (дата обращения: 22.04.2022).
2. European Cardiovascular Disease Statistics 2017 // The European Heart Network. URL: <http://www.ehnheart.org/cvd-statistics/cvd-statistics-2017.html> (дата обращения: 22.04.2022).
3. Клиническая ангиология: руководство: в 2 т. Т. 2 / под ред. А. В. Покровского. – М.: Медицина, 2004. – 888 с.
4. Национальные клинические рекомендации. Аневризма брюшной аорты. – М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2016. – 38 с.
5. Soares Ferreira R., Gomes Oliveira N., Oliveira-Pinto J. et al. Review on management and outcomes of ruptured abdominal aortic aneurysm in women // J. Cardiovasc. Surg. – 2018. – № 59. – P. 195–200. Doi: 10.23736/S0021-9509.18.10380-6.
6. Gender differences in biomechanical properties, thrombus age, mass fraction and clinical factors of abdominal aortic aneurysms / J. Ton, A. J. Schriefl, T. Cohnert, G. A. Holzapfel // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2013. – № 45. – P. 364–372. Doi: 10.1016/j.jvs.2013.01.046.
7. Villard C., Hultgren R. Abdominal aortic aneurysm: Sex differences // Maturitas. – 2018. – № 109. – P. 63–69. Doi: 10.1016/j.maturitas.2017.12.012.
8. Nicolini F., Vezzani A., Corradi F. et al. Gender differences in outcomes after aortic aneurysm surgery should foster further research to improve screening and prevention programmes // Eur. J. Prev. Cardiol. – 2018. – № 25. – P. 32–41. Doi: 10.1177/2047487318759121.
9. Famularo M., Lombardi J. V., Trani J. L. et al. Gender Specific Outcomes After Open Surgery for Aortoiliac Occlusive Disease // 44th Annual Symposium of the Society for Clinical Vascular Surgery, Las Vegas, Nevada. 2016. URL: <https://symposium.scv.org/abstracts/2016/KC30.cgi> (дата обращения: 22.04.2022).
10. Ayo D., Blumberg S. N., Gaing B. et al. Gender differences in aortic neck morphology in patients with abdominal aortic aneurysms undergoing elective endovascular aneurysm repair // Ann. Vasc. Surg. – 2016. – № 30. – P. 100–104. Doi: 10.1016/j.avsg.2015.09.002.
11. Ulug P., Sweeting M. J., von Allmen R. S. et al. Morphological suitability for endovascular repair, non-intervention rates, and operative mortality in women and men assessed for intact abdominal aortic aneurysm repair: systematic reviews with meta-analysis // The Lancet. – 2017. – № 389. – P. 2482–2491. Doi: 10.1016/S0140-6736(17)30639-6.
12. Marek I., Canu M., Cordasic N. et al. Sex differences in the development of vascular and renal lesions in mice with a simultaneous deficiency of Apoe and the integrin chain Itga8 // Biology of Sex Difference. – 2017. – P. 1–13. Doi: 10.1186/s13293-017-0141-y.
13. Nakagawa T., Kikumori A., Kimura N. et al. Distribution of atherosclerotic lesions in various arteries of WHHLMI rabbits, an animal model of familial hypercholesterolemia // Exp. Anim. – 2019. – № 68. – P. 293–300. Doi: 10.1538/expanim.18-0175.
14. Man J. J., Beckman J. A., Jaffe I. Z. Sex as a Biological Variable in Atherosclerosis // Circ. Res. – 2020. – № 126. – H. 1297–1319. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315930.
15. Butcovan D., Mocanu V., Haliga R. et al. Sub-classification of non-inflammatory and inflammatory surgical aortic aneurysms and the association of histological characteristics with potential risk factors // Exp. Ther. Med. – 2019. – P. 3046–3052. Doi: 10.3892/etm.2019.7903.
16. Гржебовский А. М. Анализ трех и более независимых групп количественных данных // Экология человека. – 2008. – № 144. – С. 50–58.
17. Всемирная организация здравоохранения. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. – М.: Медицина, 1995.
18. Wolf D., Ley K. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis // Circ. Res. – 2019. – № 124. – P. 315–327. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313591.
19. Makrygiannis G., Courtois A., Drion P. et al. Sex differences in abdominal aortic aneurysm: The role of sex hormones // Ann. Vasc. Surg. – 2014. – № 28. – P. 1946–1958. Doi: 10.1016/j.avsg.2014.07.008.
20. Villard C., Eriksson P., Swedenborg J. et al. Differences in elastin and elastolytic enzymes between men and women with abdominal aortic aneurysm // Aorta. – 2014. – № 2. – P. 179–185. Doi: 10.12945/j.aorta.2014.14.017.
21. Woodrum D. T., Ford J. W., Ailawadi G. et al. Gender differences in rat aortic smooth muscle cell matrix metalloproteinase-9 // J. Am. Coll. Surg. – 2005. – № 201. – P. 398–404. Doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2005.04.002.

REFERENCES

1. Russian Statistical Yearbook // Federal State Statistics Service. Available at: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/12994> (accessed: 22.04.2022).
2. European Cardiovascular Disease Statistics 2017 // The European Heart Network. Available at: <http://www.ehn-heart.org/cvd-statistics/cvd-statistics-2017.html> (accessed: 22.04.2022).
3. Clinical angiology: Manual. Vol. 2 / eds. by A. V. Pokrovsky. Moscow, Meditsina Publishers, 2004:888. (In Russ.).
4. National clinical guidelines: Abdominal aortic aneurysm. Moscow, Ministry of Health of the Russian Federation, 2016:38. (In Russ.).
5. Soares Ferreira R., Gomes Oliveira N., Oliveira-Pinto J., Van Rijn M.J., Ten Raa S., Verhagen H. J., Bastos Gonçalves F. Review on management and outcomes of ruptured abdominal aortic aneurysm in women // *J. Cardiovasc. Surg.* 2018;(59):195–200. Doi: 10.23736/S0021-9509.18.10380.
6. Tong J., Schriefl A.J., Cohnert T., Holzapfel G.A. Gender differences in biomechanical properties, thrombus age, mass fraction and clinical factors of abdominal aortic aneurysms // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2013;45:364–372. Doi: 10.1016/j.jvs.2013.01.046.
7. Villard C., Hultgren R. Abdominal aortic aneurysm: Sex differences // *Maturitas.* 2018;(109): 63–69. Doi: 10.1016/j.maturitas.2017.12.012.
8. Nicolini F., Vezzani A., Corradi F., Gherli R., Benassi F., Manca T., Gherli T. Gender differences in outcomes after aortic aneurysm surgery should foster further research to improve screening and prevention programmes // *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2018;(25):32–41. Doi: 10.1177/2047487318759121.
9. Famularo M., Lombardi J.V., Trani J. L., James A. B. Gender Specific Outcomes After Open Surgery for Aortoiliac Occlusive Disease // 44th Annual Symposium of the Society for Clinical Vascular Surgery, Las Vegas, Nevada. 2016. Available at: <https://symposium.scv.org/abstracts/2016/KC30.cgi> (accessed: 22.04.2022).
10. Ayo D., Blumberg S. N., Gaing B., Baxter A., Mussa F. F., Rockman C.B., Maldonado T.S. Gender differences in aortic neck morphology in patients with abdominal aortic aneurysms undergoing elective endovascular aneurysm repair // *Ann. Vasc. Surg.* 2016;(30):100–104. Doi: 10.1016/j.avsg.2015.09.002.
11. Ulug P., Sweeting M. J., von Allmen R. S., Thompson S. G., Powell J. T. Morphological suitability for endovascular repair, non-intervention rates, and operative mortality in women and men assessed for intact abdominal aortic aneurysm repair: systematic reviews with meta-analysis // *The Lancet.* 2017;(389):2482–2491. Doi: 10.1016/S0140-6736(17)30639-6.
12. Marek I., Canu M., Cordasic N., Rauh M., Volkert G., Fahlbusch F. B., Rascher W., Hilgers K., Hartner A., Menendez-Castro C. Sex differences in the development of vascular and renal lesions in mice with a simultaneous deficiency of Apoe and the integrin chain Itga8 // *Biology of Sex Difference.* 2017;1:1–13. Doi: 10.1186/s13293-017-0141-y.
13. Nakagawa T., Kikumori A., Kimura N., Shiomi M. Distribution of atherosclerotic lesions in various arteries of WHLMI rabbits, an animal model of familial hypercholesterolemia // *Exp. Anim.* 2019;(68):293–300. Doi: 10.1538/exanim.18-0175.
14. Man J. J., Beckman J. A., Jaffe I. Z. Sex as a Biological Variable in Atherosclerosis // *Circ. Res.* 2020;(126):1297–1319. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315930.
15. Butcovan D., Mocanu V., Haliga R., Ioan B., Daniciu M., Tinica G. Sub-classification of non-inflammatory and inflammatory surgical aortic aneurysms and the association of histological characteristics with potential risk factors // *Exp. Ther. Med.* 2019;3046–3052. Doi: 10.3892/etm.2019.7903.
16. Grzhibovskiy A. M. Analysis of three or more independent groups of quantitative data // *Human Ecology.* 2008;(144):50–58.
17. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th revision. Moscow, Medicine, 1995. (In Russ.).
18. Wolf D., Ley K. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis // *Circ. Res.* 2019;(124): 315–327. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313591.
19. Makrygiannis G., Courtois A., Drion P., Defraigne J. O., Kuivaniemi H., Sakalihasan N. Sex differences in abdominal aortic aneurysm: The role of sex hormones // *Ann. Vasc. Surg.* 2014;(28):1946–1958. Doi: 10.1016/j.avsg.2014.07.008.
20. Villard C., Eriksson P., Swedenborg J., Hultgren R. Differences in elastin and elastolytic enzymes between men and women with abdominal aortic aneurysm // *Aorta.* 2014; (2):179–185. Doi: 10.12945/j.aorta.2014.14-017.
21. Woodrum D. T., Ford J. W., Ailawadi G., Pearce C. G., Sinha I., Eagleton M. J., Henke P. K., Stanley J. C., Upchurch Jr. G. R. Gender differences in rat aortic smooth muscle cell matrix metalloproteinase-9 // *J. Am. Coll. Surg.* 2005;(201):398–404. Doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2005.04.002.

Информация об авторах

Байкова Анна Вадимовна, аспирант кафедры хирургии госпитальной с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-0432-1480; **Бедров Александр Ярославович**, доктор медицинских наук, доцент кафедры хирургии госпитальной с клиникой, заведующий отделением сосудистой хирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8382-1127; **Моисеев Алексей Андреевич**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургии госпитальной с клиникой, сердечно-сосудистый хирург, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9923-4688; **Байков Вадим Валентинович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии, руководитель научно-клинического центра патоморфологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9191-5091.

Information about authors

Baykova Anna V., Postgraduate Student of the Department of Hospital Surgery with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-0432-1480; **Bedrov Aleksandr Ya.**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Surgery with Clinic, Head of Vascular Department, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8382-1127; **Moiseev Aleksei A.**, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Hospital Surgery with Clinic, Vascular Surgeon, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9923-4688; **Baykov Vadim V.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Pathological Anatomy, Head of the Research Centre of Pathomorphology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9191-5091.



Оригинальные работы / Original papers

© СС Коллектив авторов, 2022

УДК 616.98-053.4 : 616.8

DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-118-124

Е. Л. Ситкина^{1*}, Т. В. Антонова¹, Р. А. Иванова^{1, 2}, Д. А. Лиознов^{1, 3}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства России», Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМОФИЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ ТИПА В С ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ВОЗРАСТА

Поступила в редакцию 30.06.2022 г.; принята к печати 18.07.2022 г.

Резюме

Введение. Генерализованные формы гемофильной инфекции типа b (Hib) нередко проявляются в виде тяжелых и осложненных форм гнойного менингита у детей от рождения до 6 лет. Hib-менингит является самой часто диагностируемой генерализованной формой, с тяжелым течением. Отсутствует общепринятая клиническая классификация инфекции. Наряду с менингитом, нередко инфекция проявляется гнойными воспалительными очагами разной локализации.

Цель – охарактеризовать течение гнойного Hib-менингита, в том числе в сочетании с гнойными очагами, у детей младшего возраста.

Методы и материалы. Проанализированы 45 историй болезни детей (в возрасте до 3 лет), перенесших генерализованную Hib-инфекцию с развитием гнойного менингита. У 17 пациентов диагностирован Hib-менингит (группа 1) и у 28 – менингит в сочетании с гнойными специфическими очагами (группа 2). Диагноз у всех пациентов подтвержден бактериологически или серологически (метод реакции латекс-агглютинации).

Результаты. Вариант сочетания менингита с гнойными очагами Hib-инфекции отличался поздней госпитализацией (36 %), более длительной нормализацией состава спинномозговой жидкости, большей продолжительностью заболевания, преобладанием тяжелых и осложненных форм заболевания, а также нередко требовал хирургического лечения (46,4 %). Отягощенный преморбидный фон традиционно рассматривается как условие развития генерализованных форм Hib-инфекции. По нашим данным, лишь 40 % детей имели отягощенный преморбидный фон, что иллюстрируют клинические случаи.

Заключение. В связи с тем, что Hib-инфекция у детей младшего возраста часто протекает в виде менингита с гнойными очагами, характеризуется тяжелым и осложненным течением и нередко требует хирургического лечения, целесообразно выделять эту форму инфекции.

Ключевые слова: генерализованная форма гемофильной инфекции, Hib-менингит, дети, отит, синусит

Для цитирования: Ситкина Е. Л., Антонова Т. В., Иванова Р. А., Лиознов Д. А. Клинико-лабораторная характеристика гемофильной инфекции типа В с поражением центральной нервной системы у детей младшего возраста. Учёные записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2022;29(3):118–124. DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-118-124.

*Автор для связи: Екатерина Львовна Ситкина, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: k_sitkina@mail.ru.

Ekaterina L. Sitkina^{1*}, Tamara V. Antonova¹, Regina A. Ivanova^{1, 2}, Dmitry A. Lioznov^{1, 3}

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

² Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russia

³ Smorodintsev Research Institute of Influenza, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF HAEMOPHILUS INFLUENZA TYPE B INFECTION WITH CENTRAL NERVOUS SYSTEM INVOLVEMENT IN YOUNG CHILDREN

Received 30.06.2022; accepted 18.07.2022

Summary

Introduction. Invasive Haemophilus influenza type b (Hib) infection often manifests as severe and complicated forms of purulent meningitis in children from birth to 6 years of age. Hib meningitis is the most commonly diagnosed invasive form,

with a severe course. There is no generally accepted clinical classification of Hib infection. Along with meningitis, the infection is often manifested with purulent inflammatory foci of different localization.

The **objective** was to characterize the course of purulent Hib meningitis, including in combination with purulent foci, in young children.

Methods and materials. We analyzed 45 case histories of children (under the age of 3 years) who had an invasive Haemophilus infection with purulent meningitis. Hib meningitis (Group-1) was diagnosed in 17 patients and meningitis in combination with specific purulent foci was diagnosed in 28 patients (Group-2). The diagnosis in all patients was confirmed bacteriologically or serologically (Latex Agglutination Test).

Results. The combination of meningitis with purulent foci of Hib infection was characterized by late hospitalization (36 %), longer recovery of cerebrospinal fluid, longer duration of the disease, and the prevalence of severe and complicated disease, and often required surgical treatment (46.4 %). A burdened premorbid background is traditionally considered a condition for the development of invasive Hib infection. According to our data, only 40 % of children had a burdened premorbid background, which is confirmed by clinical cases.

Conclusion. Since Hib infection in young children is often combined with meningitis with purulent foci, is characterized by a severe and complicated course, and often requires surgical treatment, it is advisable to consider this form of infection separately.

Keywords: invasive Haemophilus influenza type b infection, Hib meningitis, children, otitis, sinusitis

For citation: Sitkina E. L., Antonova T. V., Ivanova R. A., Lioznov D. A. Clinical and laboratory characteristics of haemophilus influenza type b Infection with central nervous system Involvement in young children. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2022;29(3):118–124. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-118-124.

* Corresponding author: Ekaterina L. Sitkina, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: k_sitkina@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Гемофильтная инфекция, несмотря на спорадическую и относительно невысокую заболеваемость, остается актуальной и сложной проблемой в педиатрической практике. Общепринятой клинической классификации этой инфекции нет, при этом выделяют локализованные формы с благоприятным прогнозом и генерализованные – с риском неблагоприятных исходов, к которым относятся менингит, септициемия, эпиглоттит, пневмония, флегмона, целлюлит, перикардит, артрит, остеомиелит и др. [1]. Hib-менингит является самой частодиагностируемой формой и составляет 50–60 % от числа всех инвазивных форм этой инфекции. Болеют преимущественно дети в возрасте 6–18 месяцев, реже старшего возраста и новорожденные. Показатель заболеваемости Hib-менингитом в России в среднем превышает порог 10 случаев на 100 тысяч детского населения младше 5 лет. Среди причин летальных исходов у детей с гнойными менингитами Hib-инфекция занимает одно из первых мест [2]. Hib-менингит отличается затяжным и волнообразным течением болезни, развитием интракраниальных осложнений, высокой частотой остаточных явлений и неблагоприятных последствий с формированием различных по степени тяжести психоневрологических проблем в отдаленном периоде [3–5].

До последнего времени в России вакцинация от гемофильтной инфекции проводилась лишь когортам детей групп «риска» (с иммунодефицитными состояниями, сопутствующими заболеваниями центральной нервной системы и находящимися в закрытых коллективах) [6]. В связи с выборочной вакцинацией против Hib-инфекции снизилась заболеваемость Hib-менингитами у детей до 5 лет [7]. Только в конце 2021 г. вакцинация введена в Национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации. Преобладание тяжелых форм гемофильтной инфекции с пора-

жением центральной нервной системы (ЦНС) у невакцинированных детей младшего возраста определяет необходимость уточнения вариантов течения Hib-менингитов – наиболее частодиагностируемой формы генерализованной инфекции.

Цель – охарактеризовать течение гнойного менингита, вызванного Hib-инфекцией, в том числе в сочетанном варианте, у детей младшего возраста.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Изучены 45 историй болезни невакцинированных детей, перенесших генерализованную Hib-инфекцию с развитием гнойного менингита, находившихся на лечении в СПбГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 5 им. Н. Ф. Филатова» в 2002–2016 гг. Для анализа клинико-лабораторных характеристик пациентов разделили на две группы: группа 1 – пациенты, у которых проявлением инфекции был Hib-менингит; и группа 2 – пациенты, у которых гнойный менингит сочетался с другими верифицированными проявлениями Hib-инфекции (группа с сочетанным Hib-менингитом).

Гнойный менингит подтвержден результатами исследования спинномозговой жидкости (СМЖ). Медиана плеоцитоза – 7808 (92–60 000) кл./мкл; из них нейтрофилы составили 93–100 %; медиана белка – 1,70 (0,22–4,60) г/л. Диагноз Hib-инфекции подтвержден у всех пациентов одним или несколькими лабораторными методами – бактериологическим (посев крови, СМЖ, мазка из носоглотки, гноя из очага), реакцией латекс-агглютинации (РЛА) при исследовании крови, СМЖ, гноя; молекулярно-генетическим (в СМЖ).

Сравниваемые группы пациентов были сходны по возрасту и полу.

Большинство детей переносили тяжелые (84,4 %), осложненные (75,6 %) формы заболевания. Так, в группе 1 у 7 пациентов диагностирована форма средней тяжести, у 10 – тяжелая форма, из

Таблица 1

Общая характеристика пациентов

Table 1

General characteristics of patients

Характеристика	Генерализованная Hib-инфекция с поражением ЦНС	
	группа 1	группа 2
Возраст ($M \pm m$), месяцев	(18,5 \pm 14,0)	(18,2 \pm 15,7)
Пол, n: мужской женский	8 9	16 12

Таблица 2

День поступления в стационар от начала заболевания

Table 2

Day of admission to the hospital from the onset of the disease

День поступления в стационар ($M \pm m$)	Генерализованная Hib-инфекция с поражением ЦНС		p
	группа 1	группа 2	
	(3,1 \pm 2,5)	(4,0 \pm 3,2)	

них в 6 случаях — осложненная. В группе 2 все пациенты переносили тяжелые и осложненные формы заболевания, в 1 случае с летальным исходом в день госпитализации. У 28 пациентов (в группе 1 — у 10 и группе 2 — у 18) при поступлении были признаки нарушения сознания (от оглушения до комы).

Все пациенты с момента госпитализации получали патогенетическую и антибактериальную терапию широкого спектра действия, с коррекцией после установления Hib-инфекции.

Статистическая обработка проведена с помощью параметрических и непараметрических методов с использованием статистических программ IBM «Statistic 23.0». Для данных, отличных от нормального распределения, определяли медиану МЕ (25%; 75%) и средние значения (min — max). Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$. Методом автоматического линейного моделирования оценили влияние факторов пациента на продолжительность заболевания (стационарного лечения).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 33 из 45 случаев пациенты были направлены в стационар с диагнозом «Менингит» на основании характерных жалоб и клинических проявлений. Однако нередко дети поступали в стационар поздно, на 5—10-й день болезни.

В среднем день поступления в стационар не отличался в сравниваемых группах (табл. 2). Однако большинство пациентов группы 1 были госпитализированы в 1—2-й день болезни (76%), после 5-го дня — лишь 1 из 17 пациентов. Важно отметить, что 64% детей из группы 2 поступили на поздних сроках заболевания — после 5-го дня болезни. Поздняя госпитализация детей с сочетанным менингитом (группа 2) отчасти связана с ошибоч-

ными догоспитальными диагнозами (в 3 случаях диагностирована острые кишечной инфекции с экзикозом; в 9 — тяжелая форма острого респираторного заболевания (ОРЗ), в том числе у 2 пациентов — ОРЗ с менингеальными симптомами).

Распределение больных по возрасту и состоянию преморбидного фона приведено в табл. 3.

Среди больных Hib-инфекцией с поражением ЦНС преобладали дети в возрасте до 3 лет — 95,6%. Отягощенный преморбидный фон был у 40% детей. Среди этих пациентов были часто болеющие дети, с задержками внутриутробного развития, пациенты с предшествующей патологией ЦНС, травмами головы, хроническим отитом и др.

У всех пациентов были выявлены типичные клинические проявления менингеального синдрома в сочетании с интоксикацией.

В группе 1 отмечалось острое начало заболевания (у 13 пациентов) с подъемом температуры тела до фебрильных цифр, головной болью, рвотой. У остальных детей заболевание начиналось с проявлений ринита, фарингита в течение нескольких дней (от 1 до 3), затем с ухудшением состояния был диагностирован гнойный менингит. У 6 пациентов течение заболевания осложнилось отеком-набуханием головного мозга, субдуральным выпотом, в 1 случае — инфекционно-токсическим шоком (ИТШ).

Интерес представляет группа 2 — дети с гнойным менингитом, в том числе 8 пациентов с менингоэнцефалитом. При энцефалите определялась проходящая очаговая неврологическая симптоматика. Часто — у 14 (50%) пациентов — менингит и менингоэнцефалит сочетался с инфекционно-воспалительными очагами в ЛОР-органах Hib-этиологии: у 6 детей был гнойный отит, у 5 — синуситы, и у 3 детей — одновременно отит и синусит.

Таблица 3

Распределение больных гнойным менингитом в сравниваемых группах по возрасту и состоянию преморбидного фона

Table 3

Distribution of patients with purulent meningitis in the compared groups by age and premorbid background

Возраст	Группа 1 (n = 17)	Группа 2 (n = 28)
До 1 года	7	13
От 1 года до 3 лет	9	14
От 4 до 6 лет	1 (5 лет)	1 (6 лет)
Преморбидный фон, n (%): отягощенный	5 (29,4 %)	13 (46,4 %)

Таблица 4

Динамика лабораторных показателей в сравниваемых группах

Table 4

Dynamics of laboratory parameters in the compared groups

Характеристика	Группа 1	Группа 2 (n = 27)*	p
СМЖ цитоз (кл./мкл) при поступлении: Me (25; 75) (min – max)	5376 (1370; 18294), 92 – 29 536	9264 (3010; 25000), 393 – 60 000	0,205
Сроки нормализации цитоза, дни: Me (25; 75) (min – max)	11 (9; 14), 4 – 18	15 (12; 20), 7 – 35	0,004
Количество лейкоцитов в периферической крови при поступлении ($\times 10^9/\text{л}$): Me (25; 75) (min – max)	14,2 (9,5; 20,5), 5,5 – 16,7	11,4 (7,9; 16,3), 3,0 – 30,0	0,531

* — 1 пациент из группы 2 умер в 1-е сутки пребывания в стационаре.

У 3 пациентов, наряду с гнойным менингитом, выявлена пневмония, кроме того, встречались эмпиема, абсцесс головного мозга, остеомиелит. У 11 (39 %) пациентов группы 2 заболевание осложнилось ИТШ, в 1 случае с летальным исходом (пребывание в стационаре до суток). У 7 пациентов выявлены внутричерепные осложнения — субдуральный выпот.

Следует отметить, что 13 детям (все из группы 2) потребовалось оперативное вмешательство, причем в 5 случаях — повторное. Показаниями были необходимость санации гнойного очага (гнойный отит, мастоидит, синусит — 6 человек) и операция с трепанацией черепа (у 6 детей) для лечения внутричерепных осложнений (субдуральный выпот, эмпиема). Одному ребенку проводили вскрытие гнойных очагов — антрумов в начале заболевания и удаление субдуральной эмпиемы в ходе лечения в стационаре. В связи с выраженной послеоперационной анемией 3 пациентам потребовалось переливание крови.

Как видно из данных табл. 4, нормализация цитоза у пациентов группы 1 наступала значимо раньше, чем в группе 2, при сочетанном менингите.

Средняя продолжительность пребывания пациентов в стационаре не имела статистических различий в сравниваемых группах (табл. 5). Однако в группе 1 максимальный койко-день составил 31 день, а в группе 2 — 51 день у 2 пациентов.

Методом автоматического линейного моделирования у больных генерализованной Hib-инфекций с поражением ЦНС (n = 45) установлено убеди-

тельное влияние возраста пациентов на продолжительность стационарного лечения (коэффициент корреляции $R^2 = 1,000$). В группе 2, наряду с влиянием возраста пациентов, обнаружена связь уровня цитоза в СМЖ с продолжительностью госпитализации.

У 33 детей стартовая антибактериальная терапия проводилась препаратами из группы цефалоспоринов III поколения, и в 13 случаях эта терапия была достаточной. У остальных пациентов, чаще из группы 2, в процессе лечения была смена антибиотиков преимущественно на карбопенемы — препараты второго ряда для лечения гемофильной инфекции [1].

Приводим клинические примеры течения Hib-менингита у пациентов из группы 1 и группы 2.

Клиническое наблюдение 1

Ксения, 3 года (пациентка из группы 1). Заболела остро, с повышением температуры тела в течение нескольких часов до $40,5^\circ\text{C}$, жаловалась на головную боль. Родители отмечали вялость ребенка, повторную рвоту.

Девочка в 1-е сутки от начала заболевания была госпитализирована в стационар с подозрением на бактериальный менингит.

В анамнезе не выявлены какие-либо отягощающие факторы. При поступлении в стационар состояние девочки расценено как крайне тяжелое, в связи с чем она была сразу направлена в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). В контакт не вступала, сознание на уровне оглушения.

Таблица 5

Продолжительность стационарного лечения пациентов

Table 5

Duration of inpatient treatment of patients

Продолжительность пребывания в стационаре, дни (M±m)	Генерализованная Hib-инфекция с поражением ЦНС		P
	группа 1 (n = 17)	группа 2 (n = 27)	
	(20,0±5,9)	(25,5±10,2)	
			>0,05

Таблица 6

Оценка влияния факторов пациента на продолжительность госпитализации в группе 2
(автоматическое линейное моделирование)

Table 6

Evaluation of the influence of factors on the duration of hospitalization in Group-2 (automatic linear modeling)

Фактор	Коэффициент (p<0,05)	Уровень значимости (a = 0,05)	Важность (коэффициент корреляции R ²)
Возраст, месяцев	0,001	0,001	0,817
Цитоз (СМЖ)	0,05	0,078	0,183

Причина: R² – коэффициент корреляции (от -1 до +1). Если значение находится ближе к 1, это указывает на наличие сильной связи с фактором.

На осмотр реагировала беспокойством. Выявлены положительные симптомы Кернига, Брудзинского, ригидность затылочных мышц. На 2-й день нахождения в стационаре произведена люмбальная пункция, получен мутный ликвор, вытекавший под большим давлением. Выявлен плеоцитоз 22 106 кл./мкл, в 98 % представлен нейтрофилами, высокий уровень белка – 0,95 г/л. В общем анализе крови лейкоцитоз ($15,1 \cdot 10^9/\text{л}$), нейтрофиллез с палочкоядерным сдвигом: п/я – 22 %, с/я – 65%; СОЭ – 12 мм/ч.

С поступления назначен цефтриаксон. Диагноз Hib-менингита подтвержден высевом из крови гемофильной палочки типа b и положительной полимеразной цепной реакцией в СМЖ. Уже в первые дни на фоне антибактериальной терапии состояние ребенка улучшилось: нормализовалось сознание и с 3-го дня не выявлялись менингеальные симптомы и нормализовалась температура тела. Учитывая тяжелое состояние ребенка в 1-е сутки заболевания, через 2 дня была произведена повторная люмбальная пункция для контроля эффективности проводимого лечения. Отмечена положительная динамика: снижение цитоза – 1507 кл./мкл, уровня белка – 0,32 г/л. В дальнейшем, в контрольной пункции через 9 дней получен прозрачный ликвор под небольшим давлением: плеоцитоз – 129 кл./мкл, белок – 0,25 г/л. Выписана в удовлетворительном состоянии на 16-й день болезни.

В приведенном клиническом случае обращает на себя внимание развитие тяжелой формы Hib-менингита с нарушением сознания у ребенка, поступившего в стационар в 1-е сутки от начала заболевания в крайне тяжелом состоянии. Быстрая диагностика Hib-инфекции и назначение адекватной антибактериальной терапии в случае

изолированного гнойного менингита обеспечили эффективное лечение.

Клиническое наблюдение 2

Иван, 2 года 6 месяцев (пациент из группы 2). Анамнез жизни – без существенных особенностей. Наблюдался у невролога по поводу повышенной возбудимости. Посещал детский сад. Преморбидный фон не отягощен.

Заболел остро, с повышением температуры тела до 38,2 °C, появился кашель, насморк. На следующий день на фоне температуры тела 40,0 °C была многократная рвота. Плохо спал, был беспокоен, стонал во сне. Фебрильная лихорадка сохранялась, появилась шаткость походки. Ребенок госпитализирован на 3-й день болезни с диагнозом «Гнойный менингит» в отделение нейроинфекций. При поступлении жалобы на головную боль, боль в ушах. Ребенок вялый, отмечено вынужденное отклонение головы влево. Выявлены положительные менингеальные симптомы: ригидность затылочных мышц, симптом Кернига и нижний симптом Брудзинского. При люмбальной пункции получен мутный ликвор под повышенным давлением – плеоцитоз – 9376 кл./мкл, 98 % нейтрофилов, белок – 0,83 г/л. В общем анализе крови обнаружено снижение гемоглобина – 107,0 г/л, лейкоцитоз – $9,8 \cdot 10^9/\text{л}$, сегментоядерный нейтрофиллез – 80 %, СОЭ – 20 мм/ч. В ходе осмотра оториноларингологом обнаружен левосторонний гнойный отит. Произведен парацентез, получен гной. При обследовании с помощью РЛА обнаружен Hib-антителен в ликворе и гное из левого уха. Назначены цефотаксим и патогенетическая терапия. Состояние ребенка в 1-й день в стационаре (4-й день болезни) ухудшилось. Наблюдалось угнетение сознания до оглушения, отсутствие речевого контакта. Сохранялась

фебрильная лихорадка. В связи с подозрением на наличие дополнительных гнойных очагов (мастоидит, средний гнойный отит) ребенок переведен в многопрофильный детский стационар (ДГКБ № 5 им. Н. Ф. Филатова). В реанимационном отделении осмотрен хирургом-оториноларингологом.

В стационаре (на 5-й день болезни) произведена операция антромастоидотомия – операция на ухе, при которой полностью вскрывается часть среднего уха, трепанируется сосцевидный отросток и из него удаляются все патологические ткани с гнойными, кариозными и грануляционными изменениями. После операции состояние ребенка оставалось стабильно тяжелым. Антибактериальный препарат сменили на цефтриаксон. В динамике состояние постепенно улучшилось. Нарушения сознания не наблюдалось, на 2-й день после операции (6-й день болезни) ребенок из ОРИТ переведен в инфекционно-боксное отделение под наблюдение неврологов, инфекционистов и оториноларингологов. В течение последующих дней отмечалась стабильная положительная динамика: температура тела субфебрильная, сознание ясное, из менингеальных симптомов сохранилась только слабовыраженная ригидность затылочных мышц. На 7-й день после операции (11-й день болезни) у ребенка отмечался новый подъем температуры тела до 39 °C, беспокойство, кашель, вялость. В общем анализе крови – нарастание лейкоцитоза до $15 \cdot 10^9/\text{л}$. Произведена смена терапии на антибиотик из группы карбапенемов. Контрольная люмбальная пункция показала снижение плеоцитоза – 216 кл./мкл, в 94 % лимфоцитарного, уровень белка – 0,36 г/л. В дальнейшем состояние ребенка стало стабильно улучшаться. Было произведено ушивание раны вторичными швами, произведено ультразвуковое исследование головного мозга и сосудов (обнаружены минимальные резидуальные явления – ангиодистония по гипотензивному типу). Ребенок провел 19 дней в стационаре и был выписан под наблюдение участкового педиатра в удовлетворительном состоянии.

Приведенный пример является типичным для развития гемофильной инфекции – у ребенка диагностирована генерализованная Hib-инфекция: сочетание тяжелого гнойного менингита (менигоэнцефалита?), гнойного отита, мастоидита. Дебют заболевания сопровождался характерной картиной гнойного менингита, на 3-й день болезни ребенок был госпитализирован с этим диагнозом. При последующем выявлении гнойных очагов Hib-инфекции ребенок был переведен в соответствующий стационар для продолжения лечения, в том числе хирургического.

ОБСУЖДЕНИЕ

Среди больных Hib-инфекцией с поражением ЦНС преобладали дети в возрасте до 3 лет (95,6 %), что согласуется с результатами других исследований [1, 3]. Генерализованную гемофильную ин-

фекцию в этом возрасте оценивают как жизнегрозящую. По нашим данным, большинство пациентов переносили тяжелые и осложненные формы заболевания.

Сформировалось мнение о том, что генерализованные формы гемофильной инфекции, включая гнойный менингит, преимущественно выявляют у детей с факторами риска, к которым относят фоновые состояния и сопутствующую патологию [1, 6]. По нашим данным, лишь 40 % детей имели отягощенный преморбидный фон, что, бесспорно, следует учитывать в клинической практике.

Типичные проявления гнойного менингита (независимо от этиологии) на фоне фебрильной лихорадки и интоксикации позволяют выявлять эту патологию на догоспитальном этапе. В стационаре уточняется этиология. В крупном исследовании по изучению бактериальных менингитов у взрослых и детей (около 1500 случаев) Hib-менингит был выявлен в 6 % [9]. У детей младшего возраста Hib-менингит занимает 2-е место среди бактериальных менингитов [1].

Критерием включения в исследование было наличие верифицированного Hib-менингита. Вместе с тем у большинства детей (62 %), наряду с гемофильным менингитом, регистрировали гнойные воспалительные очаги. Этот вариант сочетанного менингита отличался поздней госпитализацией больных (36 %), большей длительностью нормализации состава СМЖ, преобладанием тяжелых и осложненных форм, большей продолжительностью заболевания. Сочетание менингита с гнойными очагами Hib-инфекции может быть при последовательном и одновременном их возникновении, что практически бывает сложно установить. При этом тактика ведения пациентов единая – лечение гемофильной инфекции и, по показаниям, соответствующее хирургическое вмешательство.

Анализ течения Hib-менингитов у детей диктует необходимость создания единой клинической классификации гемофильной инфекции, с выделением четко очерченных клинических форм.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed

consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гемофильная инфекция // Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н. Д. Юшкука, Ю. Я. Венгерова. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – С. 462–466. (Национальные руководства). Doi: 10.33029/9704-6122-8-INB-2021-1-1104.
2. Фролова Е. Я., Филатов В. Н. Эпидемиологический мониторинг и профилактика гемофильной инфекции типа b в Российской Федерации // Журнал инфектолог. – 2012. – Т. 4, № 2. – С. 73–83. Doi: 10.22625/2072-6732-2012-4-2-73-83.
3. Венгеров Ю. Я., Нагибина М. В., Богатырева Э. П. и др. Клиника, диагностика и лечение Hib-менингита у детей // Инфекц. болезни. – 2007. – Т. 5, № 4. – С. 32–36.
4. Вильниц А. А., Скрипченко Н. В., Иванова М. В. и др. Современные особенности гемофильных менингитов у детей // Эпидемиология и инфекц. болезни: актуальные вопросы. – 2016. – № 5. – С. 50–54.
5. Гемофильные менингиты у детей / Т. В. Егорова, Л. В. Малкова, И. Ф. Дзюбан, А. Л. Столбов // Дет. инфекции. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 53–57. Doi: 10.22627/2072-8107-2013-12-1-53-57.
6. Вильниц А. А., Скрипченко Н. В., Горелик Е. Ю. и др. Бактериальные гнойные менингиты у детей: есть ли свет в конце туннеля? // Дет. инфекции. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 28–34. Doi: 10.22627/2072-8107-2021-20-4-28-34.
7. Королева И. С., Королева М. А., Мельникова А. А. Эпидемиология гнойных бактериальных менингитов в период вакцинопрофилактики пневмококковой и гемофильной инфекции в Российской Федерации // Эпидемиология и инфекц. болезни: актуальные вопросы. – 2017. – № 6. – С. 63–68.
8. Венгеров Ю. Я., Нагибина М. В., Коваленко Т. М. и др. Актуальные аспекты патогенеза, диагностики и лечения бактериальных гнойных менингитов // Инфекц. болезни: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 78–85. Doi: 10.24411/2305-3496-2018-00010.
9. Vengerov Yu. Ya. Gemofil'naya infektsiya // Infektsionnye bolezni: Natsional'noe rukovodstvo / eds by N. D. Yushchuk, Yu.Ya. Vengerov. Moscow, GEOTAR-Media, 2019: 346–353. (In Russ.). Doi: 10.33029/9704-6122-8-INB-2021-1-1104.
10. Frolova E. Ya., Filatov V. N. Epidemiological Monitoring and Prevention of Haemophilus influenzae type b in the RF // Journal Infectology. 2012;4(2):73–83. (In Russ.). Doi: 10.22625/2072-6732-2012-4-2-73-83.
11. Vengerov Yu. Ya., Nagibina M. V., Bogatyreva E. P., Bykova R. N., Koroleva I. S., Kryuchkova T. V., Platonov A. E., Migmanov T. E., Svistunova T. S. The clinical picture, diagnosing and treatment of Hib-meningitis in children // Infect. bolezni [Infectious diseases]. 2007;5(4):32–36. (In Russ.).
12. Vilnits A. A., Skripchenko N. V., Ivanova M. V., Ivashchenko I. A., Mazaeva E. M. Current features of Haemophilus meningitis in children. Èpidemiologiâ i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy [Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items]. 2016;(5):50–54. (In Russ.).
13. Egorova T. V., Malkova L. V., Dziuban I. F., Stolbov A. L. Hemophilic meningitis in children // Children infections. 2013;12(1):53–57. (In Russ.). Doi: 10.22627/2072-8107-2013-12-1-53-57.
14. Vilnits A. A., Skripchenko N. V., Gorelik E. Yu., Astapova A. V., Markova K. V., Egorova E. S. Bacterial purulent meningitis in children: is there a light at the end of the tunnel? // Children infections. 2021;20(4):28–34. (In Russ.). Doi: 10.22627/2072-8107-2021-20-4-28-34.
15. Koroleva I. S., Koroleva M. A., Melnikova A. A. Epidemiology of purulent bacterial meningitis in the period of pneumococcal and haemophilus vaccination in the Russian Federation // Èpidemiologiâ i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy [Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items]. 2017;6:63–68. (In Russ.).
16. Vengerov Yu. Ya., Nagibina M. V., Kovalenko T. M., Matosova S. V., Rusin P. V., Smirnova T. Yu., Mikhalyanova E. P., Razdoborina S. E. Current aspects of pathogenesis, diagnosis and treatment of purulent bacterial meningitis. // Infectious Diseases: News, Opinions, Training. 2018;7(1):78–85. (In Russ.). Doi: 10.24411/2305-3496-2018-00010.

Информация об авторах

Ситкина Екатерина Львовна, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-5678-6853; **Антонова Тамара Васильевна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-1784-6235; **Иванова Регина Анатольевна**, кандидат медицинских наук, доцент, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), научный сотрудник отдела врожденных инфекционных заболеваний, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства России (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-1809-9443; **Лиознов Дмитрий Анатольевич**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), директор, Научно-исследовательский институт гриппа им. А. А. Смородинцева (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3643-7354.

Information about authors

Sitkina Ekaterina L., Assistant of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID 0000-0002-5678-6853; **Antonova Tamara V.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID 0000-0002-1784-6235; **Ivanova Regina A.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Pavlov University, (Saint Petersburg, Russia), Research Fellow of the Department of Congenital Infectious Diseases, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-1809-9443; **Lioznov Dmitry A.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Director, Smorodintsev Research Institute of Influenza (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-3643-7354.

REFERENCES

1. Vengerov Yu. Ya. Gemofil'naya infektsiya // Infektsionnye bolezni: Natsional'noe rukovodstvo / eds by N. D. Yushchuk, Yu.Ya. Vengerov. Moscow, GEOTAR-Media, 2019: 346–353. (In Russ.). Doi: 10.33029/9704-6122-8-INB-2021-1-1104.

2. Frolova E. Ya., Filatov V. N. Epidemiological Monitoring and Prevention of Haemophilus influenzae type b in the RF // Journal Infectology. 2012;4(2):73–83. (In Russ.). Doi: 10.22625/2072-6732-2012-4-2-73-83.

3. Vengerov Yu. Ya., Nagibina M. V., Bogatyreva E. P., Bykova R. N., Koroleva I. S., Kryuchkova T. V., Platonov A. E., Migmanov T. E., Svistunova T. S. The clinical picture, diagnosing and treatment of Hib-meningitis in children // Infect. bolezni [Infectious diseases]. 2007;5(4):32–36. (In Russ.).

4. Vilnits A. A., Skripchenko N. V., Ivanova M. V., Ivashchenko I. A., Mazaeva E. M. Current features of Haemophilus meningitis in children. Èpidemiologiâ i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy [Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items]. 2016;(5):50–54. (In Russ.).

5. Egorova T. V., Malkova L. V., Dziuban I. F., Stolbov A. L. Hemophilic meningitis in children // Children infections. 2013;12(1):53–57. (In Russ.). Doi: 10.22627/2072-8107-2013-12-1-53-57.

6. Vilnits A. A., Skripchenko N. V., Gorelik E. Yu., Astapova A. V., Markova K. V., Egorova E. S. Bacterial purulent meningitis in children: is there a light at the end of the tunnel? // Children infections. 2021;20(4):28–34. (In Russ.). Doi: 10.22627/2072-8107-2021-20-4-28-34.

7. Koroleva I. S., Koroleva M. A., Melnikova A. A. Epidemiology of purulent bacterial meningitis in the period of pneumococcal and haemophilus vaccination in the Russian Federation // Èpidemiologiâ i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy [Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items]. 2017;6:63–68. (In Russ.).

8. Vengerov Yu. Ya., Nagibina M. V., Kovalenko T. M., Matosova S. V., Rusin P. V., Smirnova T. Yu., Mikhalyanova E. P., Razdoborina S. E. Current aspects of pathogenesis, diagnosis and treatment of purulent bacterial meningitis. // Infectious Diseases: News, Opinions, Training. 2018;7(1):78–85. (In Russ.). Doi: 10.24411/2305-3496-2018-00010.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

«Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова» — официальный научный журнал ПСПбГМУ, публикующий статьи по проблемам медицинской науки, практики и преподавания.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Учёные записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов докторских исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

В журнале имеются следующие разделы:

- передовые статьи;
- оригинальные статьи;
- обзоры и лекции;
- дискуссии;
- в помощь практическому врачу;
- краткие сообщения;
- история и современность;
- исторические даты;
- информация о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

• Редакция обеспечивает экспертизу оценку (двойное слепое рецензирование, которое предполагает, что ни рецензент, ни автор не знают друг друга) материалов, соответствующих ее тематике, с целью их экспертной оценки.

• Все рецензенты являются признанными специалистами по тематике рецензируемых материалов и имеют в течение последних 3 лет публикации по тематике рецензируемой статьи.

• Один из рецензентов является членом редколлегии журнала. После получения двух положительных рецензий статья рассматривается на заседании редколлегии, с обязательным участием члена редколлегии, рецензировавшего статью. По итогам обсуждения выносится решение о публикации статьи, отклонении, или ее доработке под руководством назначенного члена редакционной коллегии. В случае расхождения оценки статьи внешним рецензентом и членом редколлегии может быть назначено дополнительное рецензирование.

• На основании письменных рецензий и заключения Редколлегии рукопись принимается к печати, высыпается автору (соавторам) на доработку или отклоняется.

• В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ.

• Редакция обязуется направлять копии рецензий в Министерство образования и науки Российской Федерации при поступлении в редакцию издания соответствующего запроса.

• Рецензии хранятся в издательстве и в редакции издания в течение 5 лет.

- Статьи публикуются в журнале бесплатно.

ИНДЕКСИРОВАНИЕ

Публикации в журнале «Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова» входят в системы расчетов индексов цитирования авторов и журналов. «Индекс цитирования» — числовой показатель, характеризующий значимость данной статьи и вычисляющийся на основе последующих публикаций, ссылающихся на данную работу.

Журнал индексируется в системах:

• Российский индекс научного цитирования — библиографический и реферативный указатель, реализованный в виде базы данных, аккумулирующий информацию о публикациях российских ученых в российских и зарубежных научных изданиях. Проект РИНЦ разрабатывается с 2005 г. компанией «Научная электронная библиотека» (elibrary.ru). На платформе elibrary к 2012 г. размещено более 2400 отечественных журналов;

• Академия Google (Google Scholar) — свободно доступная поисковая система, которая индексирует полный текст научных публикаций всех форматов и дисциплин. Индекс Академии Google включает в себя большинство рецензируемых online журналов Европы и Америки крупнейших научных издательств.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Рекомендаций по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах» (Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

Редакция журнала при принятии решений и разрешении возможных конфликтов придерживается признанных международных правил, регулирующих этические взаимоотношения между всеми участниками публикационного процесса — авторами, редакторами, рецензентами, издателем и учредителем.

Положения, перечисленные в этом разделе, основаны на рекомендациях Committee on Publication Ethics (COPE), Publication Ethics and Publication Malpractice Statement издательства Elsevier, Декларации Ассоциации научных редакторов и издателей «Этические принципы научных публикаций».

I. Положение об информированном согласии

В своей работе журнал «Учёные записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» опирается на положения Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации в ред. 2013 г. (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects) и стремится обеспечить соблюдение этических норм и правил сбора данных для исследований, которые проводятся с участием людей. Перед началом проведения исследования ученый должен ознакомиться с положениями об информированном согласии Хельсинкской декларации и проводить исследование в строгом соответствии с принципами, изложенными ниже (пункты 25 – 32 в оригинальном документе).

1. Участие в качестве субъектов исследования лиц, способных дать информированное согласие, должно быть добровольным. Несмотря на то, что в ряде случаев может быть уместной консультация с родственниками или лидерами социальной группы, ни одно лицо, способное дать информированное согласие, не может быть включено в исследование, если оно не дало своего собственного добровольного согласия. В медицинском исследовании с участием в качестве субъектов исследования лиц, способных дать информированное согласие, каждый потенциальный субъект должен получить достаточную информацию о целях, методах, источниках финансирования, любых возможных конфликтах интересов, принадлежности к каким-либо организациям, ожидаемой пользе и потенциальных рисках, о неудобствах, которые могут возникнуть вследствие участия в исследовании, условиях, действующих после окончания исследования, а также о любых иных значимых аспектах исследования. Потенциальный субъект исследования

должен быть проинформирован о своем праве отказаться от участия в исследовании или отозвать свое согласие на участие в любой момент без каких-либо неблагоприятных для себя последствий. Особое внимание должно уделяться специфическим информационным потребностям каждого потенциального субъекта, а также методам, используемым для предоставления информации.

2. Убедившись, что потенциальный субъект понял предоставленную ему информацию, врач или иное лицо, имеющее соответствующую квалификацию, должны получить добровольное информированное согласие субъекта на участие в исследовании, предпочтительно в письменной форме. Если согласие не может быть выражено в письменной форме, должно быть надлежащим образом оформлено и засвидетельствовано устное согласие. Всем субъектам медицинского исследования должна быть предоставлена возможность получения информации об общих выводах и результатах исследования.

3. При получении информированного согласия на участие в исследовании врач должен проявлять особую осмотрительность в тех случаях, когда потенциальный субъект находится в зависимом по отношению к врачу положении, или может дать согласие под давлением. В таких случаях информированное согласие должно быть получено лицом, имеющим соответствующую квалификацию и полностью независимым от такого рода отношений.

4. Если потенциальным субъектом исследования является лицо, не способное дать информированное согласие, врач должен получить информированное согласие его законного представителя. Такие лица не должны включаться в исследования, которые не несут для них вероятной пользы, кроме случаев, когда такое исследование проводится в целях улучшения оказания медицинской помощи группе людей, представителем которой является потенциальный субъект, не может быть заменено исследованием на лицах, способных дать информированное согласие, а также связано только с минимальными рисками и неудобствами.

5. Если потенциальный субъект, признанный не способным дать информированное согласие, способен, тем не менее, выразить собственное отношение к участию в исследовании, врач должен запросить его мнение в дополнение к согласию его законного представителя. Несогласие потенциального субъекта должно учитываться.

6. Исследования с участием субъектов, физически или психически не способных дать согласие, например, пациентов, находящихся в бессознательном состоянии, могут проводиться только при условии, что физическое или психическое состояние, препятствующее получению информированного согласия, является неотъемлемой характеристикой исследуемой группы. В таких случаях врач должен запрашивать информированное согласие у законного представителя. Если такой представитель не доступен и если включение пациента не может быть отсрочено, исследование может проводиться без получения информированного согласия при условии, что особые причины для включения субъектов в исследование в состоянии, препятствующем предоставлению информированного согласия, оговорены в протоколе исследования, а проведение исследования одобрено комитетом по этике. При первой возможности должно быть получено согласие субъекта или его законного представителя на продолжение участия в исследовании.

7. Врач должен предоставить пациенту полную информацию о том, какие из аспектов лечения относятся к проводимому исследованию. Отказ пациента участвовать в исследовании или решение о выходе из исследования не должны отражаться на его взаимоотношениях с врачом.

8. В медицинских исследованиях с использованием биологических материалов или данных, допускающих идентификацию лица, от которого они были получены,

например, при исследованиях материалов либо данных, содержащихся в биобанках или аналогичных хранилищах, врач должен получить информированное согласие на получение, хранение и/или повторное использование таких материалов и данных. Могут иметь место исключения, когда получение согласия для такого исследования невозможно или нецелесообразно. В таких случаях исследование может проводиться только после рассмотрения и одобрения комитетом по этике.

II. Положение о правах человека

При представлении результатов экспериментальных исследований на людях необходимо указать, соответствовали ли проведенные процедуры этическим нормам, прописанным в Хельсинкской декларации. Если исследование проводилось без учета принципов Декларации, необходимо обосновать выбранный подход к проведению исследования и гарантировать, что этический комитет организации, в которой проводилось исследование, одобрил выбранный подход.

III. Оформление рукописи

1. Рукопись. Направляется в редакцию в электронном варианте через online-форму. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение *.doc, *.docx, *.rtf).

2. Объем полного текста рукописи должен составлять примерно 0,5 авторских листа (20 000 знаков).

3. Формат текста рукописи. Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,0 pt. Отступы с каждой стороны страницы – 2 см. Выделения в тексте можно приводить ТОЛЬКО курсивом или **полужирным** начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «Найти и заменить»).

4. Файл с текстом статьи, загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы). Структура рукописи должна соответствовать шаблону:

• **Авторы статьи.** При написании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества (Иванов П. С., Петров С. И., Сидоров И. П.)

• **Название учреждения.** Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и ФИО авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

• **Русскоязычная аннотация** должна быть (если работа оригинальная) структурированной: введение, цель, материал и методы, результаты, выводы. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен быть в пределах 150 – 200 слов (250 – 750 знаков). В аннотации не должно быть общих слов. Рекомендуем обратиться к руководствам по написанию аннотаций, например: <http://authorservices.taylorandfrancis.com/abstracts-and-titles/> (англ.) или: <http://www.scieditor.ru/jour/article/view/19> (русс.)

• Название статьи.

• **Ключевые слова.** Необходимо указать ключевые слова (от 4 до 10), способствующие индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке.

• **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.

• **Article title.** Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по

смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

Название статьи на английском языке рекомендуем давать с прописных букв (кроме предлогов и союзов):

Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure in Elderly People: Literature Review

• **Author names.** ФИО необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях, корректный формат: Ivan I. Ivanov. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN.

• **Affiliation.** Необходимо указывать англоязычное название учреждения. Наиболее полный список названий российских учреждений в их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ: eLibrary.ru.

• **Keywords.** Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США – Medical Subject Headings (MeSH).

• **Полный текст** (на русском и/или английском языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать формату IMRAD (Introduction, Methods, Results and Discussion – Введение, Методы, Результаты и Обсуждение) с выделением соответствующих разделов.

• **Благодарности на русском языке:** в этом разделе должны быть указаны ФИО людей, которые помогали в работе над статьей, но не являются авторами, а также информация о финансировании, как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

• **Благодарности на английском языке (Acknowledgements).**

• **Информация о конфликте интересов** (перевод этой информации также должен быть сделан). Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов не является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.

• **Список литературы (и перевод).** Оформление списка литературы осуществляется в соответствии с требованиями «Ванкуверского стиля» с указанием в конце источника индекса DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Поиск DOI на сайте: <http://search.crossref.org/>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке.

Правила оформления списка литературы

Нумерация в списке литературы осуществляется по мере цитирования, а не в алфавитном порядке. В тексте статьи библиографические ссылки даются цифрами в квадратных скобках: [1, 2, 3, 4, 5].

Внимание!

НЕ ЦИТИРУЮТСЯ:

- тезисы, учебники, учебные пособия. Материалы конференций могут быть включены в список литературы только в том случае, если они доступны, обнаруживаются поисковыми системами;

- статистические сборники (указываются в постраничных сносках);

- диссертации без депонирования не указываются вообще!

Источниками в списке литературы могут быть печатные (опубликованные, изданные полиграфическим способом) и электронные издания (книги, имеющие ISBN, или статьи из периодических журналов, имеющие ISSN).

Примеры оформления

При оформлении ссылки рекомендуется обращать внимание на пример ниже, учитывая все детали (интервалы, знаки препинания, заглавные буквы и пр.):

Dulaev A. L., Tsel A. N., Usubaliyev K. T., Iljushchenko N. E., Mushtin N. E. Результаты первичного эндопротезирования тазобедренного сустава при переломах вертельной области бедренной кости у пациентов пожилого возраста // Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. – 2016. – Т. 23, № 1. – С. 54–58.

• References (список на английском).

Внимание! Все имена авторов русскоязычных источников пишем на транслите в системе «BSI», а имена авторов иностранных источников – на английском. Название русскоязычных журналов на английском должно быть взято у издателя (как правило, на сайте журнала есть английская версия). Названия иностранных журналов и книги следует ставить в оригинале. Указывать всех авторов. Менять очередность авторов в изданных источниках не допускается. Сначала пишется фамилия автора, затем – инициалы:

Dulaev A. K., Tsel A. N., Usubaliyev K. T., Iljushchenko N. E., Mushtin N. E. Results of primary hip endoprostheses replacement at fractures of trochanteric region of the femur in elderly patients. *Uchenye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta imeni akademika I. P. Pavlova*. 2016;23(1):54–58. (In Russ.).

Автор несет полную ответственность за точность и достоверность данных, приведенных в рукописи статьи, присыпаемой в редакцию журнала.

• **Английский язык и транслитерация.** При публикации статьи часть или вся информация должна быть продублирована на английский язык или транслитерирована (имена собственные).

При транслитерации рекомендуется использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names / Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press как «British Standard». Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой: <http://www.transliteration.com/transliteration/en/russian/bgn-pcgn/>.

• **Таблицы** следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны. *Названия таблиц необходимо переводить на английский.*

• **Рисунки** (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключением работ, где это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подрисуночной подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны. *Подрисуночные подписи необходимо переводить на английский.*

• **Фотографии, отпечатки экранов мониторов** (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для

подачи статьи в виде файлов формата *.jpg, *.bmp, *.gif (*.doc и *.docx – в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть >300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисуточную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст (пример: *Rис. 1. Сеченов Иван Михайлович*).

• **Соответствие нормам этики.** Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных – соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета).

• **Сопроводительные документы.** При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате *.pdf). К сопроводительным документам относится **сопроводительное письмо** с места работы автора с печатью и подписью руководителя организации, а также подписями всех соавторов (для каждой указанной в рукописи организации необходимо предоставить отдельное сопроводительное письмо). Сопроводительное письмо должно содержать сведения, что данный материал не был опубликован в других изданиях и не принят к печати другим издательством/издающей организацией, конфликт

интересов отсутствует. В статье отсутствуют сведения, не подлежащие опубликованию.

• **Письмо-сопровождение**, подписанное каждым автором: «Настоящим подтверждаю передачу прав на публикацию статьи ФИО авторов „Название статьи“ в неограниченном количестве экземпляров в журнале «Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова», включая электронную версию журнала».

IV. Авторские права

Авторы, публикующие статьи в данном журнале, соглашаются со следующим.

1. Авторы сохраняют за собой авторские права на работу и предоставляют журналу право первой публикации работы на условиях лицензии Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале.

2. Авторы сохраняют право заключать отдельные контрактные договоренности, касающиеся не-эксклюзивного распространения версии работы в опубликованном здесь виде (например, размещение ее в институтском хранилище, публикацию в книге), со ссылкой на ее оригинальную публикацию в этом журнале.

3. Авторы имеют право размещать их работу в сети Интернет (например, в институтском хранилище или на персональном сайте) до и во время процесса рассмотрения ее данным журналом, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу (См. *The Effect of Open Access*).

МАТЕРИАЛЫ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ СЛЕДУЕТ ЗАГРУЖАТЬ НА САЙТ ЖУРНАЛА

Информация по заполнению электронной формы для отправки статьи в журнал подробно описана на сайте <http://www.sci-notes.ru/jour>.

197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6-8,
Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И. П. Павлова,
Редакция журнала «Учёные записки ПСПбГМУ».

телефон: 338-70-07
факс: 8 (812) 338-66-77
e-mail: nauka@spb-gmu.ru
<http://www.sci-notes.ru>

Главный редактор – академик РАН, профессор *C. Ф. Багненко*
Зам. главного редактора – профессор *Э. Э. Звартау*
Зам. главного редактора – академик РАН, профессор *Ю. С. Полушин*

REGULATIONS FOR AUTHORS

The «The Scientific Notes of Pavlov University» is the official journal of the IPP-SPSMU. It publishes reports on the problems of medical science, practical work and teaching.

In accordance with the resolution of the Higher Attestation Commission (HAC) of the Ministry of Education and Science the journal «The Scientific Notes of Pavlov University» is included in the list of the leading reviewed scientific journals issued in the Russian Federation and is recommended for publication of the main results of dissertation researches.

The journal offers the following sections:

- editorials;
- original papers;
- reviews and lectures;
- discussions;
- practical guidelines
- brief information;
- history and present day events;
- historical calendar;
- information on the schedule of conferences, symposia, and congresses.

PEER REVIEW PROCESS

• Editorial staff provides expert analysis (double blind review, implying that neither author nor reviewer know each other) of the materials, going with its subject for the purpose of its expert analysis.

• All the readers are acknowledged specialists in the subject of reviewed materials and have had publications on the subject of reviewed article during the last 3 years.

• One of the readers is a member of editorial board of the journal. Having received two appreciations, the article was considered at the meeting of editorial board with obligatory participation of the member of editorial board who reviewed the article. Following the results of the discussion a decision is made about the publication of the article, its rejection or its adaptation under the guidance of appointed member of editorial board. In case of discrepancy of evaluation of the article by the external reviewer and the member of the editorial board, additional peer review can be set up.

• Pursuant to written reviews and conclusion of the Editorial board the manuscript is accepted for printing, sent to the author (coauthors) for adaptation or rejected.

• In case of refusal in publication of the article the editorial staff sends a reasoned refusal to the author.

• The Editorial staff will send copies of the reviews to the Ministry of Education and Science of the Russian Federation in case of corresponding inquiry sent to the editorial staff of the journal.

- Reviews are kept in the publishing house for 5 years.
- Articles are published in the journal free of charge.

INDEXATION

Articles in «The Scientific Notes of Pavlov University» are included into systems of settlements of citation indexes of authors and journals. «Citation index» is an index number, characterizing significance of this article, which can be calculated based on following publications, referring to this paper.

The journal is indexed in several systems:

Russian Scientific Citation Index (RSCI) — a database, accumulating information on papers by Russian scientists, published in native and foreign titles. The RSCI project is under development since 2005 by «Electronic Scientific Library» foundation (elibrary.ru). Over 2400 of national journals had been published on platform elibrary by 2012.

Google Academy (Google Scholar) is a freely accessible web search engine that indexes the full text of scholarly literature across an array of publishing formats and disciplines. The Google Scholar index includes most peer-reviewed online journals of Europe and America's largest scholarly publishers, plus scholarly books and other non-peer reviewed journals.

AUTHOR GUIDELINES

Preparing the manuscript to the Editorial Board, authors are kindly requested to adhere to the following regulations based on the «Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals», developed by the International Committee of Medical Journal Editors. Making decisions and resolving possible conflicts, the Editorial Board of the journal adheres to the recognized international rules governing ethical relations between all participants of the publication process — authors, editors, reviewers, publisher and founder.

The provisions listed in this part are based on the recommendations of the Committee on Publication Ethics (COPE), the Publication Ethics and Publication Malpractice Statement of the publisher Elsevier, the Declaration of the Association of scientific editors and publishers «Ethical principles of scientific publication».

I. Provision of Informed Consent

The work of the journal «The Scientific Notes of Pavlov University» is based on the World Medical Association Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (updated in 2013) and is directed to ensure compliance with ethical principles and rules of data collection for researches carried out with the involvement of human subjects. Before starting the research, the scientist must read provisions of the informed consent of the Declaration of Helsinki and carry out the research in strict accordance with the principles set out below (items 25—32 in original document).

1. Participation by individuals capable of giving informed consent as subjects in medical research must be voluntary. Although it may be appropriate to consult family members or community leaders, no individual capable of giving informed consent may be enrolled in a research study unless he or she freely agrees.

2. In medical research involving human subjects capable of giving informed consent, each potential subject must be adequately informed of the aims, methods, sources of funding, any possible conflicts of interest, institutional affiliations of the researcher, the anticipated benefits and potential risks of the study and the discomfort it may entail, post-study provisions and any other relevant aspects of the study. The potential subject must be informed of the right to refuse to participate in the study or to withdraw consent to participate at any time without reprisal. Special attention should be given to the specific information needs of individual potential subjects as well as to the methods used to deliver the information. After ensuring that the potential subject has understood the information, the physician or another appropriately qualified individual must then seek the potential subject's freely-given informed consent, preferably in writing. If the consent cannot be expressed in writing, the non-written consent must be formally documented and witnessed. All medical research subjects should be given the option of being informed about the general outcome and results of the study.

3. When seeking informed consent for participation in a research study the physician must be particularly cautious if the potential subject is in a dependent relationship with the physician or may consent under duress. In such situations the informed consent must be sought by an appropriately

qualified individual who is completely independent of this relationship.

4. For a potential research subject who is incapable of giving informed consent, the physician must seek informed consent from the legally authorised representative. These individuals must not be included in a research study that has no likelihood of benefit for them unless it is intended to promote the health of the group represented by the potential subject, the research cannot instead be performed with persons capable of providing informed consent, and the research entails only minimal risk and minimal burden.

5. When a potential research subject who is deemed incapable of giving informed consent is able to give assent to decisions about participation in research, the physician must seek that assent in addition to the consent of the legally authorised representative. The potential subject's dissent should be respected.

6. Research involving subjects who are physically or mentally incapable of giving consent, for example, unconscious patients, may be done only if the physical or mental condition that prevents giving informed consent is a necessary characteristic of the research group. In such circumstances the physician must seek informed consent from the legally authorised representative. If no such representative is available and if the research cannot be delayed, the study may proceed without informed consent provided that the specific reasons for involving subjects with a condition that renders them unable to give informed consent have been stated in the research protocol and the study has been approved by a research ethics committee. Consent to remain in the research must be obtained as soon as possible from the subject or a legally authorised representative.

7. The physician must fully inform the patient which aspects of their care are related to the research. The refusal of a patient to participate in a study or the patient's decision to withdraw from the study must never adversely affect the patient-physician relationship.

8. For medical research using identifiable human material or data, such as research on material or data contained in biobanks or similar repositories, physicians must seek informed consent for its collection, storage and/or reuse. There may be exceptional situations where consent would be impossible or impracticable to obtain for such research. In such situations the research may be done only after consideration and approval of a research ethics committee.

II. Provision of Human Rights

When presenting results of the experimental research involving human subjects, it is necessary to note that procedures were carried out in accordance with ethical principles of the Declaration of Helsinki. If the research was carried out without accounting principles of the Declaration, it is necessary to substantiate the chosen approach to the research and ensure that the ethics committee of the organization, where the research was carried out, approved this approach.

III. Manuscript preparation

1. Manuscript. Please sent the manuscript to the Editorial Board uploading via the online form. You should upload your manuscript as a Microsoft Office Word document (*.doc, *.docx, *.rtf.).

2. The length of the full text of the manuscript should not exceed 0.5 authors sheet (20 000 characters).

3. Manuscript formatting. The text should be printed in Times New Roman, font size 12 pt and line spacing 1.0 pt. Margins on each side of the page are 2 cm. It is acceptable to use ONLY *italic* and bold formatting in the text, but not underlining. It is necessary to remove all repeated spaces and extra line breaks from the text (automatically through the Microsoft Word service «Find and replace»).

4. The file with the text of the manuscript uploaded via the online form should contain all the information for publication (including figures and tables). Please organize the structure of the manuscript according to the following template:

- **Author names in Russian.** When writing author names of the manuscript, the surname should be standed before initials of the name and the patronymic (Ivanov P. S., Petrov S. I., Sidorov I. P.).

- **Affiliation in Russian.** You should use the official FULL name of institution (without abbreviations). If authors from different institutions took part in the writing of the manuscript, it is necessary to correlate names of institutions and author names adding numerical indices in the upper register before names of institutions and surnames of appropriate authors.

- **Abstract in Russian** should be (if the work is original) structured: introduction, objective, material and methods, results, conclusion. The abstract should fully correspond to the content of the work. The text length of the abstract should be within 150 – 200 words (250 – 750 characters). The abstract should not contain general words. We refer to use guidelines for writing annotations, for example: <http://authorservices.taylorandfrancis.com/abstractsandtitles/> (Eng.) or: <http://www.scieditor.ru/jour/article/view/19> (Russ.)

- **Article title.**

- **Keywords.** It is necessary to use keywords (from 4 to 10) that promote the indexing of the manuscript in search engines. Keywords should correspond in pairs in Russian and English.

- **Abstract in English.** The English version of the abstract of the manuscript should be in the sense and structure fully consistent with the Russian version and correct in terms of English.

- **Article title in English.** The article title in English should be correct in terms of English and within the sense fully consistent with the Russian version. We recommend to write the article title in English in capital letters (except prepositions and conjunctions): Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure in Elderly People: Literature Review.

- **Author names in English.** Full name should be printed in accordance with your foreign passport or in the same way as previously published in foreign journals. The correct format: Ivan I. Ivanov. Authors who publish for the first time and do not have foreign passport should use the transliteration standard BGN/PCGN.

- **Affiliation in English.** You should use the english name of an institution. The most complete list of names of Russian institutions and their official English version can be found on the RUNEB website: eLibrary.ru.

- **Keywords in English.** When selecting keywords in English, you should use the thesaurus of the U. S. National Library of Medicine – Medical Subject Headings (MeSH).

- **Full text** (in Russian and/or English) should be structured in sections. The structure of the full text of the manuscript devoted to the description of the results of the original research should correspond to the format **IMRAD** (Introduction, Methods, Results and Discussion) with marking appropriate sections.

- **Acknowledgements in Russian:** this section should contains full names of people who helped in the work on the manuscript, but are not authors, as well as information about the financing of both scientific work and the process of publication of the manuscript (fund, commercial or public organization, private person, etc.). You do not need to indicate the amount of funding.

- **Acknowledgements in English** (Acknowledgements).

- **Conflict of interest information** (translation of this information should also be done). Authors should disclose potential and obvious conflicts of interest related to the manuscript. A conflict of interest can be any situation (financial relations, service or

work in institutions with financial or political interest in the published materials, official duties, etc.) that can affect the author of the manuscript and lead to concealment, distortion of data or change their interpretation. The presence of a conflict of interest for one or more authors is not a reason for refusal to publish the manuscript. The concealment of potential and obvious conflicts of interests of the authors revealed by the Editorial Board can become the reason for refusal in consideration and publication of the manuscript.

• **References (and translation).** Reference list should be prepared in accordance with the requirements of the «Vancouver style» noting at the end the DOI (Digital Object Identifier; a unique digital identifier of the article in the CrossRef system). Search for DOI on the website: <http://search.crossref.org/>. You should enter the article title in English in a search string to obtain a DOI.

• **Reference list guidelines.** References should be enumerated in the order in which they are cited, but not in alphabetical order. Bibliographic references in the text of the manuscript should be listed in Arabic numerals figures and enclosed in square brackets: [1, 2, 3, 4, 5].

Important!

NOT QUOTED:

— theses, textbooks, manuals. Conference materials can be included in the list of references only if they are available, detected by search engines;

— statistic digests (indicated in pagebypage footnotes);
— dissertations without depositing are not indicated at all!

Sources in references can be published and electronic versions of publications (books with ISBN, or articles from periodicals with ISSN).

For example:

When listed references, it is recommended to pay attention to the example below, taking into account all the details (intervals, punctuation marks, capital letters, etc.):

Dulaev A. L., Tsed, A. N., Usualiev, L. N., Iliushchenko K. G., Mushtin N. E. Results of primary hip endoprosthesis replacement at fractures of trochanteric region of the femur in elderly patients // The Scientific Notes of Pavlov University. — 2016. — 2016. — T. 23, № 1. — P. 54–58.

• **References (in English).**

Important! All author names of the Russian-language sources should be printed in accordance with the transliteration system «BSI», and author names of foreign sources — in English. The name of Russian-language journals in English should be taken from the publisher (as a rule, English version is on the website of the journal). Names of foreign journals and books should be put in the original. Specify all authors. It is excluded changing the order of authors in published sources. Please begin with the author's surname, then initials:

Dulaev A. K., Tsed A. N., Usualiev K. T., Iliushchenko N. E., Mushtin N. E. Results of primary hip endoprosthesis replacement at fractures of trochanteric region of the femur in elderly patients. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2016;23(1):54–58. (In Russ.).

The author is fully responsible for the accuracy and reliability of the presented data in the manuscript sent to the journal.

• **English translation.** When publishing the article, part or all of the information should be repeated in English or transliterated (proper names).

We recommend to use BGN/PCGN standard (United States Board on Geographic Names / Permanent Committee on geographic Names for British Official Use) recommended by Oxford University Press as «British Standard». You can use the following link to transliterate your text in accordance with the BGN standard: <http://www.transliteration.com/transliteration/en/russian/bgnpcgn/>.

• **Tables** should be placed in the text of the manuscript, have enumerated title and clearly marked columns, be con-

venient and understandable for reading. The data of tables should correspond to figures in the text, but should not repeat the information presented in the text. References to tables in the text are required. Names of tables should be translated into English.

• **Figures** (graphics, diagrams, schemes, drawings and other illustrations drawn by MS Office) should be contrasting and clear. Reduce graphical material to minimum (unless the nature of your study dictates otherwise). Each figure should be placed in the text and accompanied by enumerated caption. References to figures in the text are required. Captions should be translated in English.

• **Pictures, screenshots** and other not drawn illustrations should be uploaded as separate files via our web form in *.jpg, *.bmp or *.gif (*.doc and *.docx — if the image contains additional notes). The image resolution should be >300 dpi. Image files should be named according to the number of the picture in the text. The description of the file should contain the separate caption, which should correspond to the name of the picture placed in the text (for example: Fig. 1. Sechenov Ivan Mikhailovich).

• **Ethics statement.** When publishing results of original work, it is necessary to indicate whether the participants signed the informed consent. In the case of studies involving animals, it is necessary to indicate whether the protocol of the research corresponds to the ethical principles and standards of biomedical research involving animals. In both cases, it is necessary to indicate whether the protocol of the research was approved by the ethics committee (with the name of the organization, its location, protocol number and date of the meeting of the committee).

• **Supporting documents.** When submitting a manuscript to the Journal Editorial Board, it is necessary to additionally upload files containing scanned images of filled and certified supporting documents (*.pdf). Supporting documents include a cover letter from the author's place of work authenticated by seal and signed by the head of the organization, as well as signed by all co-authors (we require a separate letter for each of the affiliations declared in the manuscript). The cover letter should contain information that this material has not been published in other publications and is not under consideration for publication in another publisher/publishing organization, and there is no conflict of interest. The article does not contain information that cannot be published.

• **Cover letter.** The cover letter should be signed by each co-author: «I hereby confirm the transfer of rights to publish the article of author FULL NAMES «Article title» in an unlimited number of copies in the journal «The Scientific Notes of Pavlov University», including the electronic version of the journal».

IV. Copyright

Authors who publish with this journal agree to the following terms:

1. The authors retain their copyrights of the work and grant the journal the right to publish the work in the first place under the terms of the Creative Commons Attribution License, which allows others to distribute this work with the mandatory preservation of references to authors of the original work and the original publication in this journal.

2. The authors retain their rights to conclude separate contractual arrangements for the non-exclusive distribution of the published version of the work (for example, placement in an institutional data warehouse, publication in a book), with reference to its original publication in this journal.

3. The authors have the right to post their work on the Internet (for example, in institutional data warehouse or personal website) before and during the process of reviewing it by this journal, as this can lead to productive discussion and more references to this work (See The Effect of Open Access).

SOFT COPIES OF MATERIALS SHOULD BE UPLOADED TO THE WEBSITE OF THE JOURNAL

Information of filling in of electronic form for sending article to the journal can be found on the website <http://www.sci-notes.ru/jour>.

197022, Saint Petersburg, 6-8 Lev Tolstoy str.,
Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Tel.: 7 (812) 338-70-07
Fax: 7 (812) 338-66-77
e-mail: nauka@spb-gmu.ru

Editorial Office of the journal «The Scientific Notes of IPP-SPSMU» <http://www.sci-notes.ru>

Editor-in-chief – *S. F. Bagnenko*, MD, PhD, DMSc, professor, academician of RAS

Deputy Editors – *E. E. Zvartau*, MD, PhD, DMSc, professor

Deputy Editors – *Yu. S. Polushin*, MD, PhD, DMSc, professor, academician of RAS

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ!

Сообщаем Вам, что на журнал «Учёные записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» проводится подписка по каталогу «Пресса России». Подписной индекс для организаций и частных лиц – 29248.

Информацию о подписке на журнал «Учёные записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Вы также можете получить в РИЦ ПСПбГМУ им. И. П. Павлова.

Адрес: 193089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6-8

Телефон: (812) 338-70-07

Факс: (812) 338-66-77

Компьютерная верстка и подготовка оригинал-макета *A. A. Чиркова*
Корректор *B. A. Черникова*

18+

Журнал зарегистрирован
Государственным комитетом Российской Федерации по печати.

Свидетельство ПИ № ФС 77 - 83642 от 26 июля 2022 г.

Подписано в печать 21.10.2022 г. Формат бумаги 60×90^{1/8}.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 16,5. Тираж 1000 экз. № 167/22.

РИЦ ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова,
197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8.

© УЧЁНЫЕ ЗАПИСКИ ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, 2022