



*Кв. Павлов*

PAVLOV UNIVERSITY

# THE SCIENTIFIC NOTES

of Pavlov University

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

Editor-in-chief  
Sergei F. BAGNENKO

---

Vol. XXX · № 2 · 2023

SAINT PETERSBURG  
2023

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 XXX · № 2 · 2023

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ  
2023

## 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 –**

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

*Полушин 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 –**

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

*Артемяева 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

*Беженарь 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

*Гиндина 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

*Зайнулина 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

*Крупницкий 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 преподавания 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, заслуженный 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 нейрореабилитации 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 отделом 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 аддитивных состояний отдела психофармакологии Института 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

*Тышков 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

*Тотлян Арег 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

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

*Шелхова 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

*Шелкова 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. Bagnenko*, 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. Bezhenar* – 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. Kvetnaya* – 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 Candidat of Science and of a Doctor of Science.

# СОДЕРЖАНИЕ

## Исторические даты

Журавлёв А. А.

«ЖЕЛАНИЕ СДЕЛАТЬСЯ ПОЛЕЗНЫМ ЧЛЕНОМ ОБЩЕСТВА»  
ИЛИ КАК В РОССИЙСКОЙ ИМПЕРИИ РЕШАЛАСЬ ПРОБЛЕМА НЕХВАТКИ  
МЕДИЦИНСКИХ КАДРОВ НА ПЕРИФЕРИИ В НАЧАЛЕ XX СТОЛЕТИЯ .....10

## Организация здравоохранения

Афонин А. Н., Киселева Н. Н., Яременко А. И., Вишняков Н. И.

МЕСТО ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В СОВРЕМЕННОМ ЗДРАВООХРАНЕНИИ  
И МЕДИЦИНСКОМ ОБРАЗОВАНИИ .....16

## Оригинальные работы

Бонь Е. И., Максимович Н. Е., Дорошенко Е. М., Смирнов В. Ю., Данилевич М. А., Голушко А. С.

ИЗМЕНЕНИЯ АМИНОКИСЛОТНОГО ПУЛА В ТЕМЕННОЙ ДОЛЕ И ГИППОКАМПЕ КРЫС  
ПРИ НЕПОЛНОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ .....25

Афанасьева К. С., Смирнова А. Г., Власова Ю. Ю., Моисеев И. С., Бондаренко С. Н.

МЕСТО АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК  
В ПЕРВОЙ ПОЛНОЙ РЕМИССИИ ПРИ Rh-ПОЗИТИВНОМ ОСТРОМ ЛИМФОБЛАСТНОМ  
ЛЕЙКОЗЕ У ВЗРОСЛЫХ .....30

Рыбакова М. Г., Кузнецова И. А., Азанчевская В. С., Высотский В. Е., Власова М. Т.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ СЕРДЦА ПРИ COVID-19 .....40

Жариков Ю. О., Масленников Р. В., Жарикова Т. С., Гаджихамедова А. Н., Алиева А. М.,  
Нерестюк Я. И., Николенко В. Н.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ФАЗОВОГО УГЛА И ИНДЕКСА СКЕЛЕТНОЙ МУСКУЛАТУРЫ  
У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИ .....47

Багненко Е. С.

ДИНАМИКА ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПАЦИЕНТОК  
КОСМЕТОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКИ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ .....55

## Наблюдения из практики

Кошелева М. Л., Ефет Е. А., Лаптиев С. А.

ГИПОМЕЛАНОЗ ИТО: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ .....61

## Обзоры и лекции

Смирнова Н. Н., Куприенко Н. Б., Уразгильдеева С. А.

ЛИПОПРОТЕИНЫ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ: МЕТАБОЛИЗМ, БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ  
И РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ. ЧАСТЬ 1 .....69

Никонова М. Л., Кац Л. К.

АССОЦИАЦИЯ МУТАЦИИ В ГЕНЕ RUNX1 С ИСХОДОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ  
ПРИ ОСТРОМ МИЕЛОИДНОМ ЛЕЙКОЗЕ (МЕТА-АНАЛИЗ) .....77

Пархоменко Т. В., Галибин О. В., Томсон В. В.

НЕИНВАЗИВНЫЙ МЕТОД МОНИТОРИНГА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ  
ЖИВЫХ КЛЕТОК .....88

Правила для авторов.....98

# CONTENTS

## Historical Calendar

Zhuravlyov A. A.

«THE DESIRE TO BECOME A USEFUL MEMBER OF SOCIETY» OR HOW THE RUSSIAN EMPIRE TRIED TO SOLVE THE PROBLEM OF A SHORTAGE OF MEDICAL PERSONNEL IN THE PERIPHERY AT THE BEGINNING OF THE 20<sup>TH</sup> CENTURY .....10

## Health care organization

Afonin A. N., Kiseleva N. N., Yaremenko A. I., Vishnyakov N. I.

THE PLACE OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN MODERN HEALTHCARE AND MEDICAL EDUCATION .....16

## Original papers

Bon E. I., Maksimovich N. E., Doroshenko E. M., Smirnov V. Yu., Danilevich M. A., Golushko A. S.

CHANGES IN THE AMINO ACID POOL IN THE RAT PARIETAL LOBE AND HIPPOCAMPUS WITH INCOMPLETE CEREBRAL ISCHEMIA .....25

Afanaseva K. S., Smirnova A. G., Vlasova Yu. Yu., Moiseev I. S., Bondarenko S. N.

PLACE OF ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN THE FIRST COMPLETE REMISSION IN Ph-POSITIVE ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN ADULTS .....30

Rybakova M. G., Kuznetsova I. A., Azanchevskaya S. V., Vysotsky V. E., Vlasova M. T.

PATHOMORPHOLOGY OF THE HEART IN COVID-19 .....40

Zharikov Yu. O., Maslennikov R. V., Zharikova T. S., Gadzhiakhmedova A. N., Aliyeva A. M., Nerestyuk Ya. I., Nikolenko V. N.

RELATIONSHIP OF PHASE ANGLE AND SKELETAL MUSCLE INDEX IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS OF DIFFERENT ETIOLOGIES .....47

Bagnenko E. S.

DYNAMICS OF PSYCHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF FEMALE PATIENTS OF A COSMETOLOGICAL CLINIC DURING TREATMENT .....55

## Observation from practice

Kosheleva M. L., Efet E. A., Laptiev S. A.

HYPOMELANOSIS OF ITO: DESCRIPTION OF THE CLINICAL CASE .....61

## Reviews and lectures

Smirnova N. N., Kuprienko N. B., Urazgildeeva S. A.

HIGH DENSITY LIPOPROTEINS: METABOLISM, BIOLOGICAL FUNCTIONS AND RISK OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY. PART 1 .....69

Nikonorova M. L., Kats L. K.

ASSOCIATION OF A MUTATION IN THE RUNX1 GENE WITH THE OUTCOME OF THE DISEASE IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA (META-ANALYSIS) .....77

Parkhomenko T. V., Galibin O. V., Tomson V. V.

NONINVASIVE METHOD OF MONITORING THE FUNCTIONAL STATE OF LIVING CELLS .....88

Regulations for authors.....98



© СС © А. А. Журавлёв, 2023  
УДК 614.23/.25 : 947.083.1 (091)  
DOI: 10.24884/1607-4181-2022-30-2-10-15

## 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

# «ЖЕЛАНИЕ СДЕЛАТЬСЯ ПОЛЕЗНЫМ ЧЛЕНОМ ОБЩЕСТВА» ИЛИ КАК В РОССИЙСКОЙ ИМПЕРИИ РЕШАЛАСЬ ПРОБЛЕМА НЕХВАТКИ МЕДИЦИНСКИХ КАДРОВ НА ПЕРИФЕРИИ В НАЧАЛЕ XX СТОЛЕТИЯ

Поступила в редакцию 03.04.2023 г.; принята к печати 13.09.2023 г.

## Резюме

Статья посвящена вопросу, как в дореволюционный период в Российской империи решалась проблема нехватки профессионально подготовленных специалистов на периферии. Использовались несколько вариантов. Местные органы управления выделяли средства на стипендии, но за их получение необходимо было отработать несколько лет в регионе. Общественные организации также выделяли средства для обучения, но на условии подписания договора и в дальнейшем выплаты предоставленного кредита. Практика получила продолжение в виде распределения выпускников в советский период, и целевых направлений в современной России.

**Ключевые слова:** Женский медицинский институт, стипендии, Министерство народного просвещения, слушательницы

**Для цитирования:** Журавлёв А. А. «Желание сделатьсь полезным членом общества» или как в Российской империи решалась проблема нехватки медицинских кадров на периферии в начале XX столетия. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2023; 30(2):10–15. DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-2-10-15.

\* **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](mailto:crane_62@mail.ru).

## Alexander A. Zhuravlyov\*

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

# «THE DESIRE TO BECOME A USEFUL MEMBER OF SOCIETY» OR HOW THE RUSSIAN EMPIRE TRIED TO SOLVE THE PROBLEM OF A SHORTAGE OF MEDICAL PERSONNEL IN THE PERIPHERY AT THE BEGINNING OF THE 20<sup>TH</sup> CENTURY

Received 03.04.2023; accepted 13.09.2023

## Summary

The article is devoted to the question of how the problem of the lack of professionally trained specialists in the periphery was solved in the pre-revolutionary period in the Russian Empire. Several options have been used. Local governments allocated funds for scholarships, but in order to receive them, it was necessary to work for several years in the region after graduation. Public organizations also allocated funds for training, but on the condition of signing an agreement and further repayment of the provided loan. The practice was continued in the form of the distribution of graduates in the Soviet period, and target education in modern Russia.

**Keywords:** Women's Medical Institute, scholarships, Ministry of Public Education, students

**For citation:** Zhuravlyov A. A. «The desire to become a useful member of society» or how the Russian Empire tried to solve the problem of a shortage of medical personnel in the periphery at the beginning of the 20<sup>th</sup> century. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2023;30(2):10–15. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-2-10-15.

\* **Corresponding author:** Alexander A. Zhuravlyov, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: [crane\\_62@mail.ru](mailto:crane_62@mail.ru).

Реформы императора Александра II (1855–1881 гг.) привели к бурному развитию капитализма в России. Строительство заводов, перемещения населения и рост городов приводили к возрастанию потребности в медицинских кадрах. Медицинские факультеты при университетах и Императорская Военно-медицинская академия не могли удовлетворить возрастающую потребность в специалистах. Проникновение в Россию феминистских идей способствовало формированию взглядов на возможность женщинам получить высшее медицинское образование. В феврале 1895 г. император Николай II (1894–1917 гг.) подписал указ об учреждении Женского медицинского института в столице Российской империи.

Местные органы власти, общественные организации и сословные корпорации увидели возможность решить кадровый голод на местах. Об бедственном положении с обеспечением медицинскими специалистами регионов позволяет судить служебная записка директора института профессора Б. В. Верховского, направленная народному комиссару просвещения А. В. Луначарскому. В ней он рассматривал положение высшей медицинской школы к 1918 г., в том числе затронул вопрос об обеспеченности медицинскими кадрами различных регионов России. Он писал: «Не следует забывать, что в противоположность европейским странам, в которых в среднем один врач приходится на 1400 жителей, в России это отношение совершенно иное. В России один врач приходится на 5500 жителей. Но это в среднем. Если общее число врачей разделить на городских и сельских, то отношение резко ухудшится. Среди сельского населения на одного врача приходится в среднем не менее 30000 человек. Даже в центральных губерниях, как например, в Тверской, Курской, Пензенской, Симбирской, на 1 врача от 15000 до 20000 жителей. В Архангельской, Вологодской от 20000 до 30000. В Уральской области еще того больше, около 50000, а в Ферганской даже 100000» [1, с. 134].

В университетах и Императорской Военно-медицинской академии был разработан алгоритм по возможности получения образования за счет казны. По завершении образования предусматривалась служба на определенный срок в отдаленных местах. Органы власти на местах избрали подобный вариант и для женщин. Было разработано и утверждено Положение о стипендиях. Желающие поступить в институт были обязаны иметь соответствующее базовое образование в объеме женской гимназии. Стипендия для слушательниц женских учебных заведений составляла 240 рублей в год, сверх стипендии полагался взнос за право слушания лекций. Срок предоставления стипендии был определен «не свыше нормального прохождения курса учебного заведения». Означенный выше срок мог быть удлинён на  $\frac{1}{2}$  года, на время держания государственных экзаменов. В случае

болезни, установленной соответствующим медицинским свидетельством, срок стипендии мог быть удлинён, но лишь в каждом отдельном случае по определению комиссии. Стипендии выдавались подлежащим учебным заведениям на руки стипендиату ежемесячно. За летние месяцы она могла быть выдана по усмотрению начальства учебного заведения и за 3 месяца вперед. Каждый стипендиат при объявлении о назначении ему стипендии обязуется выдать подписку, что ему известны условия пользования стипендией, т. е. срок. По окончании каждого учебного года стипендиат обязан был озаботиться представлением делопроизводителю комиссии свидетельства об успешном прохождении курса. Без такового свидетельства дальнейшее производство стипендии прекращалось.

Стипендия могла быть прекращена по усмотрению комиссии и независимо от успешности занятий стипендиата еще и в случаях: недобросовестного поведения, неблагонадежности и самовольной отлучки. По окончании курса стипендиат получал из средств комиссии 100 рублей в виде пособия для возвращения на Родину при непременном условии представления свидетельства о таком окончании [2, л. 72]. Следует отметить, что по причине отсутствия общежития, что заставляло слушательниц снимать жилье, сумма стипендии возросла до 400 рублей. Стипендия компенсировала только часть затрат на обучение.

Канцелярия института фиксировала денежные средства, передаваемые слушательницами, как плату за обучение в каждом семестре. Слушательницы по оплате за обучение были разделены на несколько групп. К первой группе относились слушательницы, полностью оплачивающие свое образование. Слушательница З. М. Кисель внесла в кассу института за 1908–1909 учебный год 1335 рублей (за первый семестр 307 рублей, 1028 – второй). В 1909–1910 – 2376 рублей (1259 и 1117) [3, л. 1]. В 1910–1911 – 2006 рублей (1248 и 758). В 1911–1912 – 1765 рублей (941 и 824). В 1912–1913 – 1829 рублей (1031 и 798) и в 1913–1914 – 967 рублей (сдавала государственные экзамены) [4, л. 1]. За весь период обучения она перевела в пользу института 10278 руб. Иную сумму внесла в 1906–1907 учебном году слушательница Мария Бенько – 622 рубля (444 и 178). В 1907–1908 – 529 (429 и 100), в 1908–1909 – 958 (846 и 112). В 1909–1910 – 1085 (294 и 791), в 1910–1911 – 1510 (1016 и 494), в 1911–1912 – 1107 (883 и 224) и сумма, внесенная за государственные испытания и диплом, в 1913 г. составила 572 рубля [8, л. 30об.]. В первом случае слушательница З. М. Кисель не имела никаких льгот, в то время как отец М. П. Бенько служил по ведомству министерства народного просвещения в отдаленном районе. Дочь приват-доцента Казанского университета М. А. Захарьевская [6] внесла на 37 % меньше, чем М. П. Бенько. На особых правах обучались слушательницы, чьи отцы работали в институте. Слушательница О. В. Бехтерева,



Рис. 1. Слушательница Женского медицинского института Мария Павловна Бенько, 1905 г.

Fig. 1. Student of the Women's Medical Institute Mariia Pavlovna Benko, 1905

дочь профессора В. М. Бехтерева, не внесла ни одного рубля в кассу института [7].

За государственный счет направлялись для обучения в Женский медицинский институт девушки из различных регионов России. Администрация Туркестанского генерал-губернаторства в 1901 г. разрешила жительнице края поступить в институт. В разрешении указывалось, что «если дочь подполковника Биби-Зейнаб Абдрахманова поступит в текущем году в Санкт-Петербургский Женский медицинский институт, то ей, согласно распоряжению Туркестанского генерал-губернатора, будет выдаваться, во время обучения ее в названном институте пособие в размере 250 рублей в год» [8, л. 2]. В этом же году она была зачислена слушательницей института. З. С. Абдрахманова родилась в 1881 г. в г. Ташкенте, в нем же завершила обучение в семилетней женской гимназии, с золотой медалью, но вынуждена была сдавать дополнительный экзамен по латинскому языку, так как требовались знания за курс восьмилетней мужской гимназии. Она успешно выдержала испытания в 6 мужской гимназии Петербурга, получив оценку «удовлетворительно». В дореволюционный период поступающие писали свои биографии, которые были не лишены хорошего литературного стиля. В автобиографии она написала: «Желание сделаться полезным членом общества, послужить на благо своему родному краю овладела всем моим существом, и руководило моими дальнейшими действиями» [8, л. 7]. В 1907 г. она успешно выдержала государственные экзамены и в январе 1908 г. вернулась на Родину. Она обучалась в институте больше положенного срока в

5 лет, не из-за плохой успеваемости, а по причине начала первой русской революции, когда высшие учебные заведения по распоряжению министра народного просвещения были закрыты. После выдержанных государственных экзаменов ее диплом был отправлен в Ташкентское полицейское управление с вручением его в селение хан-Абад [9, л. 6]. Согласно решению Главного военно-медицинского управления Военного министерства, лекарь З. С. Абдрахманова была определена на государственную службу участковым врачом Хан-абадского сельско-врачебного участка Ташкентского уезда Сыр-Дарьинской области Туркестанского края [10, с. 365].

Не всегда все заканчивалось успешно для местной власти. Туркестанское генерал-губернаторство столкнулось с проблемами, направив на обучение в институт М. П. Бенько. Трудности с ее обучением начались с самого начала. Она родилась г. Верном (ныне г. Алма-Ата) в 1887 г., окончила Верненскую женскую гимназию и в дальнейшем обучалась в педагогическом классе, получив диплом домашней наставницы. Одновременно сдала экзамен по латинскому языку за полный курс мужской гимназии. Такая возможность была ей предоставлена, так как ее отец был инспектором этой гимназии. 7 июня 1905 г. она подала прошение о зачислении ее в слушательницы Петербургского Женского медицинского института, но ей отказали.

Во-первых, на момент поступления ей было 18 лет, в то время как в институт зачисляли женщин не моложе 20 лет. Для решения этого вопроса ее мать Жозефина Бенько отправилась вместе с дочерью в Петербург и добилась приема у Министра народного просвещения. В своем прошении она указала: «Поддержите мою дочь в ее желании только учиться, а меня избавить от необходимости везти ее за 6000 верст отсюда» [5, л. 15]. Кроме этого она указала, что ее супруг проработал 25 лет в Туркестанском крае по ведомству народного просвещения. Встреча с министром народного просвещения В. Г. Глазовым оказалась успешной и 6 сентября он подписал согласие на обучение в Женском медицинском институте М. П. Бенько [5, л. 7]. Приступить к занятиям ей не довелось по причине революции, но с осени 1906 г. она приступила к занятиям.

Во-вторых, проблема с платой за обучение. Согласно сложившейся практике преподавателям высших и средних учебных заведений предоставлялась возможность воспользоваться правом бесплатного обучения своих детей. Ее отец Павел Бенько указал, что «у него обучались два сына в высших учебных заведениях и он не получал дотаций» [11, л. 13]. Она получила стипендию Туркестанского генерал-губернаторства. М. П. Бенько успешно осваивала сложные медицинские предметы и переходила на старшие курсы. Администрация Туркестанского края рассчитывала, что

по завершении обучения она вернется на родину. Канцелярия Туркестанского генерал-губернатора направила запрос в адрес Женского медицинского института 24 апреля 1913 г. В нем указывалось, что «канцелярия просит документы оканчивающей Женский медицинский институт М. П. Бенько не выдавать ей на руки, а по сдаче ею государственных экзаменов отослать таковые непосредственно окружному Военно-санитарному инспектору Туркестанского военного округа для определения ее на должность врача по военно-народному управлению Туркестанского края» [12, л. 54]. Завершая обучение, она приняла решение не возвращаться в Туркестанский край и Мария Бенько обратилась к Попечителю учебного округа. 24 февраля 1914 г. она написала прошение, в котором просила «освободить меня от службы в Туркестане» [11, л. 11]. В итоге министр народного просвещения подписал ей разрешение не возвращаться в Туркестан.

Решением задачи пополнения регионов специалистами занялись и общественные организации. Свою лепту вносили дворянские, купеческие, мещанские, земские общества и отдельные благотворители. Это позволяло представительницам разных социальных групп обучаться в институте. В 1905 г. были зачислены в институт 422 женщины. По званию наибольшее число принадлежало дочерям дворянок и чиновников — 124 женщины, мещанок — 70, духовного звания — 44, военных — 38, врачей — 43, почетных граждан — 19, купцов — 36, крестьянок — 13, прочих сословий — 31, и иностранных подданных — 4 [13, л. 15об.]. Часть из них обучалась на общественные стипендии.

Первоначально не существовало жестких правил оформления подобных отношений. Как правило, желающие получать денежные дотации обращались письменно в земство или другую общественную организацию, которая и принимала решение о выделении средств на обучение и содержание слушательницы в институте. Деньги девушкам «на руки» не выдавали, а направляли денежным почтовым переводом на имя директора института, который и передавал их в бухгалтерию.

В 1897 г. Таврическая губернская Земская управа направила в адрес директора института деньги и письмо, в котором сообщалось, что «пре-проводим в адрес Женского медицинского института 400 рублей в уплату за право учения в институте и содержание в общежитии за 1 полугодие 1897 — 1898 учебного года двух стипендиаток Елены Николаевой и Марии Стародубцевой» [14, л. 1]. Решение о принятии средств принималось министерством народного просвещения. В каждом конкретном случае оно давало разрешение, при этом отмечая, что упомянутые пособия назначались слушательницам института отличного поведения, преуспевающим в науках. В ходе учебы общественные организации отслеживали их успеваемость. На почтовых переводах земства просили директора

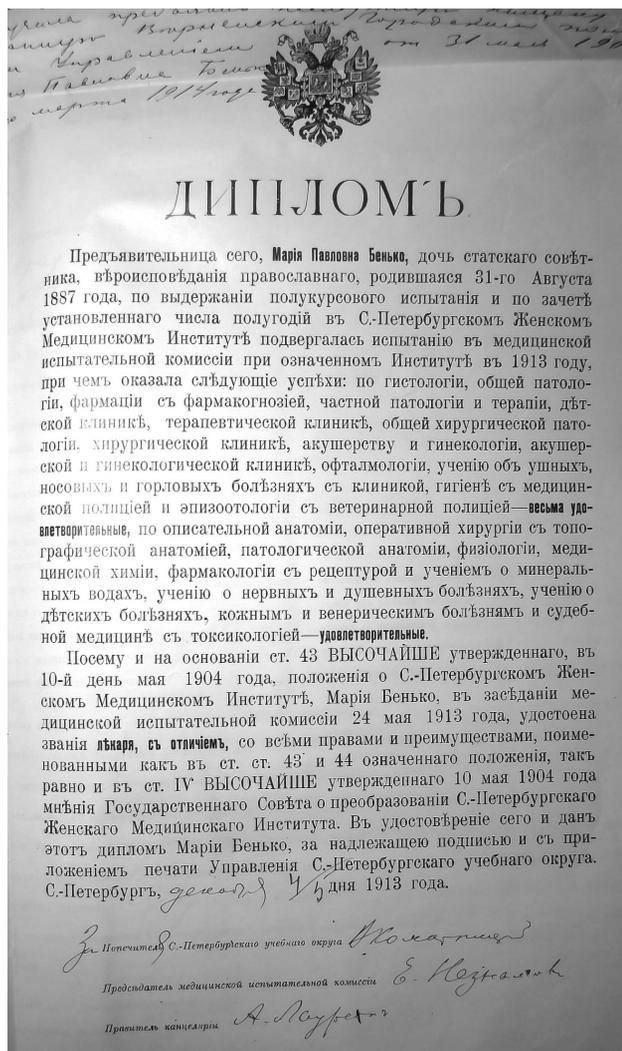


Рис. 2. Диплом Марии Павловны Бенько  
Fig. 2. Diploma of Mariia Pavlovna Benko

института сообщать им, «если кто-либо из стипендиаток в 1911 — 1912 г. обучается на том же курсе, на котором состояли и в 1910 — 1911 учебном году, то таким лицам стипендии управа просит не выдавать, а возратить ей обратно для зачисления в стипендиальный капитал» [2, л. 29 — 29об.].

В этот же период начинает складываться определенный алгоритм во взаимоотношениях между общественными организациями и слушательницами института. Например, в конце XIX столетия Черниговская губернская земская управа «на основании состоявшегося 27 января 1899 г. постановления Губернского земского собрания Управа имеет честь покорнейше просить Вас предложить слушательницам вверенного вам института: М. Н. Котельниковой, М. К. Ходот, М. И. Хорошенко, Л. Я. Горовой, и Л. П. Заборовской по прилагаемому при сем бланку дать подписки» [15, л. 6]. Следует отметить, что все слушательницы отказались подписывать соглашение. Поэтому после беседы со слушательницами о «подписке условий» директор института отправил письмо в земскую Управу, в котором с сожалением отмечал, что «все

упомянутые опрошены, и подписать не желают». В этом письме директор также отметил и главные ошибки, допущенные общественным управлением по отношению к слушательницам. Во-первых, это попытка связать слушательниц обязательствами после того, как была получена договоренность о предоставлении помощи. Во-вторых, «земство не указало ни размер вознаграждения за время будущей службы в оном, не сообщило также, предполагает ли земство вообще ассигнования лицам, пожелавшим служить у него, стипендий и размер таковых» [15, л. 14].

В начале XX столетия иной вариант соглашения предлагала Астраханская городская Управа. «Я, нижеподписавшийся студент ..... дал настоящую подписку Астраханской городской Управе в том, что по окончании курса, когда буду иметь заработок, я обязуюсь, согласно постановлению Астраханской Городской думы 30-го января 1896 г., уплатить Городской управе сполна всю ту сумму, которую я получил от нее из городских средств взаимобразно в виде пособия на продолжение образования в .... рублей, производя в уплату этой суммы платежи такими частями: если годовой мой заработок будет не менее ... рублей, я обязуюсь уплачивать Управе ежегодно... часть оно, если годовой заработок мой будет не менее ... рублей я обязуюсь уплачивать Управе ежегодно часть оно. « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 19\_\_ г. Студент подпись» [2, л. 47].

Следует отметить, что и эта система не позволяла решить проблему нехватки специалистов в регионах. В делах директора института сохранилась переписка с различными общественными организациями, в которых они просили указать, куда отправилась выпускница, получавшая средства от общественной организации. Подобные конфликты не устраивали министерство народного просвещения. В феврале 1916 г. министерство народного просвещения распространило циркуляр. В нем указывалось, что «на дипломах, аттестатах и свидетельствах лиц, получивших возвратные стипендии и единовременные пособия от земств, делались надписи об обязательстве уплатить земству полученные суммы, и, чтобы в случае поступления означенных лиц на службу в подведомственные министерству народного просвещения учреждения, об этом уведомлялись уездные земские управы» [16, л. 1]. Практика оформления дипломов не получила распространения по причине того, что в 1917 г. произошли революции, и система перестала существовать.

Накопленный опыт Российской империи был востребован Советской властью после завершения Великой Отечественной войны. Была введена практика распределения молодых специалистов на работу в отдаленные регионы на трехлетний срок после завершения образования в высших учебных заведениях. В современной России используется вариант целевого обучения, который

был апробирован в императорский период. Таким образом, практика пополнения молодыми специалистами отдаленных регионов решается и за счет государственных программ, и за счет местных бюджетов.

#### 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. Журавлёв А. А. «Пора, наконец, предоставить русской высшей школе жить её собственным умом». Две записки профессора Б. В. Верховского: 1902, 1918 гг. // Исторический архив. – 2013. – № 6. – С. 123–138.
2. О стипендиях // Центральный государственный исторический архив Санкт-Петербурга (в дальнейшем ЦГИА СПб.) Ф. 436. Оп. 1. Д. 14917.
3. Зачетная книжка Кисель Зинаиды Михайловны // ЦГИА СПб. Ф. 436. Оп. 1. Д. 5732.
4. Зачетная книжка Кисель Зинаиды Михайловны // ЦГИА СПб. Ф. 436. Оп. 1. Д. 5733.
5. Личное дело Бенько Марии Павловны // ЦГИА СПб. Ф. 436. Оп. 1. Д. 10990. Л. 30об.
6. Зачетная книжка Захарьевской Марии Алексеевны // ЦГИА СПб. Ф. 436. Оп. 1. Д. 6421, 6422.
7. Личное дело Бехтеревой Ольги Владимировны // ЦГИА СПб. Ф. 436. Оп. 1. Д. 9415.
8. Личное дело Абдрахмановой Биби-Зейнаб Садыковны // ЦГИА СПб. Ф. 436. Оп. 1. Д. 9393.
9. Личное дело Абдрахмановой Биби-Зейнаб Садыковны // ЦГИА СПб. Ф. 436. Оп. 4. Д. 56.
10. Ахмадов Т. З., Махмудов М. К истории здравоохранения Туркестана и Кавказа: страницы биографии врача Зейнаб Тамбиевой // История медицины. – 2018. – Т. 5. – № 4. – С. 286–291.
11. Личное дело Марии Павловны Бенько // ЦГИА СПб. Ф. 436. Оп. 4. Д. 386.
12. Переписка со слушательницами за 1913 год // ЦГИА СПб. Ф. 436. Оп. 1. Д. 14956.
13. Отчет о состоянии и деятельности Санкт-Петербургского женского медицинского института за 1905 год // ЦГИА СПб. Ф. 436. Оп. 1. Д. 14720.
14. Стипендии Таврического губернского земства // ЦГИА СПб. Ф. 436. Оп. 1. Д. 14571.
15. Стипендии Черниговского губернского земства // ЦГИА СПб. Ф. 436. Оп. 1. Д. 14570.
16. Переписка со слушательницами за 1916 год // ЦГИА СПб. Ф. 436. Оп. 1. Д. 15010.

## REFERENCES

1. Zhuravlyov A. A. «It is time, at last, to let the Russian higher school live by its own mind». Two notes by prof. B. V. Verkhovsky: 1902, 1918 // *Historical Archive*. 2013; (6):123–138. (In Russ.).
2. On scholarships // *Central State Historical Archive of Saint Petersburg*. F. 436. Op. 1. D. 14917. (In Russ.).
3. Record book Kisel Zinaida Mikhailovna // *Central State Historical Archive of Saint Petersburg*. F. 436. Op. 1. D. 5732. (In Russ.).
4. Record book Kisel Zinaida Mikhailovna // *Central State Historical Archive of Saint Petersburg*. F. 436. Op. 1. D. 5733. (In Russ.).
5. Personal file Benko Maria Pavlovna // *Central State Historical Archive of Saint Petersburg*. F. 436. Op. 1. D. 10990. (In Russ.).
6. Record book of Zakharyevskaya Maria Alekseevna // *Central State Historical Archive of Saint Petersburg*. F. 436. Op. 1. D. 6421, 6422. (In Russ.).
7. Personal file Bekhtereva Olga Vladimirovna // *Central State Historical Archive of Saint Petersburg*. F. 436. Op. 1. D. 9415. (In Russ.).
8. Personal file Abdrakhmanova Bibi-Zeynab Sadykovna // *Central State Historical Archive of Saint Petersburg*. F. 436. Op. 1. D. 9393. (In Russ.).
9. Personal file Abdrakhmanova Bibi-Zeynab Sadykovna // *Central State Historical Archive of Saint Petersburg*. F. 436. Op. 4. D. 56. (In Russ.).
10. Akhmadov T. Z., Makhmudov M. On the history of health care in Turkestan and the Caucasus: episodes from doctor Zeinab Tambiyeva's biography // *History of Medicine*. 2018;5(4):286–291.
11. Personal file Benko Maria Pavlovna // *Central State Historical Archive of Saint Petersburg*. F. 436. Op. 4. D. 386. (In Russ.).
12. Correspondence about students for 1913 // *Central State Historical Archive of Saint Petersburg*. F. 436. Op. 1. D. 14956. (In Russ.).
13. Report on the status and activities of the St. Petersburg Women's Medical Institute for 1905 // *Central State Historical Archive of Saint Petersburg*. F. 436. Op. 1. D. 14720. (In Russ.).
14. Scholarships of the Tauride Provincial zemstvo // *Central State Historical Archive of Saint Petersburg*. F. 436. Op. 1. D. 14571. (In Russ.).
15. Scholarships of the Chernigov provincial zemstvo // *Central State Historical Archive of Saint Petersburg*. F. 436. Op. 1. D. 14570. (In Russ.).
16. Correspondence about students for 1916 // *Central State Historical Archive of Saint Petersburg*. F. 436. Op. 1. D. 15010. (In Russ.).

## Информация об авторе

**Журавлёв 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.), Associate Professor of the Department of History, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2460-4621.



© Коллектив авторов, 2023  
УДК [614.2 + 378.66]: 004.8  
DOI: 10.24884/1607-4181-2022-30-2-16-24

А. Н. Афонин\*, Н. Н. Киселева, А. И. Яременко, Н. И. Вишняков

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

## МЕСТО ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В СОВРЕМЕННОМ ЗДРАВООХРАНЕНИИ И МЕДИЦИНСКОМ ОБРАЗОВАНИИ

Поступила в редакцию 01.06.2023 г.; принята к печати 13.09.2023 г.

### Резюме

**Введение.** Искусственный интеллект (ИИ) становится все более важным инструментом в современном здравоохранении. Он может революционизировать способы оказания медицинской помощи от диагностики и лечения до оказания высокотехнологичной медицинской помощи; внести коррективы в современное медицинское образование, предоставив новые методы преподавания и обучения. В данной статье рассматривается место ИИ в современном здравоохранении и медицинском образовании, включая его преимущества, проблемы и перспективы использования данных технологий в будущем.

**Цель** — выявление возможностей, определение проблем и оценка перспектив использования ИИ в здравоохранении и медицинском образовании.

**Методы и материалы.** Основные общенаучные методы исследования (диалектика, индукция, дедукция, описание, сравнение, аналогия) и частнонаучные методы (логико-аналитический, системно-структурный, статистический и др.). Материалами для анализа послужили источники открытой информации.

**Результаты.** В результате проведенного исследования выявлены наиболее перспективные направления использования ИИ в здравоохранении и медицинском образовании, определены проблемы использования данных технологий и обозначены пути их преодоления.

**Заключение.** ИИ — это быстро развивающаяся область инноваций, которая может преобразовать многие отрасли, включая здравоохранение и медицинское образование, революционизировать не только способы оказания медицинской помощи, сделав ее более эффективной, точной и персонализированной, но и модернизировать методы преподавания и обучения в медицинском образовании. Однако существует ряд проблем, связанных с применением технологий ИИ, требующих проведения дальнейших исследований всей совокупности взаимодействий между всеми участниками (технологии ИИ, пациенты, врачи, медицинский персонал и т. д.) и влияния цифровых технологий на человеческий потенциал в части оказания медицинской помощи, принимая во внимание серьезные внутренние риски и внешние угрозы, которые следует учитывать при принятии решений о внедрении технологий ИИ в условиях неопределенности, современной геополитической и экономической обстановки, а также санкционных ограничений.

**Ключевые слова:** искусственный интеллект, здравоохранение, медицинское образование

**Для цитирования:** Афонин А. Н., Киселева Н. Н., Яременко А. И., Вишняков Н. И. Место искусственного интеллекта в современном здравоохранении и медицинском образовании. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2023; 30(2):16–24. DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-2-16-24.

\* Автор для связи: Алексей Николаевич Афонин, ФГБОУ ВО ПСПБГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: kening305@mail.ru.

Alexey N. Afonin\*, Natalia N. Kiseleva, Andrej I. Yaremenko, Nikolaj I. Vishnyakov

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

## THE PLACE OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN MODERN HEALTHCARE AND MEDICAL EDUCATION

Received 01.06.2023; accepted 13.09.2023

### Summary

**Introduction.** Artificial Intelligence (AI) is becoming an increasingly important tool in modern healthcare. It can revolutionize the ways of medical care, from diagnosis and treatment to high-tech medical care; and make adjustments to modern medical education by

providing new methods of teaching and learning. This article considers the place of AI in modern healthcare and medical education, including its benefits, issues and future prospects for using these technologies.

The **objective** was to identify opportunities, define problems, and evaluate the prospects for the use of AI in healthcare and medical education.

**Methods and materials.** The main general scientific research methods (dialectics, induction, deduction, description, comparison, analogy) and specific scientific methods (logical-analytical, system-structural, statistical, etc.). The sources of open information served as the materials for analysis.

**Results.** As a result of this research, the most promising directions of using AI in health care and medical education have been identified, the problems of using these technologies have been defined and ways to overcome them have been outlined.

**Conclusion.** AI is a rapidly growing field of innovation that has the potential to transform many sectors, including health care and medical education, revolutionizing not only the ways of medical care, making it more efficient, accurate and personalized, but also modernizing teaching and learning methods in medical education. However, there are a number of problems associated with the application of AI technologies that require further research into the totality of interactions between all actors (AI technologies, patients, doctors, medical staff, etc.) and the impact of digital technologies on human capacity in terms of medical care, taking into account serious internal risks and external threats that should be considered when making decisions about the introduction of AI technologies in an uncertain, contemporary geopolitical and economic environment, as well as sanctions constraints.

**Keywords:** artificial intelligence, health care, medical education

**For citation:** Afonin A. N., Kiseleva N. N., Yaremenko A. I., Vishnyakov N. I. The place of artificial intelligence in modern healthcare and medical education. The Scientific Notes of Pavlov University. 2023;30(2):16–24. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-2-16-24.

\* **Corresponding author:** Alexey N. Afonin, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: kening305@mail.ru.

## ВВЕДЕНИЕ

В 2021 г. Всемирная организация здравоохранения обнародовала глобальную стратегию в области цифровизации здравоохранения на 2020–2025 гг. В данном документе определяется значимость цифровизации и подчеркивается назревшая необходимость в преобразовании и модернизации современных методов оказания медицинской помощи, таких как аналитика, хранение данных, включая прогнозирование рисков, связанных с цифровизацией [1].

Современная концепция оказания медицинской помощи в Российской Федерации (далее – РФ) в последние несколько десятилетий претерпела изменения в том числе за счет активного развития цифровых технологий. Согласно Государственной программе «Развитие здравоохранения» [2], разработанной и принятой с учетом Послания Президента РФ Федеральному Собранию [3], а также Указов Президента РФ № 204 от 07.05.2018 и № 474 от 21.07.2020 [4, 5], основными элементами развития становятся:

- персонализация (personalized medicine): обеспечение индивидуального подхода к каждому пациенту;
- предикативность (predictive medicine): выявление предрасположенности к заболеваниям с последующей корректировкой поведения/образа жизни;
- превентивность (preventive medicine): профилактика заболеваний и лечение на ранних стадиях;
- партисипативность (participatory medicine): активное вовлечение пациента в процесс сохранения собственного здоровья.

По представлениям Всемирного банка, «как и нефть, необработанные данные имеют относительно небольшую ценность и должны быть собраны, переработаны, сохранены и реализованы для создания стоимости» [6]. Обработка, анализ и интерпретация данных на современном этапе развития

происходит с помощью технологий ИИ. Развитие технологий ИИ предусмотрено программой «Цифровая экономика Российской Федерации» и национальным проектом «Цифровая экономика». В рамках проекта «Цифровая экономика» был создан федеральный проект «Искусственный интеллект» [7] с бюджетом 124,8 млрд. руб. до 2024 г., который является одним из крупнейших в национальном проекте «Цифровая экономика» и направлен на комплексное развитие инновационных продуктов и решений в сфере ИИ, в том числе в здравоохранении и медицинском образовании.

Актуальность данной работы заключается в том, что потенциал и перспективы развития такого направления цифровизации здравоохранения, как внедрение ИИ в процессы управления медицинскими организациями (МО), оказания медицинской помощи, а также в медицинское образование, определяют важность и необходимость проведения исследований в данном направлении. Возможности, которые предоставляют инновационные технологии на основе ИИ, в настоящее время не используются в полной мере. Отсутствует накопленный опыт и утвержденные методики внедрения, что, в свою очередь, препятствует их эффективному использованию.

## МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

В рамках исследования применялись общенаучные методы исследования: диалектика, индукция, дедукция, описание, сравнение, аналогия и частнонаучные методы: логико-аналитический, системно-структурный, статистический и др. В основе аналитического исследования лежат источники открытой информации.

Мы проанализировали современные технологии ИИ и направления оказания медицинской помощи, в которых могут быть применены данные технологии, и выделили наиболее перспективные направления использования ИИ в здравоохранении:

— диагностика в части анализа различных изображений (КТ, МРТ, рентгеновские снимки и прочие изображения). В период пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 данные технологии получили дополнительный стимул к развитию. Эти же технологии применяются при распознавании изменений состояния кожи, сетчатки глаз, глазного дна и т. д. [8–10];

— системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР) в части постановки диагнозов и выработки рекомендаций по дальнейшему лечению. СППВР позволяют анализировать историю болезни конкретного пациента, основываясь не только на текущих данных, но также проводить ретроспективный анализ данных различных лабораторных анализов и медицинских исследований, что является существенным моментом в части предупреждения и профилактики различных заболеваний. Данные системы ставят диагноз и предлагают варианты лечения, однако конечное решение о постановке диагноза и методах лечения принимает лечащий врач. Одним из примеров применения подобных технологий ИИ в здравоохранении является медицинский цифровой диагностический центр (MDDC) — сервис на базе ИИ для быстрой и точной диагностики заболеваний и получения заключения от врачей-специалистов, разработанный компанией ООО «СберМедИИ». 56 регионов РФ используют MDDC при оказании медицинской помощи, среди них: Карачаево-Черкесская Республика, Ярославская область, Тюменская область, Нижегородская область, Республика Татарстан, Хабаровский край и пр. [11];

— риск-анализ. С помощью технологий ИИ анализируется огромное количество медицинских данных из различных источников в части выявления различных отклонений при постановке диагноза, тем самым снижая риск некорректной диагностики или лечения пациента [12];

— симбиоз технологий ИИ и расширенной реальности (XR), объединяющий виртуальную реальность (VR), дополнительную (AR) и смешанную реальность (MR), позволяет расширить возможности таких направлений в здравоохранении, как обезболивание (платформа дополненной реальности CLARAI при использовании алгоритмов ИИ сочетает технологию визуализации с данными мозга с помощью метода нейровизуализации с целью определения параметров боли пациента в стоматологии) [13], а также реабилитация, лечение психических заболеваний и пр. [14, 15, 16];

— разработка, тестирование и апробация новых лекарственных средств. ИИ применяется в разработке молекул лекарственных препаратов, при этом, учитывая персонализацию оказания медицинской помощи, разработка лекарственных средств может осуществляться под конкретного пациента, примером служит платформа Pharma.AI от компании Insilico Medicine;

— обобщение данных в части проведения клинических испытаний. Массивы различной медицинской информации содержат разрозненные данные и разнообразную статистическую информацию по клиническим исследованиям и испытаниям. ИИ может проанализировать результаты, выявить закономерности и выстроить новые исследования, исходя из интеграции результатов нескольких клинических испытаний и исследований [17];

— прогнозная аналитика в части распространения различных заболеваний может способствовать их предупреждению и профилактике [18].

В части использования ИИ в медицинском образовании можно выделить следующие направления применения [19]:

— медицинского моделирования. Медицинские симуляторы используются для обучения студентов-медиков и медицинских работников в безопасной и контролируемой среде. ИИ может улучшить медицинские симуляции, предоставляя учащимся реалистичные сценарии и обратную связь;

— ИИ также можно использовать для создания виртуальных пациентов, которых можно использовать в учебных целях;

— персонализированное обучение. ИИ может анализировать модели обучения отдельных учащихся и предоставлять персонализированный план обучения;

— ИИ может анализировать результаты обучения и предоставлять обратную связь как учащимся, так и преподавателям.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сфера применения ИИ в здравоохранении обширна: эта концепция может применяться в маркетинге, управлении МО, непосредственно при оказании в том числе высокотехнологичной медицинской помощи, медицинском образовании.

Одним из наиболее развитых направлений использования ИИ в здравоохранении РФ является диагностика в части анализа различных изображений (КТ, МРТ, рентгеновские снимки и прочие изображения). Опыт лечения пациентов с заболеванием коронавирусной инфекции COVID-19 показал, что КТ и рентгенография являются важнейшими методами комплексной диагностики легочных заболеваний. Данная диагностика стала широко применяться у пациентов с предполагаемой коронавирусной инфекцией COVID-19. Результатом данной диагностики являются изображения в формате DICOM, таким образом были получены и накоплены обширные медицинские данные для дальнейшего развития данного направления.

Согласно Постановлению Правительства Москвы от 21.11.2019 г. № 1543-ПП [20], Департаментом здравоохранения Москвы на базе Центра диагностики и телемедицины совместно со столичным Департаментом информационных технологий

## Перечень РУ, выданных на ПО, использующие технологии ИИ в здравоохранении РФ на конец 2022 г.

## The list of permits issued for software using AI technologies in health care of the Russian Federation at the end of 2022

№	РУ	Описание	Производитель
1	РУ № РЗН 2020/9958 от 03.04.2020 г.	СППВР WEBIOMED	ООО «К-СКАЙ»
2	РУ № РЗН 2015/2629 от 25.05.2020 г.	IntelliSpace Critical Care and Anesthesia (ICCA) – ПО ведения медицинских карт с СППВР	«Филипс Медикал Системе», США
3	РУ № РЗН 2020/11153 от 15.09.2020 г.	Экспертная система интеллектуальной диагностики	ООО «БИТ»
4	РУ № РЗН 2020/12028 от 03.11.2020 г.	ПО Botkin.AI – обработка изображений стандарта DICOM	ООО «Интеллоджик»
5	РУ № РЗН 2020/11137 от 11.12.2020 г.	ПО «Система нейросетевая Care Mentor AI»	ООО «КэреМенторЭйАй»
6	РУ № РЗН 2021/14406 от 27.05.2021 г.	ПО «Система нейросетевая Care Mentor AI» – диагностика COVID-19	ООО «КэреМенторЭйАй»
7	РУ № РЗН 2021/14449 от 27.05.2021 г.	ПО ЦЕЛЬС®	ООО «Медицинские скрининг системы»
8	РУ № РЗН 2021/14506 от 01.06.2021 г.	ПО анализ флюорограмм и рентгенограмм	ООО «ПТМ»
9	РУ № РЗН 2021/14627 от 22.06.2021 г.	ПО «Платформа RADLogics» – обработка медицинских изображений	ООО «РАДЛОЖИК РУС»
10	РУ № РЗН 2021/14869 от 27.07.2021 г.	ПО «Система нейросетевая Care Mentor AI» для анализа маммограмм	ООО «КэреМентор-ЭйАй»
11	РУ № РЗН 2021/14651 от 24.09.2021 г.	ПО анализ компьютерной томографии	ООО «ПТМ»
12	РУ № РЗН 2021/15554 от 12.10.2021 г.	ПО «Система нейросетевая Care Mentor AI» – анализ рентгенографии стопы	ООО «КэреМентор-ЭйАй»
13	РУ № РЗН 2021/16120 от 23.12.2021 г.	ПО «JEMYS:ТЕЛЕМЕДИЦИНА» с СППВР	АО «ЮСАР + »
14	РУ № РЗН 2022/16534 от 10.02.2022 г.	ПО для анализа маммограмм	ООО «ПТМ»
15	РУ № РЗН 2022/16572 от 22.02.2022 г.	ПО «Система нейросетевая Care Mentor AI» – ПО анализ компьютерной томографии	ООО «КэреМентор-ЭйАй»
16	РУ № РЗН 2022/17272 от 24.05.2022 г.	СППВР	ООО «СберМедИИ»
17	РУ № РЗН 2022/17406 от 31.05.2022 г.	ПО для анализа рентгенограмм	ООО «ФБМ»
18	РУ № РЗН 2022/18421 от 03.10.2022 г.	ПО интерпретации эндоскопических видеоизображений	«ФУДЖИФИЛЬМ Корпорейшн»
19	РУ № РЗН 2022/18489 от 12.10.2022 г.	ПО интерпретации стоматологических рентгеновских	ООО НМФ «ФДЛАБ»
20	РУ № РЗН 2018/6795 от 19.12.2022 г.	ПО IntelliSpace Portal – обработка медицинских изображений	«Филипс Медикал Системс Нидерланд Б. В. »

проводит эксперимент по использованию технологий ИИ в области компьютерного зрения для анализа медицинских изображений. В данном проекте участвуют более 150 МО, около 20 ИТ-компаний, которые занимаются разработкой технологий ИИ для здравоохранения, также задействовано более 1,2 тыс. единиц диагностического оборудования. Порядка 20 алгоритмов ИИ получили государственную регистрацию в качестве медицинского изделия (далее – МИ) и получили разрешительные удостоверения (далее – РУ), что означает возможность работы вне эксперимента.

Следует отметить, что в соответствии с законом № 323-ФЗ [21] к обращению (производство, реализация, эксплуатация, техническое обслуживание и т. д.) в РФ допускаются только МИ, прошедшие государственную регистрацию в установленном Правительством порядке. Согласно Постановле-

нию Правительства РФ от 01.09.2020 г. № 1335, исключением являются инновационные научно-технологические центры, на территориях которых МИ освобождены от государственной регистрации [22]. Для получения РУ, которое является документом, подтверждающим государственную регистрацию, программное обеспечение (далее – ПО), относящееся к МИ, должно пройти технические и клинические испытания, подтверждающие его качества, эффективность и безопасность.

Согласно государственному реестру МИ, РУ на конец 2022 г. имеют следующие ПО, использующие технологии ИИ (таблица).

Как отмечалось выше, с 2020 г. Москва активно внедряет технологии ИИ в столичное здравоохранение. Работа ведется в рамках московского эксперимента по использованию технологий компьютерного зрения. На данный момент технологии

ИИ используются в 150 МО Москвы и Московской области. Технологии ИИ помогают диагностировать на изображениях признаки рака легкого, коронавирусной инфекции COVID-19, остеопороза позвоночника, аневризмы аорты, ишемической болезни сердца, инсульта, легочной гипертензии, гидроторакса, а также рака молочной железы, грыж позвоночника, плоскостопия и др. заболеваний. В свою очередь, реализация проектов по внедрению компьютерного зрения в здравоохранение дает возможность создавать и развивать рынок СППВР в лучевой диагностике.

В исследовательской и консалтинговой компании Gartner отмечают, что уже к 2025 г. 10 % компаний, внедривших в процесс управления и принятия стратегических решений передовые технологии ИИ, получают прибыль в 3 раза больше, чем те организации, которые откажутся от внедрения [23]. Согласно исследованию NewVantage Partners [24], проведенному по итогам 2022 г. среди руководителей 94 ведущих blue-chip компаний различной отраслевой принадлежности (здравоохранение было представлено: AbbVie, Cerevel, Mercy Health, Akron Children's Hospital, Cigna, Optum United Health, Alexion, CVS Health, Parexel, Astra Zeneca, Eli Lilly, Partners Healthcare, Blue Cross Massachusetts, GlaxoSmithKline (GSK), Pfizer, Bristol-Meyers Squibb, Humana, Zoetis, Cellarity Mayo Clinic), 97,0 % компаний инвестируют в проекты по работе с данными, также 91,7 % компаний наращивают свои инвестиции в данной сфере. Процент компаний, фиксирующих увеличение собственной стоимости, вырос с 48,4 % в 2017 г. до 92,1 % в 2022 г. По оценкам самих компаний, это связано с инвестициями в вышеуказанные проекты. Также ряд российских МО (ГК «Медси», ГК «Мать и дитя», ЕМС и пр.) планирует развитие проектов в области цифровых технологий, в том числе ИИ, планируемый объем инвестиций до конца 2023 г. составляет более 0,5 млрд руб. [25]. Применяя технологии ИИ, менеджмент здравоохранения в целом, а также конкретных МО получит профессиональные инструменты наблюдения, управления и контроля для осуществления своей оперативной деятельности и стратегического планирования.

Вместе с тем, согласно совместному исследованию, проведенному VK Cloud и Arenadata, респондентами которого являлись главы ИТ-департаментов крупных российских компаний, в том числе медицинских, выявлен ряд проблем по внедрению проектов в том числе на основе ИИ, по управлению МО, и использованию ИИ в деятельности МО [26]:

- отсутствие нормативно-правового регулирования, регламентирующего юридическую ответственность за врачебные ошибки и последствия решений, принятых на основе технологий ИИ, разграничение ответственности между производителями программного обеспечения (далее –

ПО) на основе технологии ИИ и врачом, лечащим пациента с помощью ИИ, отсутствует;

- устаревшие технологии медицинских информационных систем (далее – МИС), не позволяющие в полной мере осуществлять проекты по внедрению современных цифровых технологий на основе ИИ;

- слабая заинтересованность медицинского персонала, руководящих работников здравоохранения, некоторых руководителей МО и пациентов в реализации проектов внедрения;

- низкий уровень доверия со стороны медицинского персонала к проектам внедрения технологий ИИ, вследствие чего наблюдается высокая сопротивляемость новациям.

Следует отметить, что оказание эффективной медицинской помощи неразрывно связано с соответствующим медицинским образованием. Современное медицинское образование основывается на традиционных принципах преподавания дисциплин – последовательное (от медико-биологических к клиническим дисциплинам), преемственное (от общего к частному), патерналистское (во главе системы стоит преподаватель – носитель специальных знаний и навыков). За время пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 традиционность системы медицинского образования претерпела ряд существенных изменений: переход полностью и частично на дистанционные методы преподавания, введение электронно-цифровых технологий и т. д.

В системе подготовки медицинских кадров для отрасли здравоохранения (особенно в системе подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре) начали появляться элементы использования технологий ИИ в образовании. Отдельные позиции содержат элементы таких структурных элементов, как:

- логика расшифровки ЭКГ, ЭЭГ, платизмографии;

- автоматизированные системы создания тестов и их проведения;

- автоматизированные ключи проверки результатов диагностики уровня знаний.

Современные тенденции технологий ИИ, таких как, например, Chat GPT, в настоящее время все активнее и активнее находят свое применение в системе образования. С их помощью обучающиеся создают рефераты, презентации, доклады, выступления и т. п. Как любая современная технология, эта имеет свои преимущества и недостатки. К преимуществам можно отнести серьезную экономию времени при решении технических задач: оформление презентации, логическая расстановка слайдов, поиск определений, поиск справочной информации, виртуализация лабораторных работ, производственных процессов, виртуализация общения с пациентом, статистическая обработка данных. Все это приносит в образовательный процесс

инновационный подход, новые и интересные для обучающихся формы, однако есть и существенные недостатки. Основными недостатками использования технологий ИИ в системе медицинского образования является:

- активное использование ИИ для предоставления на контрольных точках заимствованных знаний;
- отсутствие развития механической памяти при создании докладов и рефератов;
- отсутствие обучения логическому мышлению во время написания курсовых и иных видов работ;
- снижение когнитивных функций;
- кризис перехода в общении от «Алисы» (самый распространённый вид ИИ) к реальному пациенту;
- разрыв между преподавателем и студентом в освоении технологий ИИ и создание конфликтной ситуации;
- невозможность установления образовательной организацией факта плагиата с использованием существующих систем.

## ВЫВОДЫ

Развитие цифровизации здравоохранения РФ прямо воздействует на стабильный рост в части высокотехнологичного сектора экономики. Интенсивность развития и широта охвата выстраивает инновационную тенденцию страны, ее социально-экономическую систему и конкурентоспособность на мировом рынке. В связи с этим модернизация посредством введения использования ИИ в здравоохранении и медицинском образовании интересна не только с социально-экономической точки зрения, но и с позиции выстраивания отечественного высокотехнологичного рынка.

Следует отметить, что создание благоприятной среды для дальнейшего развития и внедрения цифровых технологий на основе ИИ в здравоохранении РФ и медицинском образовании требует:

- обеспечения дальнейшего финансирования:
  - 1) со стороны частных МО: по данным консалтинговой компанией EY, более 30 % частных МО планируют развитие проектов в области цифровых технологий, в том числе ИИ, планируемый объем инвестиций составляет более 0,5 млрд руб. [25];
  - 2) грантовая поддержка разработок и проектов, находящихся на начальном уровне;
  - 3) целевое государственное финансирование готовых проектов;
  - 4) обеспечение возможности дальнейшего финансирования из средств ФОМС оказания медицинской помощи на основании технологий ИИ (с 2023 г. в Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по Территориальной программе ОМС Москвы, включена медицинская услуга «Описание и интерпретация данных маммографического исследования с использованием ИИ»).

– обеспечения доверия, что означает:

- 1) медицинские данные пациентов, используемые различными технологиями на основе ИИ и хранящиеся в МО и структурах Минздрава РФ, используются надлежащим образом и эффективно;
- 2) обеспечена безопасная передача медицинских данных пациентов при обмене между различными МО, а также структурами Минздрава РФ.
  - дальнейшей оперативной разработки нормативно-правового регулирования в части:
    - 1) разграничения ответственности врач/производитель технологий ИИ при постановке ошибочного диагноза и назначении лечения;
    - 2) дальнейшей разработке и принятия Национальных стандартов по разработке технологий ИИ в здравоохранении РФ и медицинском образовании;
  - наращивания потенциала всех заинтересованных сторон по сбору, хранению, анализу, обмену и использованию различных медицинских данных;
  - внесения изменений в образовательные стандарты в части формирования специальных знаний и навыков по использованию технологий ИИ у будущих медицинских работников, а также повышения осведомленности педагогических работников о технологиях ИИ.

Способствует:

- с точки зрения оказания медицинской помощи:
  1. Методы диагностики с использованием технологий на основе ИИ, такие как рентгенологический анализ, МРТ, КТ с автоматическим выявлением патологий, ЭКГ, электроэнцефалограммы, анализ биологического материала и т. д., помогают медицинскому персоналу оказывать эффективную медицинскую помощь.
  2. Системы распознавания и синтеза речи на основе ИИ позволяют медицинскому персоналу через соответствующие интерфейсы непосредственно взаимодействовать с МИС. Роботы-регистраторы и чат-боты в приемном отделении МО или регистратуре способны отвечать на простые вопросы и маршрутизировать пациентов и т.д.
  3. Системы автоматической классификации и соотнесения медицинских данных помогают найти и связать между собой информацию о пациенте, находящуюся в различных регистрах МИС.
    - с точки зрения управления МО:
      1. Технологии ИИ, основываясь на алгоритмах прогнозирования, оптимизируют логистику поставок лекарственных препаратов и медицинского оборудования.
      2. Технологии ИИ, позволяющие анализировать контент социальных сетей, различных сайтов и т. д., позволяют получить социологические, демографические и маркетинговые данные о качестве работы системы здравоохранения в целом и отдельных МО.

— с финансовой точки зрения:

1. Внедрение различных технологий на основе ИИ помогает медицинскому персоналу оказывать эффективную медицинскую помощь, тем самым сокращая время предоставления этой помощи и снижая ее стоимость.

2. Накопление и хранение в электронном виде большого количества медицинских данных в виде расшифрованных результатов различных диагностических обследований и лабораторных исследований в т.ч., а также диагностических заключений по ним при соответствующем нормативно-правовом регулировании позволит создавать новое ПО и использовать его с коммерческой точки зрения.

3. Системы анализа и прогнозирования событий на основе ИИ, таких как, например, коронавирусная инфекция COVID-19, позволяет своевременно определять изменение обращаемости пациентов в МО или потребность в лекарственных препаратах, а также в части инвестиционной составляющей, оптимизировать финансовые вложения МО.

4. Вовлеченность пациентов в мониторинг собственного здоровья посредством различных технологических решений на основе ИИ может сэкономить значительные финансовые средства как самим МО при оказании медицинской помощи, так и пациентам.

#### 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. ВОЗ: Проект глобальной стратегии в области цифрового здравоохранения на 2020–2025 гг. URL: [https://www.who.int/docs/default-source/documents/200067-draft-global-strategy-on-digital-health-2020-2024-ru.pdf?sfvrsn=e9d760b3\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/documents/200067-draft-global-strategy-on-digital-health-2020-2024-ru.pdf?sfvrsn=e9d760b3_2) (дата обращения: 10.10.23).

2. Государственная программа РФ «Развитие здравоохранения» утверждена Постановлением Правительства РФ от 26.12.2017 г. № 1640 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения». URL: <https://base.garant.ru/71848440/> (дата обращения: 10.10.23).

3. Послание Президента Федеральному Собранию. Москва, 20.02.2019. / Официальный сайт Кремля. URL:

<http://www.kremlin.ru/events/president/news/> (дата обращения: 10.10.23).

4. Указ Президента РФ от 07.05.2018 № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года». URL: <https://base.garant.ru/71937200/> (дата обращения: 10.10.23).

5. Указ Президента РФ от 21.07.2020 № 474 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года». URL: <https://www.garant.ru/hotlaw/federal/1401794/> (дата обращения: 10.10.23).

6. World Bank, Information and Communications for Development 2018: Data-Driven Development (Washington D.C., 2019), p. 1. URL: <https://www.worldbank.org/en/topic/digitaldevelopment/publication/data-drivendevelopment.print>. (дата обращения: 10.10.23).

7. Федеральный проект РФ «Искусственный интеллект» утвержден Указом Президента РФ от 10.10.2019 № 490 «О развитии искусственного интеллекта в Российской Федерации». URL: <https://base.garant.ru/72838946/> (дата обращения: 10.10.23).

8. Muramatsu C., Hayashi Y., Sawada A. et al. Detection of retinal nerve fiber layer defects on retinal fundus images for early diagnosis of glaucoma // J Biomed Opt. – 2010. – Vol. 15, № 1. – P. 016021. DOI: 10.1117/1.3322388.

9. Using AI to predict retinal disease progression. URL: [https://deepmind.com/blog/article/Using\\_ai\\_to\\_predict\\_retinal\\_disease\\_progression](https://deepmind.com/blog/article/Using_ai_to_predict_retinal_disease_progression) (дата обращения: 10.10.23).

10. Medeiros F. A., Jammal A. A., Thompson A. C. From machine to machine: An OCT-trained deep learning algorithm for objective quantification of glaucomatous damage in fundus photographs // Ophthalmology. – 2019. – Vol. 126, № 4. – P. 513–521. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.12.033.

11. RSA Легких. Обзор SBERMED AI. URL: <https://sbermed.ai/diagnostic-center/our-algorithms/rsa-legkikh/> (дата обращения: 10.10.23).

12. Зулкарнеев Р. Х., Юсупова Н. И., Сметанина О. Н., Гаянова М. М., Вульфин А. М. Методы и модели извлечения знаний из медицинских документов // Информатика и автоматизация. – 2022. – Т. 21, № 6. – С. 1169–1210. DOI: 10.15622/ia.21.6.4

13. Hu X., Nascimento T., Bender M., Hall T., Petty S. et al. Feasibility of a real-time clinical augmented reality and artificial intelligence framework for pain detection and localization from the brain // J Med Internet Res. – 2019. – Vol. 21, № 6. – P. e13594.

14. Qu Z., Lau C. W., Simoff S. J., Kennedy P. J., Nguyen Q. V., Catchpoole D. R. Review of innovative immersive technologies for healthcare applications // Innovations in Digital Health, Diagnostics, and Biomarkers. – 2022. – Vol. 2, № 2022. – P. 27–39. DOI: 10.36401/IDDB-21-04.

15. Verhey J. T., Haglin J. M., Verhey E. M., Hartigan D. E. Virtual, augmented, and mixed reality applications in orthopedic surgery // The International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery. – 2020. – Vol. 16, № 2. – P. e2067.

16. Powell W. Five ways virtual reality is improving healthcare // Independent.co.uk. URL: [www.independent.co.uk/life-style/health-and-families/five-ways-virtual-reality-is-improving-healthcare-a7801006.html](http://www.independent.co.uk/life-style/health-and-families/five-ways-virtual-reality-is-improving-healthcare-a7801006.html) (дата обращения: 10.10.23).

17. Abdullah S. S., Rostamzadeh N., Sedig K., Garg A. X., McArthur E. Visual analytics for dimension reduction and cluster analysis of high dimensional electronic health records // Informatics. – 2020. – Vol. 7, № 2. – P. 17.

18. Wynants L., Van Calster B., Collins G. S. et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of COVID-19: systematic review and critical appraisal // Br Med J. – 2020. – Vol. 369. – P. m1328. DOI: 10.1136/bmj.m1328.

19. Лебедев Г. С., Фомина И. В., Шадеркин И. А., Лисенко А. А., Рябков И. В. и др. Основные направления

развития интернет технологий в здравоохранении (систематический обзор) // Социальные аспекты здоровья населения. – 2017. – Т. 57, № 5. – С. 10.

20. Постановление Правительства Москвы от 21.11.2019 № 1543-ПП (ред. от 01.06.2021) «О проведении эксперимента по использованию инновационных технологий в области компьютерного зрения для анализа медицинских изображений и дальнейшего применения в системе здравоохранения города Москвы». URL: <https://docs.cntd.ru/document/563879961#64U0IK/> (дата обращения: 10.10.23).

21. Федеральный закон РФ от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 11.06.2022) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». URL: <https://base.garant.ru/12191967/> (дата обращения: 10.10.23).

22. Постановление Правительства РФ от 01.09.2020 № 1335 «О внесении изменения в пункт 2 Правил государственной регистрации медицинских изделий». URL: <https://base.garant.ru/74593040/> (дата обращения: 10.10.23).

23. Gartner identifies the top strategic technology trends for 2022. Analysts explore industry trends at gartner it symposium/Xpo 2021 Americas, October 18-21. URL: <https://www.gartner.com/en/newsroom/press-releases/2021-10-18-gartner-identifies-the-top-strategic-technology-trends-for-2022> (дата обращения: 10.10.23).

24. Data and AI leadership executive survey 2022. NewVantage Partners LLC. URL: [https://www.newvantage.com/\\_files/ugd/e5361a\\_bc4200d11bfb42478c782ad863e983eb.pdf](https://www.newvantage.com/_files/ugd/e5361a_bc4200d11bfb42478c782ad863e983eb.pdf) (дата обращения: 10.10.23).

25. Исследование рынка коммерческой медицины в России. 2018–2019 годы. Компания EY. URL: [https://assets.ey.com/content/dam/ey-sites/ey-com/ru\\_ru/news/2020/03/ey\\_healthcare\\_research\\_2018-2019\\_24032020.pdf](https://assets.ey.com/content/dam/ey-sites/ey-com/ru_ru/news/2020/03/ey_healthcare_research_2018-2019_24032020.pdf) (дата обращения: 10.10.23).

26. Технологии для работы с Big Data: готовность к использованию и основные барьеры. VK Cloud и Arenadata. URL: <https://mcs.mail.ru/promopage/bigdata-issledovanie/> (дата обращения: 10.10.23).

## REFERENCES

1. WHO: Draft global digital health strategy 2020–2025. (In Russ.). Available at: [https://www.who.int/docs/default-source/documents/200067-draft-global-strategy-on-digital-health-2020-2024-ru.pdf?sfvrsn=e9d760b3\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/documents/200067-draft-global-strategy-on-digital-health-2020-2024-ru.pdf?sfvrsn=e9d760b3_2) (accessed: 10.10.23).

2. The Russian Federation State Programme «Development of Healthcare» was approved by Government Decree No. 1640 of 26.12.2017 «On Approval of the Russian Federation State Programme «Development of Healthcare». (In Russ.). Available at: <https://base.garant.ru/71848440/> (accessed: 10.10.23).

3. President's Address to the Federal Assembly. Moscow. 20.02.2019. Official website of the Kremlin. (In Russ.). Available at: <http://www.kremlin.ru/events/president/news/59863> (accessed: 10.10.23).

4. Presidential Decree No. 204 of 7 May 2018 «On the National Goals and Strategic Development Goals of the Russian Federation for the period until 2024». (In Russ.). Available at: <https://base.garant.ru/71848440/> (accessed: 10.10.23).

5. Presidential Decree No. 474 of 21.07.2020 «On the National Development Goals of the Russian Federation for the period until 2030». (In Russ.). Available at: <https://www.garant.ru/hotlaw/federal/1401794/> (accessed: 10.10.23).

6. World Bank, Information and Communications for Development 2018: Data-Driven Development (Washington D.C., 2019), p. 1. Available at: <https://www.worldbank.org/en/topic/digitaldevelopment/publication/data-drivendevelopment.print>. (accessed: 10.10.23).

7. The Russian Federation's federal project «Artificial Intelligence» was approved by Presidential Decree No. 490 of 10.10.2019 «On the Development of Artificial Intelligence in the Russian Federation». (In Russ.). Available at: <https://base.garant.ru/72838946/> (accessed: 10.10.23).

8. Muramatsu C., Hayashi Y., Sawada A. et al. Detection of retinal nerve fiber layer defects on retinal fundus images for early diagnosis of glaucoma // J Biomed Opt. 2010;15(1):016021. DOI: 10.1117/1.3322388.

9. Using AI to predict retinal disease progression. Available at: [https://deepmind.com/blog/article/Using\\_ai\\_to\\_predict\\_retinal\\_disease\\_progression](https://deepmind.com/blog/article/Using_ai_to_predict_retinal_disease_progression) (accessed: 10.10.23).

10. Medeiros F. A., Jammal A. A., Thompson A. C. From machine to machine: An OCT-trained deep learning algorithm for objective quantification of glaucomatous damage in fundus photographs // Ophthalmology. 2019;126(4):513–521. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.12.033.

11. RSA Lung. SBERMED AI review. Available at: <https://sbermed.ai/diagnostic-center/our-algorithms/rsa-legkikh/> (accessed: 10.10.23). (In Russ.).

12. Zulkarneev R. H., Yusupova N. I., Smetanina O. N., Gayanova M. M., Vulfin A. M. Methods and models for knowledge extraction from medical documents // Informatics and automation. 2022;21(6):1169–1210. DOI: 10.15622/ia.21.6.4.

13. Hu X., Nascimento T., Bender M., Hall T., Petty S. et al. Feasibility of a real-time clinical augmented reality and artificial intelligence framework for pain detection and localization from the brain // J Med Internet Res. 2019;21(6):e13594. DOI: 10.2196/13594.

14. Qu Z., Lau C. W., Simoff S. J., Kennedy P. J., Nguyen Q. V., Catchpole D. R. Catchpole review of innovative immersive technologies for healthcare applications // Innovations in Digital Health, Diagnostics, and Biomarkers. 2022;2(2022):27–39. DOI: 10.36401/IDDB-21-04.

15. Verhey J. T., Haglin J. M., Verhey E. M., Hartigan D. E. Virtual, augmented, and mixed reality applications in orthopedic surgery // The International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery. 2020;16(2):e2067.

16. Powell W. Five ways virtual reality is improving healthcare. 2019. Accessed Dec 11, 2019. Available at: [www.independent.co.uk/life-style/health-and-families/five-ways-virtual-reality-is-improving-healthcare-a7801006.html](http://www.independent.co.uk/life-style/health-and-families/five-ways-virtual-reality-is-improving-healthcare-a7801006.html) (accessed: 10.10.23).

17. Abdullah S. S., Rostamzadeh N., Sedig K., Garg A. X., McArthur E. Visual analytics for dimension reduction and cluster analysis of high dimensional electronic health records // Informatics. 2020;7(2):17.

18. Wynants L., Van Calster B., Collins G. S. et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of COVID-19: systematic review and critical appraisal // Br Med J. 2020;369:m1328. DOI: 10.1136/bmj.m1328.

19. Lebedev G. S. S., Fomina I. V., Shaderkin I. A., Lisnenko A. A., Ryabkov I. V. et al. Main directions of development of Internet technologies in healthcare (systematic review) // Social aspects of public health. 2017;57(5):10. (In Russ.).

20. Decree of the Government of Moscow of 21.11.2019 No. 1543-PP (revised on 01.06.2021) «On conducting an experiment on the use of innovative technologies in the field of computer vision for medical image analysis and further application in the healthcare system of the city of Moscow». (In Russ.). Available at: <https://docs.cntd.ru/document/563879961#64U0IK/> (accessed: 10.10.23).

21. Federal Law of the Russian Federation of 21.11.2011 No. 323-FZ (version of 11.06.2022) «On the Fundamentals of Health Protection in the Russian Federation». (In Russ.). Available at: <https://base.garant.ru/12191967/> (accessed: 10.10.23).

22. Decree of the Government of the Russian Federation No. 1335 of 01.09.2020 «On Amendments to Paragraph 2 of the Rules for State Registration of Medical Devices». (In

Russ.). Available at: <https://base.garant.ru/74593040/> (accessed: 10.10.23).

23. Gartner Identifies the Top Strategic Technology Trends for 2022. Analysts Explore Industry Trends at Gartner IT Symposium/Хро 2021 Americas, October 18-21. Available at: <https://www.gartner.com/en/newsroom/press-releases/2021-10-18-gartner-identifies-the-top-strategic-technology-trends-for-2022> (accessed: 10.10.23).

24. Data and AI leadership executive survey 2022. New Vantage Partners LLC. Available at: [https://www.newvantage.com/\\_files/ugd/e5361a\\_bc4200d11bfb42478c782ad863e983eb.pdf](https://www.newvantage.com/_files/ugd/e5361a_bc4200d11bfb42478c782ad863e983eb.pdf) (accessed: 10.10.23).

25. Commercial medicine market research in Russia. 2018–2019. EY. Available at: [https://assets.ey.com/content/dam/ey-sites/ey-com/ru\\_ru/news/2020/03/ey\\_healthcare\\_research\\_2018-2019\\_24032020.pdf](https://assets.ey.com/content/dam/ey-sites/ey-com/ru_ru/news/2020/03/ey_healthcare_research_2018-2019_24032020.pdf) (accessed: 10.10.23).

26. Technologies for working with Big Data: Readiness for use and main barriers. VK Cloud and Arenadata. Available at: <https://mcs.mail.ru/promopage/bigdata-issledovanie/> (accessed: 10.10.23).

### Информация об авторах

**Афонин Алексей Николаевич**, кандидат экономических наук, доцент кафедры судебной медицины и правоповедения, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0006-9939-3669; **Киселева Наталья Николаевна**, независимый эксперт, (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0000-7927-8125; **Яременко Андрей Ильич**, доктор медицинских наук, профессор, проректор по учебной работе, зав. кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-7700-7724; **Вишняков Николай Иванович**, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-9362-4514.

### Information about authors

**Afonin Alexey N.**, Cand. of Sci. (Econ.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Forensic Medicine and Jurisprudence, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0006-9939-3669; **Kiseleva Natalia N.**, Independent Expert, (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0000-7927-8125; **Yaremenko Andrej I.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Vice Rector for Academic Affairs, Head of the Department of Dentistry and Oral and Maxillofacial Surgery, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-7700-7724; **Vishnyakov Nikolaj I.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Public Health and Healthcare with a Course in Economics and Healthcare Management, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-9362-4514.



© Коллектив авторов, 2023  
УДК 616.813.313-005.4 : 612.398.192]-092.4  
DOI: 10.24884/1607-4181-2022-30-2-25-29

Е. И. Бонь\*, Н. Е. Максимович, Е. М. Дорошенко, В. Ю. Смирнов, М. А. Данилевич,  
А. С. Голушко

Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Республика Беларусь

## ИЗМЕНЕНИЯ АМИНОКИСЛОТНОГО ПУЛА В ТЕМЕННОЙ ДОЛЕ И ГИППОКАМПЕ КРЫС ПРИ НЕПОЛНОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

Поступила в редакцию 07.05.2023 г.; принята к печати 13.09.2023 г.

### Резюме

**Введение.** Аминокислоты и их дериваты принимают участие в синаптической передаче как нейротрансмиттеры и нейромодуляторы, а некоторые из них участвуют в образовании медиаторов нервной системы. Поэтому изучение состояния аминокислотного пула при неполной ишемии головного мозга играет значимую роль.

**Цель** — оценить характер изменения пула аминокислот и оценить их участие в оксидативных процессах у крыс с неполной ИГМ.

**Методы и материалы.** Опыты выполнялись на 16 самцах беспородных белых крыс массой  $260 \pm 20$  г с соблюдением требований Директивы Европейского Парламента и Совета № 2010/63/EU от 22.09.2010 г. о защите животных, используемых для научных целей.

**Результаты.** По сравнению с показателями в группе «контроль» у крыс с продолжительностью ишемического периода 1 час в теменной доле происходило уменьшение содержания серосодержащих аминокислот: метионина на 12 % и цистеата на 28 %. Наряду с этим отмечалось увеличение L-аргинина в теменной доле на 39 %, а в гиппокампе — на 56 %.

**Выводы.** Для одночасовой неполной ишемии головного мозга характерны следующие изменения: уменьшение содержания серосодержащих аминокислот со снижением метионина и повышение содержания L-аргинина. Изменения в теменной доле и гиппокампе носили аналогичный характер, за исключением отсутствия падения уровня цистеата в гиппокампе, как отражение более высокой чувствительности теменной доли к дефициту кислорода по сравнению с гиппокампом.

**Ключевые слова:** аминокислоты, нейроны, ишемия, гиппокамп

**Для цитирования:** Бонь Е. И., Максимович Н. Е., Дорошенко Е. М., Смирнов В. Ю., Данилевич М. А., Голушко А. С. Изменения аминокислотного пула в теменной доле и гиппокампе крыс при неполной церебральной ишемии. *Ученые записки СПБГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2023; 30(2):25 – 29. DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-2-25-29.

\* Автор для связи: Елизавета Игоревна Бонь, Гродненский государственный медицинский университет, 230009, Республика Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, д. 80. E-mail: asphodela@list.ru.

Elizaveta I. Bon\*, Nataliya Ye. Maksimovich, Evgeny M. Doroshenko, Vitaliy Yu. Smirnov,  
Maxim A. Danilevich, Artem S. Golushko

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

## CHANGES IN THE AMINO ACID POOL IN THE RAT PARIETAL LOBE AND HIPPOCAMPUS WITH INCOMPLETE CEREBRAL ISCHEMIA

Received 07.05.2023; accepted 13.09.2023

### Summary

**Introduction.** Amino acids and their derivatives are involved in synaptic transmission as neurotransmitters and neuro-modulators, and some of them are involved in the formation of neurotransmitters of the nervous system. Therefore, the study of the state of the amino acid pool in incomplete cerebral ischemia plays a significant role.

The **objective** was to assess the nature of changes in amino acid pool and evaluate their participation in oxidative processes in rats with incomplete cerebral ischemia.

**Methods and materials.** The experiments were carried out on 16 male outbred white rats weighing  $260 \pm 20$  g in compliance with the requirements of the Directive of the European Parliament and of the Council No. 2010/63/EU of September 22, 2010 on the protection of animals used for scientific purposes.

**Results.** Compared with the indicators in the control group, rats with an ischemic period of 1 hour in the parietal lobe had a decrease in the content of sulfur-containing amino acids: methionine by 12 % and cysteate by 28 %. In addition, there was an increase of L-arginine in the parietal lobe by 39 %, and in the hippocampus — by 56 %.

**Conclusions.** The following changes are characteristic for one-hour incomplete cerebral ischemia: a decrease in the content of sulfur-containing amino acids, with a decrease in both methionine and an increase in the content of L-arginine. Changes in the parietal lobe and hippocampus had a similar nature, except for the absence of a drop in the level of cysteate in the hippocampus, as a reflection of the higher sensitivity of the parietal lobe to oxygen deficiency, compared with the hippocampus.

**Keywords:** amino acids, neurons, ischemia, hippocampus

**For citation:** Bon E. I., Maksimovich N. E., Doroshenko E. M., Smirnov V. Yu., Danilevich M. A., Golushko A. S. Changes in the amino acid pool in the rat parietal lobe and hippocampus with incomplete cerebral ischemia. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2023; 30(2):25 – 29. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-2-25-29.

\* **Corresponding author:** Elizaveta I. Bon, 80, Gorky str., Grodno, 230009, Republic of Belarus. E-mail: asphodela@list.ru.

## ВВЕДЕНИЕ

Аминокислоты (АК) играют важную роль в метаболизме и функционировании головного мозга. Это объясняется не только исключительной ролью аминокислот как источников синтеза большого числа биологически важных соединений (белки, медиаторы, липиды, биологически активные амины). Аминокислоты и их дериваты участвуют в синаптической передаче в качестве нейротрансмиттеров и нейромодуляторов (глутамат, аспарат, глицин, ГАМК, таурин), а некоторые аминокислоты участвуют в образовании медиаторов нервной системы: метионин — ацетилхолина, ДОФА, дофамина; тирозин — катехоламинов; серин и цистеин — таурина; триптофан — серотонина; гистидин — гистамина; L-аргинин — NO; глутаминовая кислота — глутамата [1–3].

Таким образом, представляет интерес изучение состояния пула аминокислот при неполной ишемии головного мозга.

**Цель** исследования — изучить изменения аминокислотного пула у крыс при неполной ишемии головного мозга для определения биохимических основ морфофункциональных изменений, выявленных при НИГМ. Полученные впоследствии результаты могут быть использованы как фундаментальная база для клинических исследований с целью улучшения методов диагностики и коррекции цереброваскулярной патологии.

## МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Эксперименты выполнены на 16 самцах беспородных белых крыс массой  $260 \pm 20$  г с соблюдением требований Директивы Европейского Парламента и Совета № 2010/63/EU от 22.09.2010 г. о защите животных, используемых для научных целей.

Моделирование ИГМ осуществляли в условиях внутривенного тиопенталового наркоза ( $40–50$  мг/кг). Неполную ишемию головного мозга (НИГМ) моделировали путем одномоментной полной перевязки обеих а. carotis communis. При этом сохраняется 10 % мозгового кровотока. Животных декапитировали через 1 час после операции.

Контрольную группу составили ложно оперированные крысы с теми же физическими характеристиками.

После извлечения головного мозга осуществляли забор фрагмента гиппокампа с его последующим замораживанием в жидком азоте. Подготовка пробы для исследования включала гомогенизацию в 10-кратном объеме 0,2М хлорной кислоты, центрифугирование в течение 15 мин при 13000 g при 4°C с последующим отбором супернатанта. Анализ производился методом обращенно-фазной хроматографии с предколоночной дериватизацией о-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой в Na-боратном буфере на хроматографе Agilent 1100.

Неполная модель ишемии ГМ использована по причине того, что при данной ишемии в предыдущих исследованиях были выявлены значительные морфофункциональные нарушения нейронов теменной коры гиппокампа крыс. Тем не менее, остались невыясненными биохимические нарушения пула аминокислот при данном виде церебральной ишемии. Острая ишемия ГМ (продолжительностью 1 час) явилась достаточной для развития выраженных повреждений головного мозга. Данная модель позволяет изучать ранние изменения, происходящие в головном мозге при гипоксии.

Для предотвращения систематической ошибки измерений образцы головного мозга от сравниваемых контрольной и опытных групп животных изучали в одинаковых условиях.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследований получены количественные непрерывные данные. Так как в эксперименте использованы малые выборки, которые имели ненормальное распределение, анализ проводили методами непараметрической статистики с помощью лицензионной компьютерной программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США). Данные представлены в виде Me (LQ; UQ), где Me — медиана, LQ — значение нижнего квартиля; UQ — значение верхнего квартиля. Различия между группами считали достоверными при  $p < 0,05$

**Показатели пула аминокислот больших полушарий головного мозга крыс с неполной ишемией головного мозга (НИГМ) продолжительностью 1 час, нмоль/г; Me(LQ/UQ)**

**Indicators of the amino acid pool of the cerebral hemispheres of rats with incomplete cerebral ischemia for 1 hour, nmol/g; Me(LQ/UQ)**

Аминокислоты	Теменная доля		Гиппокамп	
	Группы животных		Группы животных	
	Контроль	НИГМ 1 час	Контроль	НИГМ 1 час
<i>Эндогенный антагонист NMDA-рецепторов</i>				
$\alpha$ -аминоадипинат	21,5 (20,2/24)	14,6 (11,2/19,8)*	13 (11,5/14,1)	5,08 (4,63/6,51)*
<i>Серосодержащие</i>				
Цистеат	1,66 (0,767/2,16)	1,2 (0,657/1,59)*	1,03 (0,278/1,69)	2,19 (1,73/2,72)
Метионин	16,7 (15,6/20,3)	14,8 (13,7/15,4)*	19,3 (17,9/23,4)	15,9 (15/16,5)
Аргинин	32,1 (30,5/33,5)	44,7 (36/51,4)*	27,8 (21,2/32,4)	43,4 (32,1/48,6)

\* –  $p < 0,05$  по сравнению с группой контроль.

(непараметрический тест Геймса – Хоувелла) [4–6]. При выполнении условий применимости (нормальность выборок и гомогенность дисперсий) использовался параметрический дисперсионный анализ с апостериорным сравнением выбранных контрастов, при невыполнении условий применимости – непараметрический дисперсионный анализ с последующим тестом множественных контрастов после преобразования Фишера [7].

Ранее проведенными морфологическими исследованиями у крыс в динамике неполной церебральной ишемии (НИГМ) выявлено уменьшение размеров перикарионов нейронов, усугубление их вытянутости, уменьшение количества нормохромных и гиперхромных нейронов и увеличение доли гиперхромных сморщенных нейронов и клеток с перичеселлярным отеком [8]. На ультраструктурном уровне при НИГМ происходило набухание митохондрий с уменьшением количества и длины их крист, отмечалась вакуолизация гранулярной эндоплазматической сети, преобладание свободных рибосом над связанными. Данные морфологические изменения являлись следствием выраженных нарушений энергетического обмена, особенно при использовании в качестве субстрата сукцината в исследованиях *in vitro*, указывая на наиболее тяжелое повреждение сукцинатдегидрогеназного комплекса цепи переноса электронов и сопровождаясь уменьшением содержания АТФ-синтазы – фермента, осуществляющего реакцию образования АТФ из АДФ [9–11]. Нарушения прооксидантно-антиоксидантного баланса у крыс с НИГМ – уменьшение общих SH-групп белков и глутатиона, концентрации восстановленного глутатиона и увеличение содержания продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, отражали высокую активность окислительного стресса. При моделировании частичной ишемии головного мозга (ЧИГМ) путем односторонней перевязки общей сонной артерии (ОСА) спустя 1 час выраженные морфологические изменения на микроскопическом и ультраструктурном уровне отсутствовали. Также

не наблюдалось выраженных изменений показателей дыхания митохондриальной фракции с незначительным снижением содержания АТФ-синтазы, что отражает относительную сохранность ферментативных комплексов цепи переноса электронов при данной модели ишемии и изменений показателей прооксидантно-антиоксидантного баланса гомогенатов головного мозга [12–13].

Изменения пула аминокислот (АК) у крыс с НИГМ носили следующий характер. По сравнению с показателями в группе «контроль» у крыс с НИГМ продолжительностью ишемического периода 1 час в теменной доле происходило уменьшение содержания серосодержащих аминокислот: метионина на 12 % ( $p < 0,05$ ) и цистеата на 28 % ( $p < 0,05$ ), по-видимому, как результат активации окислительного стресса [14].

Выявленные изменения содержания серосодержащих АК (уменьшение содержания цистеата и метионина) при НИГМ являются отражением активности окислительных процессов [14, 15].

Наряду с этим, у крыс с НИГМ отмечалось увеличение уровня субстрата NO-синтазы L-аргинина в теменной доле на 39 % ( $p < 0,05$ ), а в гиппокампе – на 56 % ( $p > 0,05$ ). Рост уровня L-аргинина при НИГМ может быть связан с низкой активностью реакций его утилизации из-за дефицита кислорода, среди которых существенную роль играет образование монооксида азота (NO).

Среди незаменимых АК у крыс с НИГМ продолжительностью 1 час имелась тенденция к снижению метионина – на 12 % в теменной доле ( $p > 0,05$ ) и на 18 % – в гиппокампе ( $p > 0,05$ ).

Кроме того, наблюдалась тенденция к увеличению содержания тормозного нейромедиатора глицина в обоих изучаемых отделах, в то время как изменения уровня АК со свойствами возбуждающих нейромедиаторов (аспартата и глутамата), напротив, имели тенденцию к снижению.

При НИГМ в ТД отмечалась тенденция к снижению уровня ароматической АК триптофана

(источник серотонина), тогда как изменения содержания остальных ароматических АК (тирозин, фенилаланин) не наблюдалось ( $p > 0,05$ ). Это может быть результатом повышенного синтеза серотонина либо снижения транспорта в головной мозг. Среди группы аминокислот с разветвленной углеводородной цепью (АРУЦ) имелась тенденция к снижению валина на 21 % в ТД ( $p > 0,05$ ) и на 30 % – в Гп ( $p > 0,05$ ). Отсутствие выраженного снижения АК группы АРУЦ при НИГМ согласуется со значительным снижением энергетических процессов [9, 10].

Как результат изменений уровней АРУЦ и ароматических АК, коэффициент отношения суммы уровней АРУЦ к сумме уровней ароматических АК при НИГМ в ТД не изменялся ( $p > 0,05$ ), в отличие от Гп, где отмечалась тенденция к его снижению от 1,6 до 1,2 ( $p > 0,05$ ).

Среди незаменимых АК у крыс с НИГМ продолжительностью 1 час имелась тенденция к снижению валина – на 21 % в ТД ( $p > 0,05$ ) и на 30 % – в Гп ( $p > 0,05$ ), изолейцина – на 20 % в Гп ( $p > 0,05$ ), лейцина – на 17 % в Гп ( $p > 0,05$ ), метионина – на 11 % в ТД ( $p > 0,05$ ) и на 18 % – в Гп ( $p > 0,05$ ), лизина – на 30 % в ТД ( $p > 0,05$ ) и на 41 % – в Гп ( $p > 0,05$ ), треонина – на 24 % в ТД ( $p > 0,05$ ) и на 40 % – в Гп ( $p > 0,05$ ), триптофана – на 22 % в ТД ( $p > 0,05$ ) и на 24 % – в Гп ( $p > 0,05$ ).

Итак, для одночасовой НИГМ характерны следующие изменения пула АК: уменьшение содержания серосодержащих АК со снижением как метионина, так и цистеата как отражение более высокой активности окислительного стресса при НИГМ. Наряду с этим, при неполной церебральной ишемии отмечали повышение содержания L-аргинина.

Изменения в теменной доле и гиппокампе при НИГМ носили аналогичный характер, за исключением отсутствия падения уровня цистеата в гиппокампе, как отражение более высокой чувствительности теменной доли к дефициту кислорода по сравнению с гиппокампом.

Таким образом, проведенное исследование по изменению пула аминокислот при неполной ишемии головного мозга дают основу для дальнейшего изучения морфофункциональных изменений головного мозга при его ишемии различной степени тяжести с последующей возможной экстраполяцией полученных данных для коррекции цереброваскулярной патологии.

#### 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. Разводовский Ю. Е., Смирнов В. Ю., Дорошенко Е. М., Максимович Н. Е., Переверзев В. А. Содержание аминокислот и их производных в коре головного мозга крыс при его частичной ишемии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 5–9.
2. Erecińska M., Nelson D., Wilson D. F., Silver I. A. Neurotransmitter amino acids in the CNS. I. Regional changes in amino acid levels in rat brain during ischemia and reperfusion // Brain Res. – 1984. – Vol. 304, № 1. – P. 9–22. DOI: 10.1016/0006-8993(84)90857-6. PMID: 6146383.
3. Clemens J. A. Cerebral ischemia: gene activation, neuronal injury, and the protective role of antioxidants // Free Radic. Biol. Med. – 2000. – Vol. 28. – P. 1526–1531.
4. Guo M. F., Yu J. Z., Ma C. G. Mechanisms related to neuron injury and death in cerebral hypoxic ischaemia // Folia Neuropathol. – 2011. – Vol. 49, № 2. – P. 78–87.
5. Slivka A. P., Murphy E. J. High-dose methylprednisolone treatment in experimental focal cerebral ischemia // Exp Neurol. – 2001. – Vol. 167, № 1. – P. 166–72. DOI: 10.1006/exnr.2000.7532. PMID: 11161604.
6. Rey A. I., de-Cara A., Calvo L., Puig P., Hechavarría T. Changes in plasma fatty acids, free amino acids, antioxidant defense, and physiological stress by oleuropein supplementation in pigs prior to slaughter // Antioxidants (Basel). – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. 45–52.
7. Konietschke F., Hothorn L. A., Brunner E. Rank-based multiple test procedures and simultaneous confidence intervals // Electronic Journal of Statistics. – 2011. – Vol. 0, № 2011. – P. 1–8.
8. Бутин А. А. Закономерности изменений сосудисто-капиллярной сети коры большого мозга в ответ на острую церебральную ишемию // Омский научный вестник. – 2004. – № 26. – С. 46–57.
9. Bon E. I., Maksimovich N. E., Karnyushko S. M., Zimatkin S. M., Lychkovskaya M. A. Disorders of energy metabolism in neurons of the cerebral cortex during cerebral ischemia // Biomedical Journal of Scientific & Technical Research. – 2021. – Vol. 40. – P. 31932–31937.
10. Bon E. I., Maksimovich N. Ye., Dremza I. K., Lychkovskaya M. A. Experimental Cerebral Ischemia Causes Disturbances in Mitochondrial Respiration of Neurons // Biomedical Journal of Scientific & Technical Research. – 2021. – Vol. 40. – P. 32387–32392.
11. Shimizu H., Graham S. H., Chang L.-H., Mintorovitch J., James T. L. et al. Relationship between extracellular neurotransmitter amino acids and energy metabolism during cerebral ischemia in rats monitored by microdialysis and in vivo magnetic resonance spectroscopy // Brain Research. – 1993. – Vol. 605, Issue 1. – P. 33–42.
12. Bon E. I., Maksimovich N. Ye., Dremza I. K., Kokhan N. V., Burak I. N. Severity of oxidative stress in stepwise cerebral ischemia // Advance In Medical and Clinical Research. – 2022. – Vol. 2. – P. 1–3.
13. Stevens J. L., Feelisch M., Martin D. S. Perioperative oxidative stress: the unseen enemy // Anesth Analg. – 2019. – Vol. 129, № 6. – P. 1749–1760.
14. Бонь Е. И., Максимович Н. Е., Дремза И. К., Носович М. А., Храповицкая К. А. Характеристика нарушений прооксидантно-оксидантного баланса у крыс с ишемией головного мозга // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2022. – № 3. – С. 97–106.

15. Rodrigo R., Fernández-Gajardo R., Gutiérrez R., Matamala J. M., Carrasco R. et al. Oxidative stress and pathophysiology of ischemic stroke: novel therapeutic opportunities // *CNS Neurol Disord Drug Targets*. – 2013. – Vol. 12, № 5. – P. 698–714.

## REFERENCES

1. Razvodovsky Y. E., Smirnov V. Yu., Doroshenko E. M., Maksimovich N. E., Pereverzev V. A. The content of amino acids and their derivatives in the cerebral cortex of rats with its partial ischemia // *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*. 2019;18(1):5–9. (In Russ.).

2. Erecińska M., Nelson D., Wilson D. F., Silver I. A. Neurotransmitter amino acids in the CNS. I. Regional changes in amino acid levels in rat brain during ischemia and reperfusion // *Brain Res*. 1984;304(1):9–22. DOI: 10.1016/0006-8993(84)90857-6. PMID: 6146383.

3. Clemens J. A. Cerebral ischemia: gene activation, neuronal injury, and the protective role of antioxidants // *Free Radic. Biol. Med*. 2000;28:1526–1531.

4. Guo M. F., Yu J. Z., Ma C. G. Mechanisms related to neuron injury and death in cerebral hypoxic ischaemia // *Folia Neuropathol*. 2011;49(2):78–87.

5. Slivka A. P., Murphy E. J. High-dose methylprednisolone treatment in experimental focal cerebral ischemia // *Exp Neurol*. 2001;167(1):166–72. DOI: 10.1006/exnr.2000.7532. PMID: 11161604.

6. Rey A. I., de-Cara A., Calvo L., Puig P., Hechavarría T. Changes in plasma fatty acids, free amino acids, antioxidant defense, and physiological stress by oleuropein supplementation in pigs prior to slaughter // *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(1):45–52.

7. Konietzschke F., Hothorn L. A., Brunner E. Rank-based multiple test procedures and simultaneous confidence intervals // *Electronic Journal of Statistics*. 2011;0(2011):1–8.

8. Butin A. A. Patterns of changes in the vascular-capillary network of the cerebral cortex in response to acute cerebral ischemia // *Omsk Scientific Bulletin*. 2004;(26):46–57. (In Russ.).

9. Bon E. I., Maksimovich N. E., Karnyushko S. M., Zimatkin S. M., Lychkovskaya M. A. Disorders of energy metabolism in neurons of the cerebral cortex during cerebral ischemia // *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*. 2021;40:31932–31937.

10. Bon E. I., Maksimovich N. Ye., Dremza I. K., Lychkovskaya M. A. Experimental cerebral ischemia causes disturbances in mitochondrial respiration of neurons // *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*. 2021;40:32387–32392.

11. Shimizu H., Graham S. H., Chang L.-H., Mintorovitch J., James T. L. et al. Relationship between extracellular neurotransmitter amino acids and energy metabolism during cerebral ischemia in rats monitored by microdialysis and in vivo magnetic resonance spectroscopy // *Brain Research*. 1993;605(1):33–42.

12. Bon E. I., Maksimovich N. Ye., Dremza I. K., Kokhan N. V., Burak I. N. Severity of oxidative stress in stepwise cerebral ischemia // *Advance In Medical and Clinical Research*. 2022;2:1–3.

13. Stevens J. L., Feelisch M., Martin D. S. Perioperative oxidative stress: the unseen enemy // *Anesth Analg*. 2019;129(6):1749–1760.

14. Bon E. I., Maksimovich N. E., Dremza I. K., Novovich M. A., Khrapovitskaya K. A. Characteristics of disorders of the prooxidant-oxidant balance in rats with cerebral ischemia // *Ulyanovsk Medical Biological Journal*. 2022;(3):97–106. (In Russ.).

15. Rodrigo R., Fernández-Gajardo R., Gutiérrez R., Matamala J. M., Carrasco R. et al. Oxidative stress and pathophysiology of ischemic stroke: novel therapeutic opportunities // *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2013;12(5):698–714.

## Информация об авторах

**Бонь Елизавета Игоревна**, кандидат биологических наук, доцент кафедры патологической физиологии им. Д. А. Маслакова, Гродненский государственный медицинский университет (Республика Беларусь, г. Гродно), ORCID: 0000-0001-7189-0838; **Максимович Наталия Евгеньевна**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой патологической физиологии им. Д. А. Маслакова, Гродненский государственный медицинский университет (Республика Беларусь, г. Гродно), ORCID: 0000-0003-3181-9513; **Дорошенко Евгений Михайлович**, кандидат биологических наук, доцент кафедры биологической химии, Гродненский государственный медицинский университет (Республика Беларусь, г. Гродно), ORCID: 0000-0001-9939-8749; **Смирнов Виталий Юрьевич**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории, Гродненский государственный медицинский университет (Республика Беларусь, г. Гродно), ORCID: 0000-0001-7189-0838; **Данилевич Максим Андреевич**, студент, Гродненский государственный медицинский университет (Республика Беларусь, г. Гродно), ORCID: 0000-0003-0090-7254; **Голушко Артем Сергеевич**, Гродненский государственный медицинский университет (Республика Беларусь, г. Гродно), ORCID: 0000-0001-7580-7915.

## Information about authors

**Bon Elizaveta I.**, Cand. of Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Pathological Physiology named after D. A. Maslakov, Grodno State Medical University, (Grodno, Republic of Belarus), ORCID: 0000-0001-7189-0838; **Maksimovich Nataliya Ye.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Physiology named after D. A. Maslakova, Grodno State Medical University (Grodno, Republic of Belarus), ORCID: 0000-0003-3181-9513; **Doroshenko Evgeny M.**, Cand. of Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Biological Chemistry, Grodno State Medical University (Grodno, Republic of Belarus), ORCID: 0000-0001-9939-8749; **Smirnov Vitaliy Yu.**, Cand. of Sci. (Biol.), Senior Research Fellow of the Research Laboratory, Grodno State Medical University (Grodno, Republic of Belarus), ORCID: 0000-0001-7189-0838; **Danilevich Maxim A.**, Student, Grodno State Medical University (Grodno, Republic of Belarus), ORCID: 0000-0003-0090-7254; **Golushko Artem S.**, Student, Grodno State Medical University (Grodno, Republic of Belarus), ORCID: 0000-0001-7580-7915.



© Коллектив авторов, 2023  
УДК 616-006.446.2-036.11-036.66 : 612.119-089.843  
DOI: 10.24884/1607-4181-2022-30-2-30-39

К. С. Афанасьева\*, А. Г. Смирнова, Ю. Ю. Власова, И. С. Моисеев, С. Н. Бондаренко

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

## МЕСТО АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ПЕРВОЙ ПОЛНОЙ РЕМИССИИ ПРИ Rh-ПОЗИТИВНОМ ОСТРОМ ЛИМФОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ У ВЗРОСЛЫХ

Поступила в редакцию 10.07.2023 г.; принята к печати 13.09.2023 г.

### Резюме

**Введение.** Rh-позитивный ОЛЛ представляет собой группу высокого риска В-клеточного острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). С внедрением ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) получены противоречивые данные об эффективности алло-ТГСК в первой полной ремиссии заболевания.

**Цель.** Оценить эффективность алло-ТГСК в первой полной ремиссии Rh-позитивного ОЛЛ у взрослых пациентов после индукции ремиссии с применением непрерывного химиотерапевтического воздействия в комбинации с ИТК первого поколения.

**Методы и материалы.** В ретроспективный анализ включены 74 пациента с медианой возраста 32 года (диапазон 18 – 59) после алло-ТГСК в первой полной ремиссии и 58 пациентов с медианой возраста 39 лет (диапазон 18 – 65), достигших первой полной ремиссии после консервативной терапии. 91 % и 83 % пациентов получали иматиниб в качестве ИТК в индукции ремиссии в группах алло-ТГСК и консервативной терапии соответственно. Медиана времени выполнения алло-ТГСК составила 7 месяцев (диапазон 2 – 33). 36 пациентов (49 %) имели положительный статус минимальной остаточной болезни до алло-ТГСК. 18 пациентам (14 %) после 40 лет выполнена алло-ТГСК в первой полной ремиссии.

**Результаты.** Выполнение алло-ТГСК приводит к улучшению результатов общей выживаемости (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ), которые на 9 месяцев от достижения первой полной ремиссии составляют 70,1 (95 % ДИ 56,4 – 88,6) в группе алло-ТГСК против 45,1 (95 % ДИ 33,4 – 61,0) в консервативной группе,  $p = 0,025$  и 63,3 % (95 % ДИ 47,6 – 84,1) в группе алло-ТГСК против 44,8 % (95 % ДИ 33,2 – 60,4) в группе консервативной терапии,  $p = 0,04$  соответственно. Выполнение алло-ТГСК в группе пациентов после 40 лет не способствует улучшению 5-летней ОВ и БРВ и составляет 57,2 % (95 % ДИ 30,0 – 84,4) против 59,8 % (95 % ДИ 36,9 – 82,7),  $p = 0,69$  и 42,6 % (95 % ДИ 14,0 – 71,2) против 50,9 % (95 % ДИ 29,5 – 72,3),  $p = 0,88$  соответственно.

**Выводы.** Алло-ТГСК, выполненная до 9 месяцев от достижения первой полной ремиссии после индукции с включением иматиниба, является предпочтительным методом консолидации ремиссии в группе пациентов с 18 до 40 лет. Для пациентов старше 40 лет в первой полной ремиссии оптимальной терапией является консервативный подход в комбинации с ИТК.

**Ключевые слова:** Rh-позитивный острый лимфобластный лейкоз, ингибиторы тирозинкиназ, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

**Для цитирования:** Афанасьева К. С., Смирнова А. Г., Власова Ю. Ю., Моисеев И. С., Бондаренко С. Н. Место аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в первой полной ремиссии при Rh-позитивном остром лимфобластном лейкозе у взрослых. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2023; 30(2):30 – 39. DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-2-30-39.

\* **Автор для связи:** Ксения Сергеевна Афанасьева, ФГБОУ ВО ПСПБГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: [afanasevaksenya11@gmail.com](mailto:afanasevaksenya11@gmail.com).

Kseniia S. Afanaseva\*, Anna G. Smirnova, Yulia Yu. Vlasova, Ivan S. Moiseev, Sergey N. Bondarenko

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

## PLACE OF ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN THE FIRST COMPLETE REMISSION IN Ph-POSITIVE ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN ADULTS

Received 10.07.2023; accepted 13.09.2023

### Summary

**Introduction.** Ph-positive acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a high risk group of B-lineage acute lymphoblastic leukemia (B-ALL). Since tyrosine kinase inhibitors (TKIs) were introduced, controversial data have been obtained on the efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell (allo-HSCT) in the first complete remission.

The **objective** was to evaluate the efficacy of allo-HSCT in the first complete remission of Ph-positive ALL in adult patients after remission induction with continuous chemotherapeutic exposure in combination with TKIs.

**Methods and materials.** The retrospective analysis included 74 patients with a median age of 32 years (range 18–59) after allo-HSCT in the first complete remission and 58 patients with a median age of 39 years (range 18–65) in the first complete remission after conservative therapy. Ninety-one per cent and 83 % of patients received imatinib as TKIs in remission induction in the allo-HSCT and conservative therapy groups, respectively. The median time from the first complete remission to allo-HSCT was 7 months (range 2–33). Thirty-six patients (49 %) had positive minimal residual disease (MRD) status prior to allo-HSCT. Eighteen patients (14 %) over 40 years underwent allo-HSCT in the first complete remission.

**Results.** Allo-HSCT improves overall survival (OS) and relapse-free survival (RFS) and by 9 months since the achievement of the first complete remission, they were 70.1 (95 % CI 56.4–88.6) in the allo-HSCT group versus 45.1 (95 % CI 33.4–61.0) in the conservative group,  $p=0.025$  and 63.3 % (95 % CI 47.6–84.1) in the allo-HSCT group versus 44.8 % (95 % CI 33.2–60.4) in the conservative therapy group,  $p=0.04$ , respectively. Allo-HSCT in patients over 40 years does not improve 5-year OS and RFS and were 57.2 % (95 % CI 30.0–84.4) versus 59.8 % (95 % CI 36.9–82.7),  $p=0.69$ , and 42.6 % (95 % CI 14.0–71.2) vs. 50.9 % (95 % CI 29.5–72.3),  $p=0.88$ , respectively.

**Conclusion.** Allo-HSCT performed before 9 months from achievement of the first complete remission after induction with imatinib is the preferred method of remission consolidation in patients from 18 to 40 years old. The optimal therapy for patients older than 40 years in the first complete remission is a conservative approach in combination with TKIs.

**Keywords:** Ph-positive acute lymphoblastic leukemia, tyrosine kinase inhibitors, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

**For citation:** Afanaseva K. S., Smirnova A. G., Vlasova Yu. Yu., Moiseev I. S., Bondarenko S. N. Place of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the First Complete Remission in Ph-positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2023;30(2):30–39. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-2-30-39.

\* **Corresponding author:** Kseniia S. Afanaseva, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: afanasevaksenya11@gmail.com.

### ВВЕДЕНИЕ

Ph-позитивный острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) — клональное злокачественное заболевание системы кроветворения, чаще всего В-линейной направленности, характерной особенностью которого является образование специфической транслокации между хромосомами 9 и 22, приводящей к образованию Филадельфийской (Ph) хромосомы [1]. В настоящее время известно, что Ph-позитивный ОЛЛ распространен среди всех возрастных групп, однако частота его встречаемости зависит от возраста и составляет 1–5 % у детей, 15–30 % у молодых взрослых и более 50 % у людей с ОЛЛ старше 50 лет [2]. Традиционно данную подгруппу В-клеточного ОЛЛ относили к заболеванию с неблагоприятным прогнозом: применение только химиотерапевтического подхода позволяло достичь полной ремиссии в 46–90 % случаев [3], однако ремиссии оказывались непродолжительными, а результаты 5-летней общей (ОВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ) оставались крайне низкими и составляли около 23 % и 18 % соответственно [4]. К значительному изменению

результатов терапии не привело и выполнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в данной подгруппе пациентов: при 3-летнем периоде наблюдения общая выживаемость составляла всего лишь около 37 % [5]. После открытия ингибитора тирозинкиназы (ИТК) — иматиниба — и начала его активного применения в комбинации с химиотерапией [6] получено драматическое улучшение результатов терапии по сравнению с группой исторического контроля [7, 8]: для тех пациентов, которые получали терапию ИТК в сочетании с химиотерапией с последующей алло-ТГСК, показатели 5-летней ОВ достигли 52–61 % в зависимости от типа донора [9, 10].

В настоящее время комбинированная терапия с включением ИТК с последующей консолидацией алло-ТГСК в первой полной ремиссии для пациентов без значимой коморбидности с наличием родственного или альтернативного донора с доступной степенью HLA совместимости является стандартом терапии по действующим международным и российским рекомендациям [11, 12]. Тем не

менее, появляется все больше публикаций, описывающих результаты внедрения в терапию первой линии ИТК с более широким спектром активности, таких как дазатиниб, бозутиниб, нилотиниб, понатиниб в комбинации с химиотерапией, а также «двойной» таргетной терапии с использованием ИТК 2 и последующих поколений в комбинации с биспецифическими антителами, такими как блинатумомаб, что позволяет достичь результатов 3-летней ОВ и безрецидивной выживаемости (БРВ) до 75–90 % за счет раннего достижения глубоких молекулярных ответов, причем выполнение алло-ТГСК с целью консолидации ремиссии при использовании данных подходов индукции ремиссии не демонстрирует дальнейшего улучшения эффективности терапии [13–18]. С учетом ограничения доступности доноров и наличия противопоказаний к выполнению алло-ТГСК у части пациентов, а также рисков трансплантационной летальности и отдаленных последствий, сопряженных с процедурой алло-ТГСК, данные индукционные подходы представляют собой перспективную терапевтическую стратегию.

Несмотря на оптимистичные результаты новых схем терапии, следует отметить, что к настоящему моменту не опубликованы данные рандомизированных исследований, демонстрирующих преимущество отказа от выполнения алло-ТГСК в первой полной ремиссии заболевания после индукции ремиссии с применением иматиниба в комбинации с химиотерапией, что представляет собой наиболее распространенную схему терапии в большинстве как международных центров, так и в России. Кроме того, данные об эффективности метода алло-ТГСК по сравнению только с химиотерапией в комбинации с ИТК в отношении ОВ и БРВ приведены и в недавнем крупном систематическом обзоре, включающем 2360 пациентов [19].

**Целью** настоящего исследования стало изучение эффективности и оптимального времени выполнения алло-ТГСК в первой полной ремиссии после индукции ремиссии в рамках действующих протоколов с применением ИТК 1 поколения и химиотерапии у взрослых пациентов с Ph-позитивным ОЛЛ.

## МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

В данное одноцентровое ретроспективное исследование включено 132 пациента с установленным диагнозом «Ph-позитивный ОЛЛ», которые получали любое лечение или были консультированы в клинике НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И. П. Павлова с 2000 по 2022 г. Критерии включения были следующие: 1) подтвержденный диагноз Ph-позитивного ОЛЛ; 2) возраст 18 и более лет; 3) достижение первой полной ремиссии независимо от статуса молекулярной ремиссии; 4) ECOG статус 0–1; 5. Для реципиентов алло-ТГСК – выполненная алло-ТГСК в статусе первой полной ре-

миссии, а также зафиксированное приживление костного мозга. Пациенты с рецидивом заболевания, которым была выполнена алло-ТГСК по второй и последующих полных ремиссиях, не включались в данное исследование. Большая часть данных в исследовании собрана ретроспективно из историй болезни в соответствии с политикой, утвержденной Этическим комитетом Университета, а также после получения письменного информированного согласия пациентов на обработку данных. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Статус заболевания оценивался в соответствии с общепринятыми критериями полной, молекулярной ремиссии, рецидива заболевания.

Для оценки транслокации (9; 22), а также других количественных и структурных поломок в хромосомном наборе бластов применялся метод стандартного кариотипирования [20]. При невозможности выполнения стандартного кариотипирования или наличии вариантных транслокаций применялись зонды для флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) в интерфазных бластных клетках. Для молекулярного анализа при постановке диагноза, оценки ответа и статуса минимальной остаточной болезни (МОБ) проводилось измерение относительных уровней экспрессии *Vcr::abl1* с использованием стандартного подхода к ПЦР. Мутации тирозинкиназного домена *ABL1* определялись при помощи прямого секвенирования по Сэнгеру [21].

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. При сравнении категориальных данных использовали тест хи-квадрат или тест Фишера. Количественные переменные сравнивали между группами с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. Анализ ОВ, БРВ, расчет их доверительных интервалов проводили по методу Каплана – Майера с использованием лог-ранк теста для оценки статистической значимости различий. При проведении лэндмарк-анализа для определения ОВ и БРВ учитывался интервал времени от момента достижения первой полной ремиссии до события (смерть/рецидив) или цензурирования.

Статистический анализ проведен с помощью следующих статистических программ: SPSS 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA), R, версия 4.3. (R Development Core Team, Vienna, Austria), Python, версия 3.9.1.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В группу пациентов, которым была выполнена алло-ТГСК, включены 74 пациента с медианой возраста 32 (18–59) года, в группу консервативной терапии – 58 пациентов с медианой возраста 39 (18–65) лет. Медиана времени наблюдения от достижения первой полной ремиссии для пациентов,

## Характеристика пациентов

## Characteristics of patients

Характеристика	Группа	Алло-ТГСК, N = 74	Консервативная, N = 58	P value
Возраст (медиана)		32 (18 – 59)	39 (18 – 65)	0,07
Пол	Мужской Женский	49 (65) 25 (35)	24 (41) 34 (59)	0,005
Классификация EGIL	В-I В-II В-III В-IV Неизвестно	11 (18) 46 (76) 2 (3) 2 (3) 13 (–)	8 (16) 36 (74) 5 (10) 0 (0) 9 (–)	0,29
Гиперлейкоцитоз в дебюте	Да Нет Неизвестно	25 (47) 28 (53) 21 (–)	17 (29) 41 (71) 0 (–)	0,05
Вариант белка Vcr::abl1	p190 p210 p190, 210 Неизвестно	49 (72) 18 (27) 1 (1) 6 (–)	22 (56) 16 (42) 1 (2) 19 (–)	0,26
Наличие ДХА	Да Нет Неизвестно	26 (43) 34 (57) 14 (–)	2 (4) 48 (96) 8 (–)	0,001
Нейролейкоз в дебюте	Да Нет	7 (9) 67 (91)	5 (9) 53 (91)	0,86
Диагноз Ph-позитивного ОЛЛ установлен	В дебюте На момент р/р	70 (95) 4 (5)	49 (84) 9 (16)	0,05
ИТК 1 линии	Иматиниб Дазатиниб Нет	67 (91) 5 (7) 2 (2)	48 (83) 2 (3) 8 (14)	0,05

Примечание: EGIL – European Group for the Immunological Classification of Leukemias; ДХА – дополнительные хромосомные аномалии; р/р ОЛЛ – рефрактерный/рецидивирующий ОЛЛ.

которые живы на момент последнего контакта, в группе алло-ТГСК составила 62 месяца (диапазон 8 – 157 месяцев), а в группе консервативной терапии 49 месяцев (диапазон 12 – 167 месяцев). Медиана времени достижения первой полной ремиссии в обеих группах составила 2 месяца (диапазон 7 дней – 13 месяцев). Медиана времени выполнения алло-ТГСК от момента достижения первой полной ремиссии составила 7 месяцев (диапазон 2 – 33 месяцев). Медиана времени развития первого рецидива в группе алло-ТГСК составила 12 месяцев (диапазон 1 – 69 месяцев) от дня трансфузии трансплантата, а в группе консервативной терапии 17 месяцев (диапазон 1 – 86 месяцев) от момента достижения первой полной ремиссии.

Клинико-лабораторная характеристика исследуемых пациентов представлена в таблице. Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, иммунологической классификации, варианту химерного транскрипта Vcr::abl1, наличию нейролейкоза в дебюте заболевания. В то же время в группу пациентов с алло-ТГСК включено больше пациентов мужского пола, с гиперлейкоцитозом в дебюте заболевания, наличием ДХА до алло-ТГСК. В обеих группах пациентам чаще назначался иматиниб в качестве стартовой терапии в комбинации с химиотерапией, при этом смена иматиниба на дазатиниб проводилась в 27 % в группе алло-ТГСК и в 63 % в группе консервативной терапии.

Причины невыполнения алло-ТГСК в первой полной ремиссии для пациентов из группы консервативной терапии были следующие: отсутствие полностью совместимого донора – 20 пациентов (34 %), отказ пациента от выполнения алло-ТГСК – 6 пациентов (10 %), противопоказание к выполнению алло-ТГСК по причине сопутствующей патологии – 4 пациента (7 %), отсутствие обращения в трансплантационный центр – 13 пациентов (22 %), причина не ясна – 15 пациентов (26 %).

Известно, что молекулярный статус или статус МОБ пациентов до алло-ТГСК оказывает важное значение на долгосрочные результаты трансплантации. В данном исследовании молекулярный статус до алло-ТГСК был известен для 73 пациентов, при этом отрицательный статус МОБ был определен у 37 пациентов (51 %), положительный у 36 пациентов (49 %). Медиана времени определения статуса МОБ до алло-ТГСК составила 20 дней (диапазон 1 – 85 дней), медиана уровня экспрессии Vcr::abl1 – 0,015 (диапазон 0,0035 – 7,32). При сравнении результатов ОБ в группах в зависимости от статуса МОБ и проведения только консервативной терапии получены данные о преимуществе выполнения алло-ТГСК, причем результаты 5-летней ОБ в группах МОБ-положительного и МОБ-отрицательного статусов до алло-ТГСК не отличались и составили 73,1 % (95 % ДИ 56,6 – 89,6) и 67,0 % (95 % ДИ 51,0 – 83,0) соответственно против 37,8 % (95 %

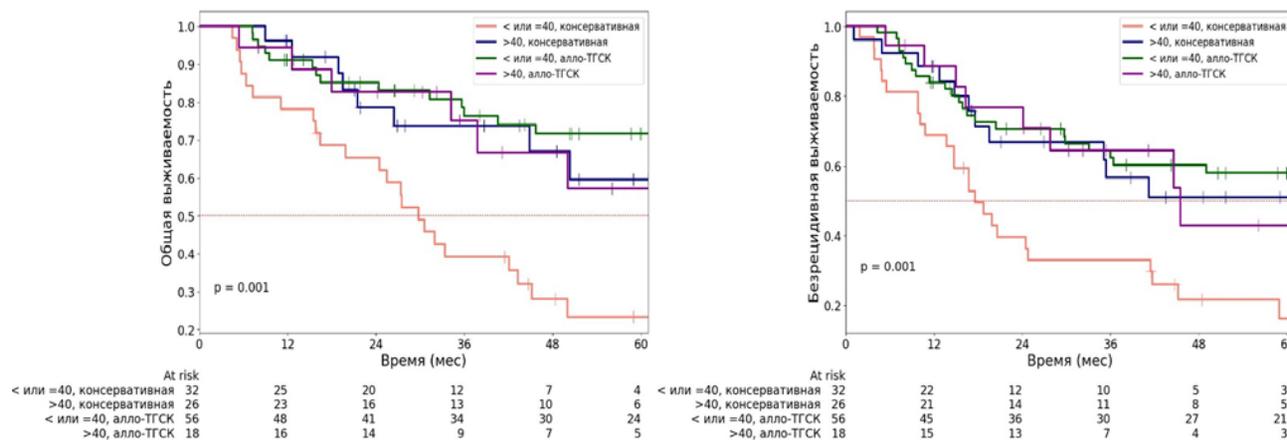


Рис. 1. Результаты ОВ и БРВ в зависимости от возраста пациентов и метода терапии  
 Fig. 1. OS and RFS results depending on the age of patients and the method of therapy

ДИ 23,5 – 52,1) в группе консервативной терапии,  $p=0,004$ . Аналогично результаты 5-летней БРВ в группах МОБ-положительного и МОБ-отрицательного статусов до алло-ТГСК не отличались и составили 52,9 % (95 % ДИ 34,7 – 71,1) и 59,1 % (95 % ДИ 42,5 – 75,7) соответственно против 30,8 % (95 % ДИ 17,3 – 44,4) в группе консервативной терапии,  $p=0,024$ .

Еще одним фактором, известным в отношении неблагоприятного прогноза с точки зрения прогноза заболевания и эффективности терапии, традиционно принято считать возраст пациента. Для определения эффективности алло-ТГСК в зависимости от возраста все пациенты были разделены на подгруппы: возраст  $\leq 40$  лет, консервативная терапия – 32 пациента (24 %), возраст  $> 40$  лет, консервативная терапия – 26 пациентов (20 %), возраст  $\leq 40$  лет, алло-ТГСК – 56 пациентов (42 %), возраст  $> 40$ , алло-ТГСК – 18 пациентов (14 %). Как и в общей группе, результаты 5-летней ОВ и БРВ статистически значимо были ниже в группе пациентов до 41 года, которым была проведена лишь консервативная терапия, и составила 24,0 (95 % ДИ 8,0 – 40,0) и 16,2 % (95 % ДИ 5,0 – 33,0) соответственно против 71,6 % (95 % ДИ 58,9 – 84,3) и 57,9 % (95 % ДИ 43,3 – 70,1) соответственно в группе пациентов после алло-ТГСК в первой полной ремиссии,  $p < 0,001$ . При этом выполнение алло-ТГСК в группе пациентов после 40 лет не улучшало результаты как 5-летней ОВ и составила 57,2 % (95 % ДИ 30,0 – 84,4) против 59,8 % (95 % ДИ 36,9 – 82,7),  $p=0,69$ , так и БРВ, и составила 42,6 % (95 % ДИ 14,0 – 71,2) против 50,9 % (95 % ДИ 29,5 – 72,3),  $p=0,88$  (рис. 1).

Для определения оптимального времени выполнения алло-ТГСК проведен лэндмарк-анализ на 6, 9 и 24 месяца от момента достижения первой полной ремиссии. Для стабилизации групп в зависимости от возраста из группы пациентов с консервативной терапией исключены пациенты старше 59 лет и анализ проведен на 53 пациентах данной группы и 74 пациентах из группы консервативной терапии. По результатам анализа при выбранном времени

лэндмарк-анализа в 6 месяцев после достижения первой полной ремиссии БРВ в группе пациентов после алло-ТГСК составила 49,6 % (95 % ДИ 32,0 – 77,0) и не отличалась от БРВ в группе консервативной терапии, которая составила 50,1 % (95 % ДИ 39,2 – 64,0),  $p=0,71$ . Различия в БРВ были получены начиная с выбранного времени лэндмарк в 9 месяцев, и на данный временной период составила 63,3 % (95 % ДИ 47,6 – 84,1) в группе алло-ТГСК против 44,8 % (95 % ДИ 33,2 – 60,4) в группе консервативной терапии,  $p=0,04$ . При точке лэндмарка в 24 месяца результаты БРВ в 2 группах не отличались и составили 73,9 % (95 % ДИ 60,9 – 89,8) против 45,0 % (95 % ДИ 24,9 – 81,3) в группах алло-ТГСК и консервативной терапии соответственно,  $p=0,08$ . В отношении ОВ при проведении лэндмарк-анализа отмечалась схожая тенденция (рис. 2).

В контексте Ph-позитивного ОЛЛ центрами по всему миру традиционно используются различные подходы к индукции ремиссии, такие как импульсный подход, включающий схемы химиотерапии Hyper-CVAD в комбинации с ИТК в MD Anderson Cancer Centre в США [7, 22], традиционный подход с высокодозной химиотерапией GMALL в комбинации с ИТК германской кооперативной группы [23], в последнее время в практику внедряются схемы без химиотерапии, включающие только таргетные препараты в комбинации с ИТК [13]. Российской исследовательской группой за последние почти 15 лет внедрен подход непрерывной, но низкодозной химиотерапии с применением протоколов ОЛЛ-2009 в комбинации с ИТК, а позже в модификации Ph + ОЛЛ – 2012/Ph + ОЛЛ – 2012m [24]. Целью данного исследования стало изучение эффективности алло-ТГСК в первой полной ремиссии заболевания в условиях действующих в России протоколов индукции ремиссии.

В рамках данного исследования на относительно большой группе взрослых пациентов продемонстрировано преимущество в долгосрочных результатах при выполнении алло-ТГСК в первой полной ремиссии заболевания (более 24 % в отношении

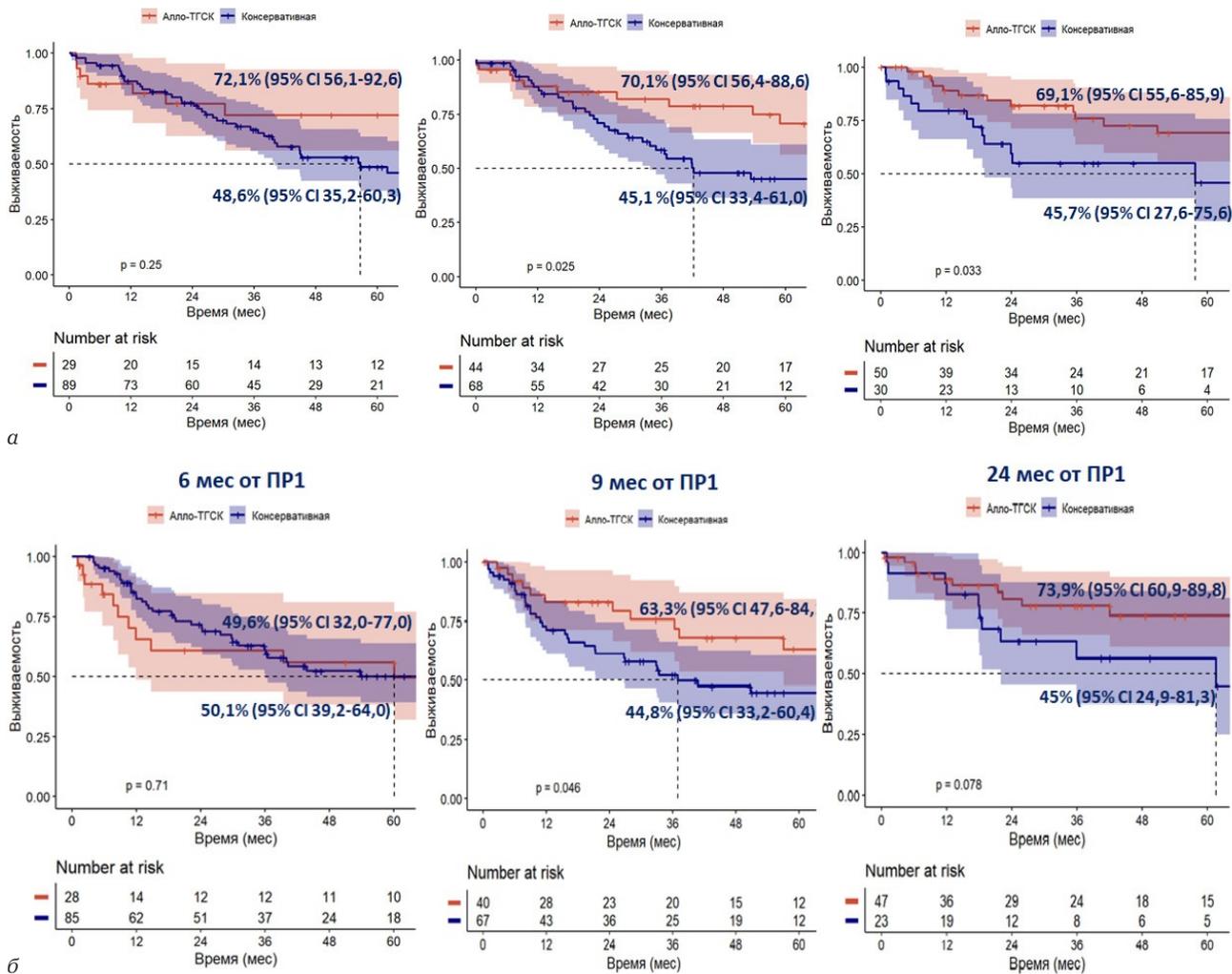


Рис. 2. Лэндмарк анализ результатов ОВ и БРВ: а – общая выживаемость на 6, 9, 24 месяца; б – безрецидивная выживаемость на 6, 9, 24 месяца

Fig. 2. Landmark analysis of the OS and RFS results: а – overall survival on 6, 9, 24 months of first complete remission; б – relapse-free survival on 6, 9, 24 months of first complete remission

БРВ к 5 годам наблюдения), что соответствует большинству имеющихся исследований в данной области, основанных на химиотерапевтическом подходе в комбинации с ИТК 1 поколения [8, 25, 26]. Тем не менее, данные нашего исследования принципиально отличаются от недавно опубликованного исследования A. Ghobadi et al. (2022), в котором для пациентов после индукции ремиссии по протоколу Нурег-SVAD в комбинации с ИТК выполнение алло-ТГСК с целью консолидации первой полной ремиссии не приводило к улучшению результатов терапии (HR = 0,78, p = 0,26 и HR = 0,75, p = 0,15 для ОВ и БРВ соответственно) [18]. Кроме различия в используемых протоколах химиотерапии, обращают на себя внимание еще несколько особенностей 2 исследований: во-первых, более высокая медиана возраста пациентов в обеих группах в исследовании MDACC (56 и 47 лет в группе консервативной терапии и алло-ТГСК соответственно) по сравнению с нашей группой пациентов (39 и 32 года в группе консервативной терапии и алло-ТГСК соответственно). Во-вторых, в исследовании MDACC в качестве ИТК 1 линии только

31 % пациентов получали иматиниб, в то время как большая часть пациентов получали более активные ИТК 2 и 3 поколений – 50 % пациентов дазатиниб и 19 % понатиниб. В исследовании нашего центра подавляющему количеству пациентов, а именно 91 % пациентов в группе алло-ТГСК и 83 % пациентов в группе консервативной терапии, в качестве терапии первой линии назначался иматиниб, при этом известно, что ключевой и самой эффективной составляющей терапии Ph-позитивного ОЛЛ является именно ИТК. Также в исследовании MDACC ключевым в отношении отсутствия эффективности алло-ТГСК является раннее время достижения полного молекулярного ответа (ПМО), а именно до 90 дней от начала лечения. С учетом ретроспективного характера нашего исследования выделить группу пациентов, достигших раннего глубокого молекулярного ответа, не представляется возможным, однако, основываясь на литературных данных относительно частоты достижения ПМО у пациентов на фоне иматиниба [27], можно предположить, что в нашей когорте пациентов не более 40 – 50 % пациентов достигли ПМО в ранние сроки,

с чем также может быть связано получение более высоких показателей ОВ и БРВ в группе пациентов после алло-ТГСК в нашей когорте.

Для определения оптимального времени выполнения алло-ТГСК для пациентов, получивших индукционную терапию в рамках российских протоколов, при проведении лэндмарк-анализа получены данные о необходимости реализации процедуры алло-ТГСК в сроки до 9 месяцев от момента достижения первой полной ремиссии, что соответствует началу проведения курсов поддерживающей терапии. Проведение алло-ТГСК начиная с 24 месяцев от достижения первой полной ремиссии является нецелесообразным и не способствует дальнейшему улучшению результатов терапии.

Также в данной работе продемонстрированы данные об отсутствии негативного влияния положительного статуса МОБ до алло-ТГСК для пациентов в первой полной ремиссии на результаты ОВ и БРВ в отличие от опубликованных ранее исследований [28–30], что объясняется вкладом профилактического назначения ИТК после алло-ТГСК в нашей группе (53 пациента (72 %) в группе алло-ТГСК), которые способны обеспечивать длительный контроль над заболеванием после алло-ТГСК и нивелировать негативное влияние положительного статуса МОБ [31].

Несмотря на то, что пожилой возраст является фактором, снижающим возможность применения интенсивных подходов в терапии, в том числе алло-ТГСК, в последнее десятилетие отмечается смена тенденции в отношении рассмотрения возраста как ограничивающего фактора в пользу статуса коморбидности пациента. Так, по существующим рекомендациям Европейского общества по трансплантации (ЕВМТ), хронологический возраст пациента не должен быть критерием для исключения рассмотрения пациента как кандидата на аутологичную или алло-ТГСК и в принятии решения следует в первую очередь учитывать риск основного заболевания, наличие сопутствующей патологии, ментальный и социальный статус пациента [32]. При этом в контексте Rh-положительного ОЛ опубликовано несколько работ, демонстрирующих преимущество при проведении только химиотерапии в комбинации с ИТК у пациентов старше 40–45 лет [7, 24]. В проведенном нами исследовании получены сопоставимые с опубликованными работами данные: для определения эффективности алло-ТГСК у пациентов старшего возраста пациенты были разделены на группы в зависимости от возраста и варианта терапии, при этом получены данные о том, что начиная с возраста старше 40 лет выполнение алло-ТГСК не способствует улучшению результатов терапии в отношении ОВ и БРВ, в то же время, начиная с 50 лет, алло-ТГСК приводит к ухудшению долгосрочных результатов терапии. Одновременно с этим, пациенты в возрасте с 18 до 40 лет должны рассматриваться как кандидаты на

алло-ТГСК с момента постановки диагноза, так как выполнение алло-ТГСК приводит к более высоким результатам ОВ и БРВ в данной группе.

#### 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. Nowell P. C. Discovery of the Philadelphia chromosome: A personal perspective // *J Clin Invest.* – 2007. – Vol. 117. – P. 2033–5. DOI: 10.1172/JCI31771.
2. Chiaretti S., Vitale A., Cazzaniga G., Orlando S. M., Silvestri D. et al. Clinico-biological features of 5202 patients with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the Italian AIEOP and GIMEMA protocols and stratified in age cohorts // *Haematologica.* – 2013. – Vol. 98. – P. 1702. DOI: 10.3324/HAEMATOL.2012.080432.
3. Ravandi F., Kebriaei P. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia // *Hematol Oncol Clin North Am.* – 2009. – Vol. 23. – P. 1043–63. DOI: 10.1016/J.HOC.2009.07.007.
4. Fielding A. K., Rowe J. M., Buck G., Foroni L., Gerard G. et al. UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia // *Blood.* – 2014. – Vol. 123. – P. 843–50. DOI: 10.1182/BLOOD-2013-09-529008.
5. Dombret H., Gabert J., Boiron J. M., Rigal-Huguet F., Blaise D. et al. Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia – results of the prospective multicenter LALA-94 trial // *Blood.* – 2002. – Vol. 100. – P. 2357–66. DOI: 10.1182/BLOOD-2002-03-0704.
6. Deininger M., Buchdunger E., Druker B. J. The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia // *Blood.* – 2005. – Vol. 105. – P. 2640–53. DOI: 10.1182/BLOOD-2004-08-3097.
7. Daver N., Thomas D., Ravandi F., Cortes J., Garris R. et al. Final report of a phase II study of imatinib mesylate with hyper-CVAD for the front-line treatment of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia // *Haematologica.* – 2015. – Vol. 100. – P. 653–61. DOI: 10.3324/HAEMATOL.2014.118588.
8. Bassan R., Rossi G., Pogliani E. M., Di Bona E., Angelucci E. et al. Chemotherapy-phased imatinib pulses improve long-term outcome of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Northern Italy Leukemia Group protocol 09/00 // *J Clin Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 3644–52. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.1287.

9. Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, Cayuela J. M., Abbal C. et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia // *Blood*. – 2015. – Vol. 125. – P. 3711–9. DOI: 10.1182/BLOOD-2015-02-627935.
10. Mizuta S., Matsuo K., Yagasaki F., Yujiri T., Hatta Y. et al. Pre-transplant imatinib-based therapy improves the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia // *Leukemia*. – 2011. – Vol. 25. – P. 41–7. DOI: 10.1038/LEU.2010.228.
11. Snowden J. A., Sánchez-Ortega I., Corbacioglu S., Basak G. W., Chabannon C. et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022 // *Bone Marrow Transplant*. – 2022. – Vol. 57, № 8. – P. 1217–1239. DOI: 10.1038/s41409-022-01691-w.
12. Shah B., Abboud R., Advani A., Aoun P., Boyer M. W., Burke P. W. NCCN Guidelines Version 1.2022 Acute Lymphoblastic Leukemia. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1410> (accessed: 10.10.23).
13. Foà R., Bassan R., Vitale A., Elia L., Piciocchi A. et al. Dasatinib–Blinatumomab for Ph-positive acute lymphoblastic leukemia in adults // *N Engl J Med*. – 2020. – Vol. 383. – P. 1613–23. DOI: 10.1056/NEJMoa2016272/SUPPL\_FILE/NEJMoa2016272\_DATA-SHARING.PDF.
14. Jabbour E., Short N. J., Jain N., Huang X., Montalban-Bravo G. et al. Ponatinib and blinatumomab for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a US, single-centre, single-arm, phase 2 trial // *Lancet Haematol*. – 2023. – Vol. 10. – P. e24–34. DOI: 10.1016/S2352-3026(22)00319-2.
15. Kantarjian H., Short N. J., Jain N., Sasaki K., Huang X. et al. Frontline combination of ponatinib and hyper-CVAD in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: 80-months follow-up results // *Am J Hematol*. – 2023. – Vol. 98. – P. 493–501. DOI: 10.1002/AJH.26816.
16. Sasaki K., Jabbour E. J., Ravandi F., Short N. J., Thomas D. A. et al. Hyper-CVAD plus ponatinib versus hyper-CVAD plus dasatinib as frontline therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: A propensity score analysis // *Cancer*. – 2016. – Vol. 122. – P. 3650–6. DOI: 10.1002/ncr.30231.
17. Short N. J., Jabbour E., Sasaki K., Patel K., O'Brien S. M. et al. Impact of complete molecular response on survival in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia // *Blood*. – 2016. – Vol. 128. – P. 504–7. DOI: 10.1182/BLOOD-2016-03-707562.
18. Ghobadi A., Slade M., Kantarjian H., Alvarenga J., Aldoss I. et al. The role of allogeneic transplant for adult Ph+ ALL in CR1 with complete molecular remission: a retrospective analysis // *Blood*. – 2022. – Vol. 140. – P. 2101–12. DOI: 10.1182/BLOOD.2022016194.
19. Ponvilawan B., Kungwankiatichai S., Charoengam N., Id W. O. et al. Is stem cell transplantation still needed for adult Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia receiving tyrosine kinase inhibitors therapy? A systematic review and meta-analysis 2021 // *PLoS One*. – 2021. – Vol. 16, № 6. – P. e0253896. DOI: 10.1371/journal.pone.0253896.
20. McGowan-Jordan J., Simon A., Schmid M. et al. An international system for human cytogenetic nomenclature. New York: Karger, Basel, 2016.
21. Soverini S., Hochhaus A., Nicolini F. E., Gruber F., Lange T. et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet // *Blood*. – 2011. – Vol. 118. – P. 1208–15. DOI: 10.1182/BLOOD-2010-12-326405.
22. Thomas D. A., Faderl S., Cortes J., O'Brien S., Giles F. J. et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate // *Blood*. – 2004. – Vol. 103. – P. 4396–407. DOI: 10.1182/BLOOD-2003-08-2958.
23. Wassmann B., Pfeifer H., Goekbuget N., Beelen D. W., Beck J. et al. Alternating versus concurrent schedules of imatinib and chemotherapy as front-line therapy for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL) // *Blood*. – 2006. – Vol. 108. – P. 1469–77. DOI: 10.1182/BLOOD-2005-11-4386.
24. Гаврилина О. А., Паровичникова Е. Н., Троицкая В. В. и др. Результаты ретроспективного многоцентрового исследования терапии больных Ph-позитивным острым лимфобластным лейкозом по протоколам российской исследовательской группы // *Гематология и Трансфузиология*. – 2017. – Т. 62. – С. 172–80. DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-4-172-180.
25. Tanguy-Schmidt A., Rousselot P., Chalandon Y., Cayuela J. M., Hayette S. et al. Long-term follow-up of the imatinib GRAAPH-2003 study in newly diagnosed patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a GRAALL study // *Biol Blood Marrow Transplant*. – 2013. – Vol. 19. – P. 150–5. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.08.021.
26. Lou Y., Ma Y., Li C., Suo S., Tong H. et al. Efficacy and prognostic factors of imatinib plus CALLG2008 protocol in adult patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia // *Front Med*. – 2017. – Vol. 11. – P. 229–38. DOI: 10.1007/S11684-017-0506-Y.
27. Shinohara Y., Takahashi N., Nishiwaki K., Hino M., Kashimura M. et al. A multicenter clinical study evaluating the confirmed complete molecular response rate in imatinib-treated patients with chronic phase chronic myeloid leukemia by using the international scale of real-time quantitative polymerase chain reaction // *Haematologica*. – 2013. – Vol. 98. – P. 1407. DOI: 10.3324/HAEMATOL.2013.085167.
28. Akahoshi Y., Arai Y., Nishiwaki S., Mizuta S., Marumo A. et al. Minimal residual disease (MRD) positivity at allogeneic hematopoietic cell transplantation, not the quantity of MRD, is a risk factor for relapse of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia // *Int J Hematol*. – 2021. – Vol. 113. – P. 832–9. DOI: 10.1007/S12185-021-03094-X/FIGURES/2.
29. Nishiwaki S., Imai K., Mizuta S., Kanamori H., Ohashi K. et al. Impact of MRD and TKI on allogeneic hematopoietic cell transplantation for Ph+ALL: a study from the adult ALL WG of the JSHCT // *Bone Marrow Transplant*. – 2016. – Vol. 51. – P. 43–50. DOI: 10.1038/bmt.2015.217.
30. Lussana F., Intermesoli T., Gianni F., Boschini C., Masciulli A. et al. Achieving molecular remission before allogeneic stem cell transplantation in adult patients with Philadelphia chromosome – positive acute lymphoblastic leukemia: impact on relapse and long-term outcome // *Biol Blood Marrow Transplant*. – 2016. – Vol. 22. – P. 1983–7. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.07.021.
31. Афанасьева К. С., Пирогова О. В., Бакин Е. А. и др. Ингибиторы тирозинкиназ: профилактика рецидива после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у взрослых пациентов с Ph-позитивным острым лимфобластным лейкозом // *Клеточная терапия и трансплантация*. – 2022. – Т. 11, № 3–4. – P. 45–59. DOI: 10.18620/CTT-1866-8836-2022-11-3-4-45-59.
32. Duarte R. F., Sánchez-Ortega I. HSCT in Elderly Patients // *EBMT Handb Hematop Stem Cell Transplant Cell Ther* / eds by E. Carreras, C. Dufour, M. Mohty, N. Kröger. – Cham: Springer, 2019. – P. 499–503. DOI: 10.1007/978-3-030-02278-5\_68.

## REFERENCES

- Nowell P. C. Discovery of the Philadelphia chromosome: A personal perspective // *J Clin Invest*. 2007;117:2033–5. DOI: 10.1172/JCI31771.
- Chiaretti S., Vitale A., Cazzaniga G., Orlando S. M., Silvestri D. et al. Clinico-biological features of 5202 patients with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the Italian AIEOP and GIMEMA protocols and stratified in age cohorts // *Haematologica*. 2013;98:1702. DOI: 10.3324/HAEMATOL.2012.080432.
- Ravandi F., Kebriaei P. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia // *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009;23:1043–63. DOI: 10.1016/J.HOC.2009.07.007.
- Fielding A., Rowe J., Buck G., Feroni L., Gerrard G. et al. UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia // *Blood*. 2014;123:843–50. DOI: 10.1182/BLOOD-2013-09-529008.
- Dombret H., Gabert J., Boiron J.-M., Rigal-Huguet F., Blaise D. et al. Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia – results of the prospective multicenter LALA-94 trial // *Blood*. 2002;100:2357–66. DOI: 10.1182/BLOOD-2002-03-0704.
- Deininger M., Buchdunger E., Druker B. J. The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia // *Blood*. 2005;105:2640–53. DOI: 10.1182/BLOOD-2004-08-3097.
- Daver N., Thomas D., Ravandi F., Cortes J., Garris R. et al. Susan O'Brien 2Final report of a phase II study of imatinib mesylate with hyper-CVAD for the front-line treatment of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia // *Haematologica*. 2015;100:653–61. DOI: 10.3324/HAEMATOL.2014.118588.
- Bassan R., Rossi, G. Pogliani E., Bona E., Angelucci E. et al. Chemotherapy-phased imatinib pulses improve long-term outcome of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Northern Italy Leukemia Group protocol 09/00 // *J Clin Oncol*. 2010;28:3644–52. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.1287.
- Chalandon Y., Thomas X., Hayette S., Cayuela J.-M., Abbal C. et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia // *Blood*. 2015;125:3711–9. DOI: 10.1182/BLOOD-2015-02-627935.
- Mizuta S., Matsuo K., Yagasaki F., Yujiri T., Hatta Y. et al. Pre-transplant imatinib-based therapy improves the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia // *Leukemia*. 2011;25:41–7. DOI: 10.1038/LEU.2010.228.
- Snowden J., Sánchez-Ortega I., Corbacioglu S., Basak G., Chabannon C. et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022 // *Bone Marrow Transplant*. 2022;57(8):1217–1239. DOI: 10.1038/s41409-022-01691-w.
- Shah B., Abboud R., Advani A., Aoun P., Boyer M. W., Burke P. W. NCCN Guidelines Version 1.2022 Acute Lymphoblastic Leukemia. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1410> (accessed: 10.10.23).
- Foà R., Bassan R., Vitale A., Elia L., Piciocchi A. et al. Dasatinib–Blinatumomab for Ph-positive acute lymphoblastic leukemia in adults // *N Engl J Med*. 2020;383:1613–23. DOI: 10.1056/NEJMoa2016272/SUPPL\_FILE/NEJMoa2016272\_DATA-SHARING.PDF.
- Jabbour E., Short N. J., Jain N., Huang X., Montalban-Bravo G. et al. Ponatinib and blinatumomab for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a US, single-centre, single-arm, phase 2 trial // *Lancet Haematol*. 2023;10:e24–34. DOI: 10.1016/S2352-3026(22)00319-2.
- Kantarjian H., Short N. J., Jain N., Sasaki K., Huang X. et al. Frontline combination of ponatinib and hyper-CVAD in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: 80-months follow-up results // *Am J Hematol*. 2023;98:493–501. DOI: 10.1002/AJH.26816.
- Sasaki K., Jabbour E. J., Ravandi F., Short N. J., Thomas D. A. et al. Hyper-CVAD plus ponatinib versus hyper-CVAD plus dasatinib as frontline therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: A propensity score analysis // *Cancer*. 2016;122:3650–6. DOI: 10.1002/cncr.30231.
- Short N., Jabbour E., Sasaki K., Patel K., O'Brien S. et al. Impact of complete molecular response on survival in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia // *Blood*. 2016;128:504–7. DOI: 10.1182/BLOOD-2016-03-707562.
- Ghobadi A., Slade M., Kantarjian H., Alvarenga J., Aldoss I. et al. The role of allogeneic transplant for adult Ph+ ALL in CR1 with complete molecular remission: a retrospective analysis // *Blood*. 2022;140:2101–12. DOI: 10.1182/BLOOD.2022016194.
- Ponvilawan B., Kungwankiatichai S., Charoenngam N., Owattanapanich W. Is stem cell transplantation still needed for adult Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia receiving tyrosine kinase inhibitors therapy? A systematic review and meta-analysis 2021 // *PLoS One*. 2021;16(6):e0253896. DOI: 10.1371/journal.pone.0253896.
- McGowan-Jordan J., Simon A., Schmid M. An international system for human cytogenetic nomenclature. New York: Karger, Basel, 2016.
- Soverini S., Hochhaus A., Nicolini F. E., Gruber F., Lange T. et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet // *Blood*. 2011;118:1208–15. DOI: 10.1182/BLOOD-2010-12-326405.
- Thomas D. A., Faderl S., Cortes J., O'Brien S., Giles F. J. et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate // *Blood*. 2004;103:4396–407. DOI: 10.1182/BLOOD-2003-08-2958.
- Wassmann B., Pfeifer H., Goekbuget N., Beelen D. W., Beck J. et al. Alternating versus concurrent schedules of imatinib and chemotherapy as front-line therapy for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL) // *Blood*. 2006;108:1469–77. DOI: 10.1182/BLOOD-2005-11-4386.
- Gavrilina O. A., Parovichnikova E. N., Troitskaya V. V., Kuzmina L. A., Bondarenko S. N. et al. The results of the retrospective multicentre study of the therapy of ph-positive acute lymphoblastic leukemia according to the protocols of the russian research group // *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2017;62:172–80. (In Russ.). DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-4-172-180.
- Tanguy-Schmidt A., Rousselot P., Chalandon Y., Cayuela J.-M., Hayette S. et al. Long-term follow-up of the imatinib GRAAPH-2003 study in newly diagnosed patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a GRAALL study // *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19:150–5. DOI: 10.1016/J.BBMT.2012.08.021.
- Lou Y., Ma Y., Li C., Suo S., Tong H. et al. Efficacy and prognostic factors of imatinib plus CALLG2008 protocol in adult patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia // *Front Med*. 2017;11:229–38. DOI: 10.1007/S11684-017-0506-Y.

27. Shinohara Y., Takahashi N., Nishiwaki K., Hino M., Kashimura M. et al. A multicenter clinical study evaluating the confirmed complete molecular response rate in imatinib-treated patients with chronic phase chronic myeloid leukemia by using the international scale of real-time quantitative polymerase chain reaction // *Haematologica*. 2013;98:1407. DOI: 10.3324/HAEMATOL.2013.085167.
28. Akahoshi Y., Arai Y., Nishiwaki S., Mizuta S., Marumo A. et al. Minimal residual disease (MRD) positivity at allogeneic hematopoietic cell transplantation, not the quantity of MRD, is a risk factor for relapse of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia // *Int J Hematol*. 2021;113:832–9. DOI: 10.1007/S12185-021-03094-X/FIGURES/2.
29. Nishiwaki S., Imai K., Mizuta S., Kanamori H., Ohashi K. et al. Impact of MRD and TKI on allogeneic hematopoietic cell transplantation for Ph+ALL: a study from the adult ALL WG of the JSHCT // *Bone Marrow Transplant*. 2016;51:43–50. DOI: 10.1038/bmt.2015.217.
30. Lussana F., Intermesoli T., Gianni F., Boschini C., Masciulli A. et al. Achieving molecular remission before allogeneic stem cell transplantation in adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: impact on relapse and long-term outcome // *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22:1983–7. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.07.021.
31. Afanaseva K. S., Pirogova O. V., Bakin E. A., Smirnova A. G., Morozova E. V. et al. Tyrosine kinase inhibitors: relapse prophylaxis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia // *Cell Ther Transplant*. 2022;11:45–59. (In Russ.). DOI: 10.18620/CTT-1866-8836-2022-11-3-4-45-59.
32. Duarte R. F., Sánchez-Ortega I. HSCT in Elderly Patients // *EBMT Handb Hematop Stem Cell Transplant Cell Ther* / eds by E. Carreras, C. Dufour, M. Mohty, N. Kröger. Cham: Springer, 2019:499–503. DOI: 10.1007/978-3-030-02278-5\_68.

### Информация об авторах

**Афанасьева Ксения Сергеевна**, врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга для взрослых клиники НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, аспирант кафедры гематологии, трансфузиологии и 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: 0000-0002-2953-4300; **Смирнова Анна Геннадьевна**, кандидат медицинских наук, заведующая поликлиническим отделением со стационаром дневного пребывания для взрослых клиники НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2814-7683; **Власова Юлия Юрьевна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования им. проф. Б. В. Афанасьева, заведующая отделением трансплантации костного мозга для взрослых клиники НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID:0000-0002-7762-0107; **Моисеев Иван Сергеевич**, доктор медицинских наук, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования им. проф. Б. В. Афанасьева, заместитель директора по науке НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-4332-0114; **Бондаренко Сергей Николаевич**, доктор медицинских наук, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования им. проф. Б. В. Афанасьева, заместитель директора по лечебной работе клиники НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2446-8092.

### Information about authors

**Afanaseva Kseniia S.**, Hematologist of the Department of Bone Marrow Transplantation for Adults of the Clinic of the R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Postgraduate Student 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, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2953-4300; **Smirnova Anna G.**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Out-patient Department with a Day Care Facility for Adults of the Clinic of the R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2814-7683; **Vlasova Yulia Yu.**, Cand. of Sci. (Med.), Assistant 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, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Head of the Department of Bone Marrow Transplantation for Adults of the Clinic of the R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID:0000-0002-7762-0107; **Moiseev Ivan S.**, Dr. of Sci. (Med.), 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, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Deputy Director for Medical Work of the Clinic of the R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-4332-0114; **Bondarenko Sergey N.**, Dr. 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, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Deputy Director for Medical Work of the Clinic of the R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2446-8092.



© Коллектив авторов, 2023  
УДК 616.12-091 : 578.834.1  
DOI: 10.24884/1607-4181-2022-30-2-40-46

М. Г. Рыбакова<sup>1</sup>, И. А. Кузнецова<sup>1\*</sup>, В. С. Азанчевская<sup>2</sup>, В. Е. Высотский<sup>2</sup>, М. Т. Власова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 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  
<sup>2</sup> Санкт-Петербургское бюджетное учреждение здравоохранения «Городское патологоанатомическое бюро», Санкт-Петербург, Россия

## ПАТОМОРФОЛОГИЯ СЕРДЦА ПРИ COVID-19

Поступила в редакцию 07.07.2023 г.; принята к печати 13.09.2023 г.

### Резюме

Сердечно-сосудистая система является значимой мишенью SARS-CoV-2.

**Цель** — изучение морфологических изменений в сердце у больных, умерших от COVID-19.

**Методы и материалы.** Проанализирован аутопсийный материал сердца умерших от COVID-19 (700 аутопсий). Проведен анализ патологоанатомических протоколов, оценены макроскопические изменения, пересмотрены гистологические препараты, окрашенные гематоксилином и эозином, по Ван Гизону, реактивом Шиффа, а также результаты иммуногистохимии с антителами к CD68, CD3, CD4, CD8, CD45.

**Результаты.** Ведущими патоморфологическими изменениями в сердце при COVID-19 являются острые дисциркуляторные изменения с преимущественными нарушениями в мелких интрамиокардиальных сосудах. Лимфоцитарный миокардит подтвержден в 1 % наблюдений.

**Заключение.** Повреждение кардиомиоцитов при COVID-19 является мультифакторным и связано с проявлениями основной сердечно-сосудистой патологии, изменениями интрамиокардиальных сосудов вследствие действия SARS-CoV-2 и гипоксией, обусловленной прогрессирующим повреждением легких.

**Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, миокардит, сердечная недостаточность, патологическая анатомия

**Для цитирования:** Рыбакова М. Г., Кузнецова И. А., Азанчевская В. С., Высотский В. Е., Власова М. Т. Патоморфология сердца при COVID-19. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2023; 30(2):40–46. DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-2-40-46.

\* **Автор для связи:** Ирина Анатольевна Кузнецова, ФГБОУ ВО ПСПБГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: iak1970@rambler.ru.

Margarita G. Rybakova<sup>1</sup>, Irina A. Kuznetsova<sup>1\*</sup>, Svatlana V. Azanchevskaya<sup>2</sup>,  
Vladimir E. Vysotsky<sup>2</sup>, Mariya T. Vlasova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> City Pathoanatomical Office, Saint Petersburg, Russia

## PATHOMORPHOLOGY OF THE HEART IN COVID-19

Received 07.07.2023; accepted 13.09.2023

### Summary

Cardiovascular system is a significant target for SARS-CoV-2.

The **objective** was to study morphological changes in the heart in patients who died from COVID-19.

**Materials and methods.** Autopsy material of the heart of those who died from COVID-19 (700 autopsies) was analyzed. The analysis of autopsy protocols was carried out, macroscopic changes were assessed, histological preparations stained with hematoxylin and eosin, van Gieson stain, Schiff's reagent, the results of immunohistochemistry with antibodies to CD68, CD3, CD4, CD8, CD45 were analyzed.

**Results.** The leading pathomorphological changes in the heart in COVID-19 are acute discirculatory changes with predominant disorders in small intramyocardial vessels. Lymphocytic myocarditis was confirmed in 1 % of cases.

**Conclusion.** Damage to cardiomyocytes in COVID-19 is multifactorial and associated with manifestations of the underlying cardiovascular pathology, changes in intramyocardial vessels due to the action of SARS-CoV-2, and hypoxia due to progressive lung damage.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, myocarditis, heart failure, anatomical pathology

**For citation:** Rybakova M. G., Kuznetsova I. A., Azanchevskaya S. V., Vysotsky V. E., Vlasova M. T. Pathomorphology of the heart in COVID-19. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2023;30(2):40–46. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-2-40-46.

\* **Corresponding author:** Irina A. Kuznetsova, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: iak1970@rambler.ru.

## ВВЕДЕНИЕ

В марте 2020 г. ВОЗ ввела термин «коронавирусная болезнь 2019» (COVID-19), который отражает тяжелый острый респираторный синдром (SARS), вызванный коронавирусом типа 2 (SARS-CoV-2). Новая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, поражает преимущественно легкие, хотя в патологический процесс вовлекаются и другие органы с возможным мультисистемным проявлением [1, 2]. Считается, что в когорте больных, умерших от осложнений COVID-19, доминировали пациенты старшей возрастной группы, имевшие коморбидную патологию (в первую очередь гипертоническая болезнь, атеросклероз, сахарный диабет, ожирение). Одной из патогенетически значимых мишеней при COVID-19 является сердце, изменения в котором могут протекать под масками различных заболеваний и синдромов (острый инфаркт миокарда, пери- и миокардит, кардиомиопатия Такацубо, аритмии, сердечная недостаточность) [3–7].

По данным мировой статистики, у  $1/5$  пациентов с COVID-19 наблюдаются клинические проявления поражения сердечно-сосудистой системы (дискомфорт за грудиной, гипотензия, аритмии, признаки сердечной недостаточности). Кроме того, описывается острый коронарный синдром с повышением уровня тропонина и характерными изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ), а также внезапная сердечная смерть [8–10]. Однако у пациентов с SARS сообщалось об аналогичных изменениях и диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) сердца с его нормальной или слегка сниженной фракцией выброса (46,5–60,5%) без некроза кардиомиоцитов (КМЦ), что, согласно европейскому консенсусу 2018 г., расценивается как «острое повреждение миокарда», клинические проявления и патоморфология которого продолжают оставаться малоизученными.

Ведущими патогенетическими механизмами в развитии органной дисфункции при COVID-19 являются особенности цитопатического действия SARS-CoV-2, цитокиновый «шторм» вследствие резкого повышения уровня медиаторов воспаления (IFN- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-12, IL-33, IL-18, IL-6, TGF  $\beta$ , TNF- $\alpha$  и др.), эндотелиальная дисфункция и изменения коагуляции, приводящие к тромбообразованию и дестабилизации атеросклеротических бляшек. Основными факторами, определяющими повреждение интрамиокардиальных сосудов с образованием микротромбов, являются влияние вируса на ACE2, цитокиновая буря с повышением провоспалительных цитокинов [11, 12]. Показано, что сердечно-сосудистая система, реагируя на цитокиновую активность, часто вовлекается в COVID-19 на ранней стадии, что отражается в высвобождении высокочувствительных тропонинов и натрийуретических пептидов, которые можно рассматривать как прогностические [8].

Ишемические изменения прогрессируют в результате дестабилизации атеросклеротических бляшек, коагулопатии и гипоксемии, вызванной SARS. В развитии нестабильности сердечной мышцы с возможными аритмогенными изменениями могут играть роль и электролитные нарушения, связанные в основном с действием вируса на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и способствующие развитию тахикардий [13–16]. Миокардит, подтвержденный иммуногистохимически, развивается от 1 до 12% наблюдений, но патогенетические механизмы и клинико-морфологические особенности остаются малоизученными [17–21].

Таким образом, несмотря на стремительный рост публикаций, отражающих патогенетические основы и висцеральные проявления при COVID-19, исследования, анализирующие патоморфологические особенности сердца, немногочисленны.

**Целью** работы явилось изучение морфологических изменений в сердце у больных, умерших от COVID-19.

## МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Материалом исследования послужили 700 аутопсий, проведенных в патологоанатомическом отделении клиник ФГБОУ ВО им. И. П. Павлова Минздрава России и городского патологоанатомического бюро Санкт-Петербурга в 2020 г. Был проведен анализ протоколов патологоанатомических исследований и пересмотрены гистологические препараты сердца (эпикард, миокард, эндокард), выполненные с фиксированных в 10%-м нейтральном формалине не менее 72 часов с последующей заливкой в парафине и окрашиванием гематоксилином и эозином. Выполнены дополнительные гистологические окраски по Ван Гизону, реактивом Шиффа, а также проведено иммуногистохимическое исследование с использованием антител к CD68(Leica), CD3(Leica), CD4(Leica), CD8(Leica), CD45. Абсолютное значение клеток, экспрессирующих эти антитела, определялось в 3 полях зрения при увеличении 400 в участках их наибольшего скопления. В каждом наблюдении изучали от 3 фрагментов из разных отделов сердца.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В 75% наблюдений новая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, в патологоанатомическом диагнозе рассматривалась в качестве основного заболевания, в 5% случаев была представлена в качестве второго основного заболевания, а в 20% как осложнение при наличии тяжелой соматической патологии (преимущественно декомпенсации заболеваний сердечно-сосудистой системы или сахарного диабета, а также прогрессирующих онкологических процессах и вторичных иммунодефицитах).

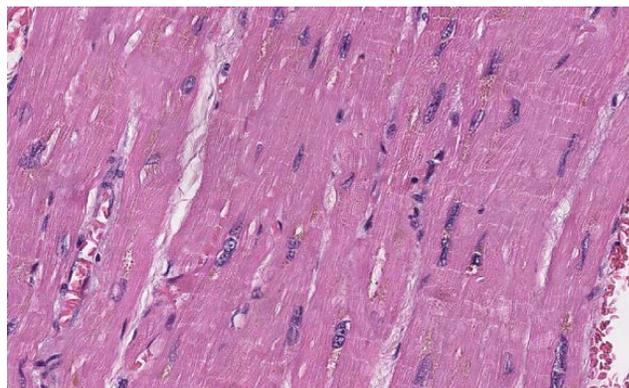


Рис. 1. Гипертрофия части КМЦ с участками фрагментации, диссоциации и контрактур (окраска гематоксилином и эозином,  $\times 360$ )

Fig. 1. Hypertrophy of a part of CMC with areas of fragmentation, dissociation and contractures (hematoxylin and eosin staining,  $\times 360$ )

В 90 % наблюдений морфологически была подтверждена гипертоническая болезнь (преимущественно в III анатомической стадии) в сочетании с распространенным осложненным атеросклерозом (как правило, 4 стадии IV степени), а также сахарный диабет II типа – 70 %, ожирение от I до III степени – 70 %. Смерть наступила в среднем на 17-е сутки госпитализации (от 4 до 34 дней).

Среди причин смерти доминировала легочно-сердечная недостаточность (60 %) и полиорганная дисфункция (25 %). Во всех наблюдениях были обнаружены изменения в легких: ДАП (30 %), вирусно-бактериальная пневмония (65 %), вирусно-бактериально-грибковая пневмония (5 %). Среди возбудителей пневмонии, подтвержденных бактериологически, доминировали *Klebsiella pneumonia*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Acinetobacter* sp., *Candida* spp и в меньшей степени встречались *Streptococcus* spp, *Pseudomonas aeruginosa*.

Соотношение мужчин и женщин составило 1,1:1. Средний возраст мужчин – 68 лет, средний возраст женщин – 71 год.

Макроскопические изменения в сердце были достаточно однотипны и соответствовали в большей степени проявлениям основной патологии (ИБС, обусловленной гипертонической болезнью, атеросклерозом, сахарным диабетом). Масса сердца составила  $430 \pm 45$  г, полости сердца были расширены, толщина миокарда левого желудочка  $1,4 \pm 0,2$  см, толщина миокарда правого желудочка  $0,4 \pm 0,1$  см, толщина межжелудочковой перегородки  $1,1 \pm 0,2$  см. В 35 % наблюдений определялись постинфарктные рубцы, расположенные преимущественно на задней стенке левого желудочка площадью от 2 до 15 см<sup>2</sup>. Миокард был волокнистый, дряблый, пестрый – с мелкими диффузными белесоватыми участками и очагами темно-красного цвета различной площади. Эндокард бледный, гладкий, блестящий.

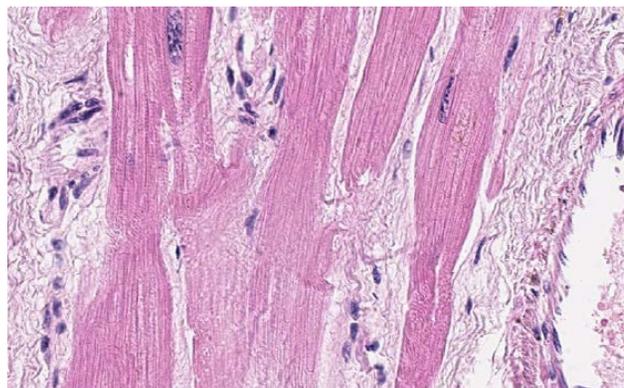


Рис. 2. Миоцитоллиз и дистрофия КМЦ без перифокальной клеточной реакции (окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ )

Fig. 2. Myocytolysis and CMC dystrophy without perifocal cell reaction (hematoxylin and eosin staining,  $\times 400$ )

При гистологическом исследовании были выявлены изменения, отражающие прежде всего морфологические проявления сердечно-сосудистой патологии. В большинстве случаев кардиомиоциты (КМЦ) были увеличены и имели гипертрофированные гиперхромные ядра. Встречались двухъядерные мышечные волокна, в части которых отмечались явления экстрезии. В 15 % наблюдений было обнаружено сочетание гипертрофированных и атрофированных или перерастянутых КМЦ в одном поле зрения, что не противоречит морфологии дилатационной кардиомиопатии. Степень выраженности кардиосклероза была различной – от диффузного межмышечного и мелкоочагового, преимущественно периваскулярного разрастания соединительной ткани до участков заместительного склероза. При наличии сахарного диабета в микрососудах микроциркуляторного русла выявлялось умеренное утолщение стенки за счет отложения гиалина.

В дальнейшем по преобладанию микроскопических изменений можно было выделить условно 2 группы, совпадающие со стадиями диффузного альвеолярного повреждения легких и длительно-стью COVID-19.

На ранних стадиях преобладали альтеративные изменения различной степени выраженности. В гипертрофированных КМЦ наблюдались субсегментарные и сегментарные контрактуры, участки фрагментации, волнообразной деформации и электромеханической диссоциации. Ядра мышечных клеток были вакуолизированы, с частичным просветлением и отчетливыми ядрышками (рис. 1, 2).

Встречались группы КМЦ с миоцитоллизом и утратой поперечной исчерченности, а в единичных мышечных волокнах отсутствовали ядра, при этом воспалительная реакция вокруг них не определялась (рис.2).

Кроме того, мозаично были обнаружены резко увеличенные ядра с пузырчатой цитоплазмой,

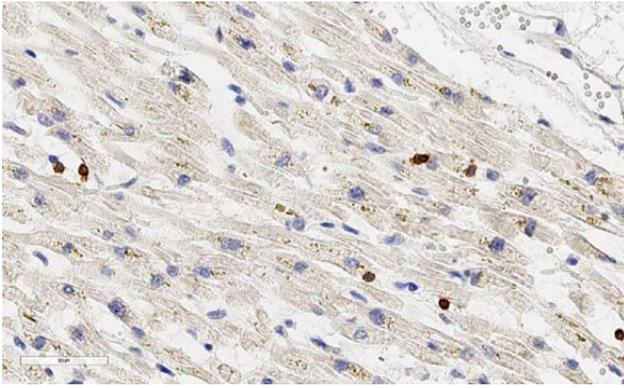


Рис. 3. Лимфоциты (CD3 +) в строме миокарда (ИГХ-реакция с антителами CD3,  $\times 360$ )  
Fig. 3. Lymphocytes (CD3 +) in the myocardial stroma (IHC reaction with CD3 antibodies,  $\times 360$ )

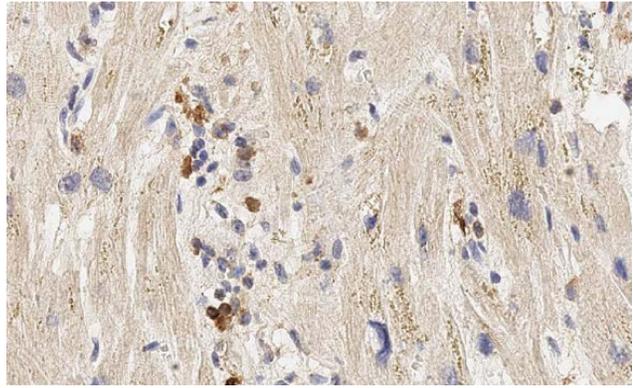


Рис. 4. Макрофаги (CD68 +) в воспалительном инфильтрате (ИГХ-реакция с антителами к CD68,  $\times 400$ )  
Fig. 4. Macrophages (CD68 +) in the inflammatory infiltrate (IHC reaction with antibodies to CD68,  $\times 400$ )

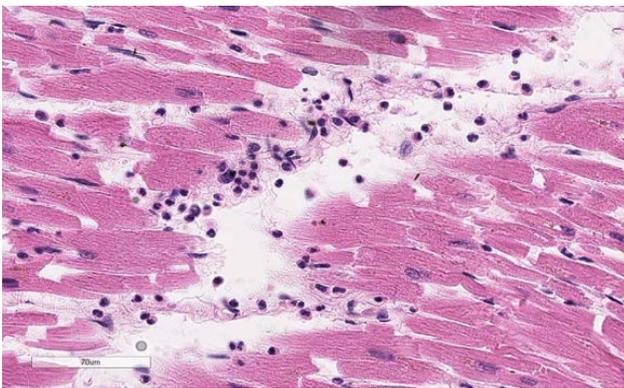


Рис. 5. Кардиотропный инфильтрат в миокарде (окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ )  
Fig. 5. Cardiotropic infiltrate in the myocardium (hematoxylin and eosin staining,  $\times 400$ )

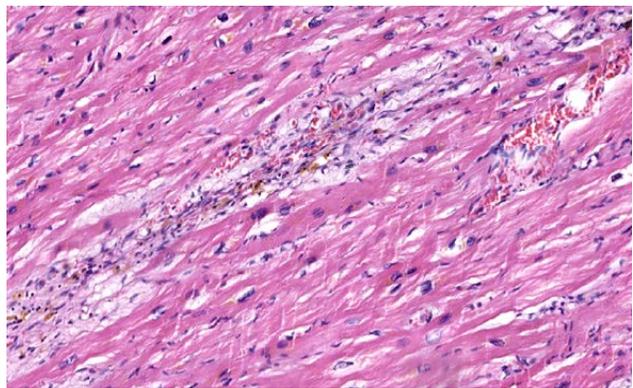


Рис. 6. Ангиоматоз и клеточный фиброз в миокарде (окраска гематоксилином и эозином,  $\times 320$ )  
Fig. 6. Angiomas and cellular fibrosis in the myocardium (hematoxylin and eosin staining,  $\times 320$ )

нервной ядерной мембраной, неравномерно конденсированным хроматином, что не противоречило морфологии при апоптозе.

В строме миокарда обращал на себя внимание межмышечный отек различной степени выраженности и поверхностная дезорганизация соединительной ткани, проявляющаяся базофилией, которая локализовалась в основном вокруг сосудов различного калибра. Основные изменения, наблюдаемые в миокарде, выявлялись вокруг сосудов микроциркуляторного русла, в которых наблюдались стазы, сладжи, эритроцитарные и фибриновые тромбы. Эндотелиальные клетки были увеличены, набухшие, местами располагались частоколом, а также встречались участки денудации внутренней оболочки и сдвигание клеток в просвет сосуда. В стенке сосудов отмечались признаки альтерации различной степени интенсивности — от мукоидного набухания до фибриноидного некроза с образованием локальных субэндотелиальных выпячиваний. Встречались кровоизлияния различной площади, расположенные как вокруг сосудов с признаками дистонии, так и в ишемизированных КМЦ. В немногочисленных сосудах определялась инфильтрация их стенки единичны-

ми лимфоцитами и макрофагами, что в литературе рассматривается как деструктивно-продуктивный тромбоваскулит, описанный в большей степени в легочных сосудах [1].

Воспалительный инфильтрат имел различную интенсивность и присутствовал во всех наблюдениях с доминированием в миокарде, в меньшей степени в эндо- и перикарде. В большинстве случаев встречались CD3+ Т-лимфоциты, расположенные мозаично одиночно или небольшими скоплениями (2–3) в межклеточном веществе, при этом единичные из них проникали в мышечную клетку (рис. 3).

Обращали на себя внимание изменения в тканевых макрофагах (CD68+), расположенных в строме вокруг интрамиокардиальных сосудов мелкого и среднего калибра (рис. 4). Эти клетки были увеличены в размерах, имели слабо эозинофильную цитоплазму и просветленные увеличенные ядра с отчетливыми ядрышками и грубодисперсным хроматином.

В 1 % случаев был подтвержден миокардит на основании гистологических и иммуногистохимических критериев согласно международным критериям Далласа (более 14 лимфоцитов в поле

зрения и/или более 7 CD3+ Т-лимфоцитов на 1 мм<sup>2</sup>). При этом отмечались признаки кардиотропности CD-позитивных клеток (рис. 5).

Наряду с лимфоцитами и макрофагами в инфильтрате определялись немногочисленные плазматические клетки, лейкоциты. Мышечные клетки, расположенные вокруг интерстициального инфильтрата, были частично с лизисом и фрагментацией и утраченной поперечной исчерченности.

Вторую группу наблюдений составили умершие после более 15 дней от начала заболевания и госпитализации. В миокарде доминировали участки клеточного склероза с пролиферирующими сосудами, в которых также были стазы, сладжи, тромбы, скопления гемосидерафагов. В мышечных волокнах выявлялись также контрактуры, диссоциация и фрагментация на фоне дисциркуляторных изменений в интрамиокардиальных микрососудах (рис. 6).

Таким образом, на основании проведенного анализа было показано, что ведущими морфологическими изменениями в миокарде при COVID-19 являются структурные проявления основной сердечно-сосудистой патологии в сочетании с острыми нарушениями, обусловленными действием вируса SARS-CoV-2. Лимфо-макрофагальный инфильтрат сопровождается острыми дисциркуляторными изменениями с проявлениями нарушений гемокоагуляции, но лишь в 1 % наблюдений можно констатировать достоверно лимфоцитарный миокардит, который сопровождался лимфоцитарным перикардитом и эндокардитом.

Частично ремоделирование сердца происходит по типу дилатационной кардиомиопатии, в генезе которой играет роль значительный неангиогенез, связанный с многофакторным действием SARS-CoV-2. Разграничить достоверно инфаркты миокарда I и II типа затруднительно, так как тромбозы развивались на фоне интактных коронарных артерий или вследствие дестабилизации атеросклеротических бляшек. Кроме того, выраженные изменения интрамиокардиальных сосудов могли способствовать развитию мелкоочаговых очагов ишемии, запускать апоптоз и некроз. Отсутствие обширных трансмуральных инфарктов миокарда, возможно, подтверждает ведущее значение в генезе недостаточности сердца и, соответственно, наступлении летального исхода изменений, связанных с реакцией микрососудов на действие вируса SARS-CoV-2. Диффузность поражения КМЦ, расположенных не только вокруг сосудов, отражает механизм их гибели путем апоптоза. Кроме того, не следует исключать и значимую роль гипоксемии, обусловленную прогрессирующим повреждением легких.

#### 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. Коган Е. А., Березовский Ю. С., Проценко Д. Д., Багдасарян Т. Р., Грецов Е. М. и др. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2 // Судебная медицина. – 2020. – Т. 6, № 2. – С. 8–30. DOI: 10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30.
2. Bae S., Kim S. R., Kim M., Shim W. J., Park S. M. Impact of cardiovascular disease and risk factors on fatal outcomes in patients with COVID-19 according to age: a systematic review and meta-analysis // Heart. – 2021. – Vol. 107. – P. 373–80. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-317901.
3. Italia L., Tomasoni D., Bisegna S., Pancaldi E., Stretti L. et al. COVID-19 and heart failure: from epidemiology during the pandemic to myocardial injury, myocarditis, and heart failure sequelae // Front. Cardiovasc. Med. – 2021. – Vol. 8. – P. 713560. DOI: 10.3389/fcvm.2021.713560.
4. Zheng Y. Y., Ma Y. T., Zhang J. Y., Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system // Nat Rev Cardiol. – 2020. – Vol. 17. – P. 259–60. DOI: 10.1038/s41569-020-0360-5.
5. Frattini S., Maccagni G., Italia L., Metra M., Danzi G. B. Coronavirus disease 2019 and cardiovascular implications // J Cardiovasc Med (Hagerstown). – 2020. – Vol. 21. – P. 725–32. DOI: 10.2459/JCM.0000000000001068.
6. Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S. D., Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review // JAMA Cardiol. – 2020. – Vol. 5. – P. 831–40. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1286.
7. Kochi A. N., Tagliari A. P., Forleo G. B., Fassini G. M., Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19 // J Cardiovasc Electrophysiol. – 2020. – Vol. 31. – P. 1003–8. DOI: 10.1111/jce.14479.
8. Manocha K. K., Kirzner J., Ying X., Yeo I., Peltzer B. et al. Troponin and other biomarker levels and outcomes among patients hospitalized with COVID-19: derivation and validation of the HA2T2 COVID-19 mortality risk score // J Am Heart Assoc. – 2021. – Vol. 10. – P. e018477. DOI: 10.1161/JAHA.120.018477.
9. Zaccone G., Tomasoni D., Italia L., Lombardi C. M., Metra M. Myocardial involvement in COVID-19: an interaction between comorbidities and heart failure with preserved ejection fraction. A further indication of the role of inflammation // Curr Heart Fail Rep. – 2021. – Vol. 18. – P. 99–106. DOI: 10.1007/s11897-021-00509-y.
10. Haslbauer J. D., Tzankov A., Mertz K. D., Schwab N., Nienhold R. et al. Characterisation of cardiac pathology in 23 autopsies of lethal COVID-19 // J Pathol Clin Res. – 2021. – Vol. 7. – P. 326–37. DOI: 10.1002/cjp.2.212.
11. Ragab D., Salah Eldin H., Taeimah M., Khattab R., Salem R. The COVID-19 cytokine storm; what we know so far // Front Immunol. – 2020. – Vol. 11. – P. 1446. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01446.

12. Fajgenbaum D. C., June C. H. Cytokine storm // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 383. – P. 255–73. DOI: 10.1056/NEJMra2026131.
13. Unudurthi S. D., Luthra P., Bose R. J. C., McCarthy J. R., Kontaridis M. I. Cardiac inflammation in COVID-19: lessons from heart failure // *Life Sci.* – 2020. – Vol. 260. – P. 118482. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118482.
14. Giustino G., Croft L. B., Stefanini G. G., Bragato R., Silbiger J. J. et al. Characterization of myocardial injury in patients with COVID-19 // *J Am Coll Cardiol.* – 2020. – Vol. 76. – P. 2043–55. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.08.069.
15. Bailey A. L., Dmytrenko O., Greenberg L., Bredemeyer A. L., Ma P. et al. SARS-CoV-2 infects human engineered heart tissues and models COVID-19 myocarditis // *JACC Basic Transl Sci.* – 2021. – Vol. 6. – P. 331–45. DOI: 10.1016/j.jacpts.2021.01.002.
16. Fox S. E., Falgout L., Vander Heide R. S. COVID-19 myocarditis: quantitative analysis of the inflammatory infiltrate and a proposed mechanism // *Cardiovasc Pathol.* – 2021. – Vol. 54. – P. 107361. DOI: 10.1016/j.carpath.2021.107361.
17. Коган Е. А., Березовский Ю., Благова О. В., Куклева А. Д., Богачева Г. А. и др. Миокардит у пациентов с COVID-19, подтвержденный результатами иммуногистохимического исследования // *Кардиология.* – 2020. – Т. 60, № 7. – С. 4–10. DOI: 10.18087/cardio.2020.7.n1209.
18. Коган Е. А., Березовский Ю. С., Куклева А. Д., Куклинина Э. В. и др. Лимфоцитарный миокардит у пациентов с COVID-19 (4 аутопсийных наблюдения) // *Архив патологии.* – 2020. – Т. 82, № 5. С. 57–62. DOI: 10.17116/patol20208205157.
19. Lindner D., Fitzek A., Bräuninger H., Aleshcheva G., Edler C. et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases // *JAMA Cardiol.* – 2020. – Vol. 5. – P. 1281–5. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3551.
20. Kawakami R., Sakamoto A., Kawai K., Gianatti A., Pellegrini D. et al. Pathological evidence for SARS-CoV-2 as a cause of myocarditis: JACC review topic of the week // *J Am Coll Cardiol.* – 2021. – Vol. 77. – P. 314–25. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.031.
21. Barse M., Hung Y. P., Krauson A. J., Bonanno L., Boyraz B. et al. Factors associated with myocardial SARS-CoV-2 infection, myocarditis, and cardiac inflammation in patients with COVID-19 // *Mod Pathol.* – 2021. – Vol. 34. – P. 1345–57. DOI: 10.1038/s41379-021-00790-1.
6. Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S. D., Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review // *JAMA Cardiol.* 2020;5:831–40. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1286.
7. Kochi A. N., Tagliari A. P., Forleo G. B., Fassini G. M., Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19 // *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020;31:1003–8. DOI: 10.1111/jce.14479.
8. Manocha K. K., Kirzner J., Ying X., Yeo I., Peltzer B. et al. Troponin and other biomarker levels and outcomes among patients hospitalized with COVID-19: derivation and validation of the HA2T2 COVID-19 mortality risk score // *J Am Heart Assoc.* 2021;10:e018477. DOI: 10.1161/JAHA.120.018477.
9. Zaccone G., Tomasoni D., Italia L., Lombardi C. M., Metra M. Myocardial involvement in COVID-19: an interaction between comorbidities and heart failure with preserved ejection fraction. A further indication of the role of inflammation // *Curr Heart Fail Rep.* 2021;18:99–106. DOI: 10.1007/s11897-021-00509-y.
10. Haslbauer J. D., Tzankov A., Mertz K. D., Schwab N., Nienhold R. et al. Characterisation of cardiac pathology in 23 autopsies of lethal COVID-19 // *J Pathol Clin Res.* 2021; 7:326–37. DOI: 10.1002/cjp2.212.
11. Ragab D., Salah Eldin H., Taeimah M., Khattab R., Salem R. The COVID-19 cytokine storm; what we know so far // *Front Immunol.* 2020;11:1446. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01446.
12. Fajgenbaum D. C., June C. H. Cytokine storm // *N Engl J Med.* 2020;383:2255–73. DOI: 10.1056/NEJMra2026131.
13. Unudurthi S. D., Luthra P., Bose R. J. C., McCarthy J. R., Kontaridis M. I. Cardiac inflammation in COVID-19: lessons from heart failure // *Life Sci.* 2020;260:118482. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118482.
14. Giustino G., Croft L. B., Stefanini G. G., Bragato R., Silbiger J. J. et al. Characterization of myocardial injury in patients with COVID-19 // *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:2043–55. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.08.069.
15. Bailey A. L., Dmytrenko O., Greenberg L., Bredemeyer A. L., Ma P. et al. SARS-CoV-2 infects human engineered heart tissues and models COVID-19 myocarditis // *JACC Basic Transl Sci.* 2021;6:331–45. DOI: 10.1016/j.jacpts.2021.01.002.
16. Fox S. E., Falgout L., Vander Heide R. S. COVID-19 myocarditis: quantitative analysis of the inflammatory infiltrate and a proposed mechanism // *Cardiovasc Pathol.* 2021;54:107361. DOI: 10.1016/j.carpath.2021.107361.
17. Kogan E. A., Berezovsky Yu. S., Blagova O. V., Kuleva A. D., Bogacheva G. A. et al. Miocarditis in patients with COVID-19 confirmed by immunohistochemical // *Kardiologiya.* 2020;60(7):4–10. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2020.7.n1209.
18. Kogan E. A., Berezovsky Yu. S., Kuleva A. D., Kukurilina E. V., Semenova L. A. et al. Lymphocytic myocarditis in patients with COVID-19 (4 autopsy cases) // *Arkhiv Patologii.* 2020;82(5):57–62. (In Russ.). DOI: 10.17116/patol20208205157.
19. Lindner D., Fitzek A., Bräuninger H., Aleshcheva G., Edler C. et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases // *JAMA Cardiol.* 2020;5:1281–5. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3551.
20. Kawakami R., Sakamoto A., Kawai K., Gianatti A., Pellegrini D. et al. Pathological evidence for SARS-CoV-2 as a cause of myocarditis: JACC review topic of the week // *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:314–25. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.031.
21. Barse M., Hung Y. P., Krauson A. J., Bonanno L., Boyraz B. et al. Factors associated with myocardial SARS-CoV-2 infection, myocarditis, and cardiac inflammation in patients with COVID-19 // *Mod Pathol.* 2021;34:1345–57. DOI: 10.1038/s41379-021-00790-1.

## REFERENCES

### Информация об авторах

**Рыбакова Маргарита Григорьевна**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой патологической анатомии с патологоанатомическим отделением, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8404-1859; **Кузнецова Ирина Анатольевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии с патологоанатомическим отделением, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-4368-7810; **Азанчевская Светлана Владиславовна**, кандидат медицинских наук, зав. Приморским централизованным патологоанатомическим отделением (ЦПАО), Городское патологоанатомическое бюро (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-6856-1742; **Высотский Владимир Евгеньевич**, врач патологоанатом Приморского централизованного (ЦПАО) Городское патологоанатомическое бюро (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6995-617X; **Власова Мария Тимуровна**, клинический ординатор, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-6304-9176.

### Information about authors

**Rybakova Margarita G.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy with the Pathoanatomical Department, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8404-1859; **Kuznetsova Irina A.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy with the Pathoanatomical Department, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-4368-7810; **Azanchevskaya Svatlana V.**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Primorsky Centralized Pathoanatomical Department (CPAD), City Pathoanatomical Office (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-6856-1742; **Vysotsky Vladimir E.**, Pathologist of the Primorsky Centralized Pathoanatomical Department (CPAD), City Pathoanatomical Office (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6995-617X; **Vlasova Mariya T.**, Clinical Resident, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-6304-9176.



© Коллектив авторов, 2023  
УДК 616.36-004 : 616.74-001.4  
DOI: 10.24884/1607-4181-2022-30-2-47-54

Ю. О. Жариков<sup>1\*</sup>, Р. В. Масленников<sup>1</sup>, Т. С. Жарикова<sup>1,2</sup>, А. Н. Гаджихмедова<sup>1</sup>,  
А. М. Алиева<sup>1</sup>, Я. И. Нерестюк<sup>3</sup>, В. Н. Николенко<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Москва, Россия

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ФАЗОВОГО УГЛА И ИНДЕКСА СКЕЛЕТНОЙ МУСКУЛАТУРЫ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Поступила в редакцию 03.04.2023 г.; принята к печати 13.09.2023 г.

### Резюме

**Введение.** Саркопения распространена среди пациентов с циррозом печени (ЦП) и оказывает значительное влияние на качество жизни пациентов, характер течения заболевания и смертность. Фазовый угол (PhA) — арктангенс отношения реактивного и активного сопротивлений для тока переменной частоты, получаемый с помощью биоимпедансного анализа. Данные о взаимосвязи PhA и саркопении ограничены, поэтому анализ данной темы является важным шагом к пониманию роли саркопении при ЦП.

**Цель** — оценить взаимосвязь значений фазового угла и показателя индекса скелетной мускулатуры, полученного при КТ-волюметрии, у пациентов с ЦП.

**Методы и материалы.** В исследование было включено 15 пациентов с диагнозом ЦП. Проводилось антропометрическое обследование с последующей оценкой компонентного состава тела пациентов при помощи прибора ABC-01 «Медасс» (НТЦ Медасс, Россия). Всем пациентам по показаниям была выполнена КТ брюшной полости без контрастного усиления. **Результаты.** Медиана и межквартильный интервал PhA (°) составили 5,3 [4,2 – 5,7] у мужчин и 5,2 [4,9 – 6,1] у женщин. Показатель индекса скелетной мускулатуры составил 51,82 [48,33 – 53,75] см<sup>2</sup>/м<sup>2</sup> у мужчин и 44,114 [38,9 – 49,32] см<sup>2</sup>/м<sup>2</sup> у женщин. В результате корреляционного анализа была выявлена положительная корреляционная связь средней силы между индексом скелетной мускулатуры и PhA (°):  $r=0,2619$ ,  $p\text{-value}=0,036845$ .

**Заключение.** Определение компонентов состава тела и их взаимосвязи с течением заболеваний у пациентов с ЦП может иметь применение в практике и требует дальнейшего изучения.

**Ключевые слова.** Саркопения, индекс скелетной мускулатуры, цирроз печени, компьютерная томография, биоимпедансный анализ, фазовый угол

**Для цитирования:** Жариков Ю. О., Масленников Р. В., Жарикова Т. С., Гаджихмедова А. Н., Алиева А. М., Нерестюк Я. И., Николенко В. Н. Взаимосвязь фазового угла и индекса скелетной мускулатуры у пациентов с циррозом печени различной этиологии. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2023; 30(2):47 – 54. DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-2-47-54.

\* Автор для связи: Юрий Олегович Жариков, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4. E-mail: dr\_zharikov@mail.ru.

Yury O. Zharikov<sup>1\*</sup>, Roman V. Maslennikov<sup>1</sup>, Tatiana S. Zharikova<sup>1,2</sup>,  
Aida N. Gadzhiakhmedova<sup>1</sup>, Aliya M. Aliyeva<sup>1</sup>, Yaroslav I. Nerestyuk<sup>3</sup>, Vladimir N. Nikolenko<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Sechenov University, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

<sup>3</sup> National Medical Research Center for Radiology, Moscow, Russia

## RELATIONSHIP OF PHASE ANGLE AND SKELETAL MUSCLE INDEX IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS OF DIFFERENT ETIOLOGIES

Received 03.04.2023; accepted 13.09.2023

### Summary

**Introduction.** Sarcopenia is common among patients with liver cirrhosis (LC) and has a significant impact on the quality of life of patients, the nature of the course of the disease and mortality. The phase angle (PhA) is the arctangent of the ratio of reactive and active resistances for a variable frequency current obtained using bioimpedance analysis. Data on the relationship between PhA and sarcopenia are limited, so the analysis of this topic is the important step towards understanding the role of sarcopenia in LC.

The **objective** was to evaluate the relationship between the values of the phase angle and the index of skeletal musculature obtained by CT volumetry in patients with LC.

**Methods and materials.** The study included 15 patients diagnosed with LC. The anthropometric examination was carried out, followed by an assessment of the component composition of the patients' body using the ABC-01 «Medass» device (STC Medass, Russia). According to the indications, all patients underwent CT of the abdominal cavity without contrast enhancement.

**Results.** Median and interquartile interval PhA (°): 5.3 [4.2–5.7] in men and 5.2 [4.9–6.1] in women, skeletal muscle index (cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>): 51.82 [48.33–53.75] cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> in men and 44.114 [38.9–49.32] cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> in women. The correlation analysis revealed a positive correlation of the average strength between the skeletal muscle index (cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) and PhA (°):  $r = 0.2619$ ,  $p\text{-value} = 0.036845$ .

**Conclusion.** Determination of the components of body composition and their relationship with the course of diseases in patients with LC may have practical application and requires further study.

**Keywords:** sarcopenia, skeletal muscle index, liver cirrhosis, computed tomography, bioimpedance analysis, phase angle

**For citation:** Zharikov Yu. O., Maslennikov R. V., Zharikova T. S., Gadzhiakhmedova A. N., Aliyeva A. M., Nerestyuk Ya. I., Nikolenko V. N. Relationship of phase angle and skeletal muscle index in patients with liver cirrhosis of different etiologies. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2023;30(2):47–54. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-2-47-54.

\* **Corresponding author:** Yury O. Zharikov, Sechenov University, 2-4, Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119991, Russia. E-mail: dr\_zharikov@mail.ru.

### ВВЕДЕНИЕ

Сегодня большой интерес вызывает связь саркопении с различными патологическими состояниями. Саркопения — это прогрессирующее генерализованное расстройство функции скелетной мускулатуры, которое ассоциировано с высоким риском повреждения опорно-двигательного аппарата, нетрудоспособности и при присоединении вторичных инфекционных процессов летального исхода [1]. Данное состояние распространено среди пациентов с циррозом печени (ЦП) и оказывает значительное влияние на качество жизни пациентов, характер течения заболевания и смертность [2–4].

Механизмы, приводящие к саркопении при ЦП, сложны и многофакторны [5, 6]. У пациентов с хроническими заболеваниями печени любой этиологии имеют место многочисленные патофизиологические изменения, нарушающие работу различных органов и систем, а также нарушения обмена веществ, сильное истощение скелетной мускулатуры и нарушения водно-солевого обмена [7]. Непременной особенностью является дефицит макро- и микроэлементов различных уровней как из-за катаболической направленности метаболизма, так и из-за соблюдения пациентами ограничи-

тельной диеты. Таким образом, прогрессирующее снижение мышечной массы возникает по причине дисбаланса между катаболизмом и синтезом белка, неправильного питания и гиподинамии [8].

По данным Европейской группы по изучению саркопении у пожилых (EWGSOP2), «золотым стандартом» оценки мышечной массы является компьютерная томография (КТ), которая определяет индекс скелетных мышц на уровне L3 позвонка [1].

Биоимпедансный анализ (BIA) — это безопасный и недорогой метод, который является практичным, портативным и не подвергает пациентов воздействию радиации [9]. Фазовый угол (PhA) представляет собой арктангенс отношения реактивного и активного сопротивлений для некоторой частоты тока, получаемый с помощью BIA. Значение фазового угла характеризует емкостные свойства клеточных мембран и жизнеспособность биологических тканей: считается, что чем выше фазовый угол, тем лучше состояние тканей [10]. Данные о взаимосвязи PhA и саркопении ограничены, поэтому анализ данной темы является важным шагом к своевременной диагностике саркопении [9, 11, 12, 13]. В то же время в большом количестве работ, посвященных изучению саркопении у пациентов с

Таблица 1

Степень тяжести ЦП по шкале Чайлд-Пью (М – мужчины, Ж – женщины)

Table 1

The severity of LC on the Child-Pugh score (M – men, W – women)

Класс по Чайлд-Пью	М (N=9)		Ж (N=6)		Итого (N=15)	
	N	%	N=6	%	N	%
А (компенсированный)	1	11,1	3	50	4	26,7
В (субкомпенсированный)	3	33,3	2	33,3	5	33,3
С (декомпенсированный)	5	55,6	1	16,7	6	40

хроническими прогрессирующими болезнями печени, полученные данные крайне противоречивы: ряд работ указывает на высоко значимые корреляции, другие, напротив, на отсутствие каких-либо статистически значимых результатов между выраженностью саркопении и степенью тяжести заболевания [14]. В этой связи мы решили провести наше собственное наблюдательное исследование.

**Цель** исследования – оценка взаимосвязи значений фазового угла и показателя индекса скелетной мускулатуры, полученного при помощи КТ, у пациентов с циррозом печени.

## МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Критериями включения в исследование были диагноз цирроза, подтвержденный гистологическим исследованием или клиническими, биохимическими и ультразвуковыми данными, а также возраст от 18 до 70 лет. Из первоначальных 30 пациентов в исследование было включено 15 пациентов (9 мужчин и 6 женщин) с верифицированным диагнозом ЦП, госпитализированные в отделение гепатологии клиники прпедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Сеченовского университета. По шкале Чайлда-Пью (ЧП) к классу А относили 4 пациентов, к классу В – 5 пациентов, к классу С – 6 пациентов. Балл по шкале ЧП у пациентов: 8 [6,5–11]. По этиологии заболевания были выделены группы пациентов с ЦП алкогольного генеза (n=8), аутоиммунным гепатитом (n=2), неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) (n=1), вирусным гепатитом С (n=1), болезнью Вильсона (n=1), ЦП криптогенного генеза (n=1). Асцит был выявлен у 9/15 пациентов, из них асцит I степени тяжести – у 4 пациентов, II ст. тяжести – у 4 пациентов, III ст. тяжести – у 1 пациента.

Антропометрическое обследование проводилось по методологическим требованиям с последующей оценкой компонентного состава тела пациента при помощи прибора АВС-01 «Медасс» (НТЦ Медасс, Россия). Метод основан на измерении электрической проводимости различных тканей тела (активное и реактивное сопротивление тела человека или его сегментов на различных частотах оценки; удельного сопротивления и диэлектрических параметров тканей организма) [10].

Всем обследованным пациентам была выполнена КТ брюшной полости без контрастного усиления в течение 3–7 дней после госпитализации. Временной интервал между биоимпедансным исследованием и КТ брюшной полости составил 1–3 дня. Программное обеспечение Myrian (Intrasense, France) использовалось для расчета общей площади (в см<sup>2</sup>) скелетных мышц на уровне L3 позвонка. По современным данным, пороговыми КТ значениями индекса скелетной мускулатуры на уровне L3 (L3mi) к росту человека (в м<sup>2</sup>), ниже которых состояние расценивается как саркопения, считается 52,4 см<sup>2</sup>/м<sup>2</sup> для мужчин и 38,5 см<sup>2</sup>/м<sup>2</sup> для женщин, получаемый как результат отношения площади скелетных мышц к росту пациента в м<sup>2</sup> [15]. Значения фазового угла интерпретировали следующим образом: PhA<4,4° – высокая вероятность катаболических сдвигов; 4,4°<PhA<5,4° – гиподинамия; 5,4°<PhA<7,8° – норма; 7,8°<PhA – повышенные значения, характерные для регулярных физических нагрузок [10].

Полученные данные были представлены в виде медиан и межквартильных интервалов. Для выявления связи между переменными был применен метод ранговой корреляции Спирмена. Различия между непрерывными переменными определяли при помощи критерия Манна – Уитни. Статистический анализ проводился с помощью STATISTICA 10. p<0,05 считался статистически значимым.

Обследование было проведено с соблюдением правил биоэтики после получения информированного согласия (Протокол ЛЭК Сеченовского Университета № 04-21 от 18.02.2020 г.).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты оценки степени тяжести ЦП по шкале Чайлд-Пью среди обследованных пациентов отражены в табл. 1. Наиболее представительной по численности была группа пациентов с декомпенсированным ЦП (класс С) – 6 пациентов, преимущественно лица мужского пола.

При помощи КТ был определен индекс скелетной мускулатуры (см<sup>2</sup>/м<sup>2</sup>) пациентов (рис. 1, 2). Медиана и межквартильный интервал исследуемого параметра составили 51,82 [48,33–53,75] см<sup>2</sup>/м<sup>2</sup> у мужчин и 44,114 [38,9–49,32] см<sup>2</sup>/м<sup>2</sup> у женщин.

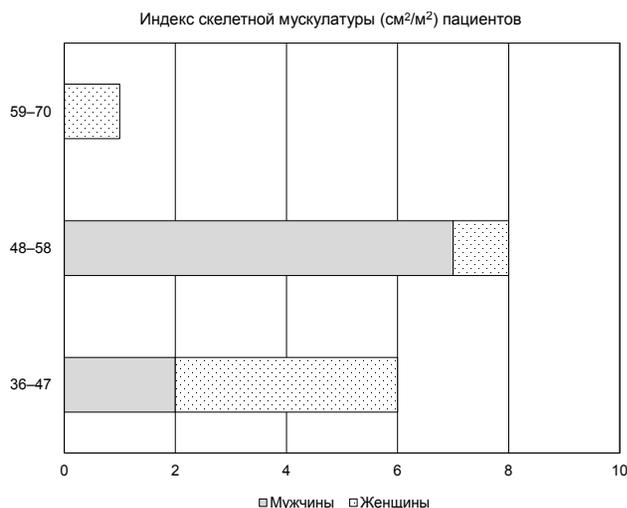


Рис. 1. Диапазоны значений индекса скелетной мускулатуры (см²/м²) пациентов  
 Fig. 1. Ranges of values of the skeletal muscle index (cm²/m²) of patients



Рис. 2. КТ-скан на уровне L3 позвонка. Белым цветом выделена область оценки площади скелетной мускулатуры (значение составило 166,9 см²)  
 Fig. 2. CT scan at the L3 vertebra level. The area of skeletal muscle area assessment is highlighted in white (the value was 166.9 cm²)

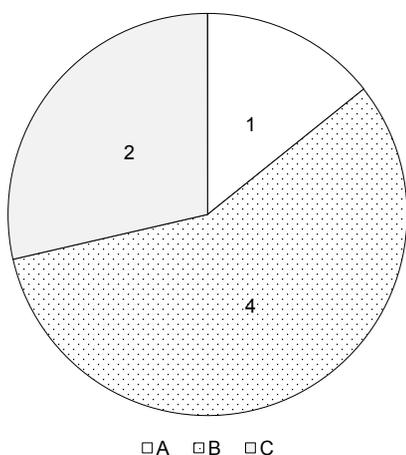


Рис. 3. Распространенность саркопении относительно степени тяжести ЦП по Чайлд-Пью  
 Fig. 3. Prevalence of sarcopenia relative to the severity of LC on the Child-Pugh score

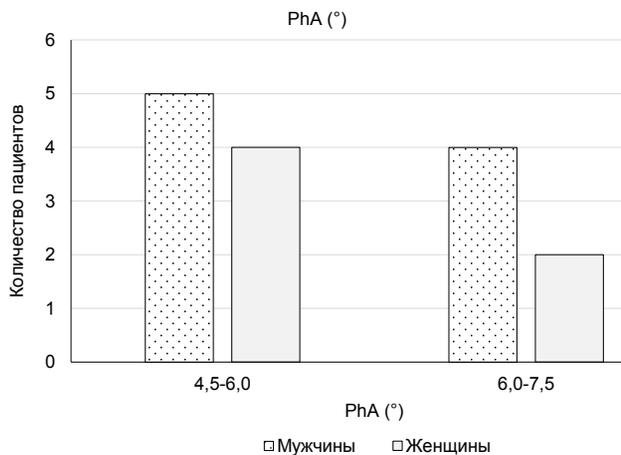


Рис. 4. Диапазоны значений PhA (°) пациентов  
 Fig. 4. Ranges of PhA values (°) of patients

У  $\frac{2}{6}$  женщин значения индекса скелетной мускулатуры были ниже нормы, среди мужчин саркопения была обнаружена у  $\frac{5}{9}$  пациентов. Была оценена распространенность саркопении у пациентов (согласно индексу скелетной мускулатуры) относительно тяжести ЦП (согласно шкале Чайлд-Пью), которая отразила тенденцию развития саркопении на фоне ЦП средней и тяжелой степени тяжести (рис. 3).

Исследование фазового угла (PhA°) биоимпедансным анализатором состава тела показало следующие результаты (рис. 4). Медиана и межквартильный интервал PhA:  $5,3^\circ$  [ $4,2^\circ - 5,7^\circ$ ] у мужчин и  $5,2^\circ$  [ $4,9^\circ - 6,1^\circ$ ] у женщин.

Результаты измерения PhA были оценены с учетом клинических норм данного параметра (табл. 2).

В результате корреляционного анализа была выявлена положительная корреляционная связь

средней силы связи между индексом скелетной мускулатуры и PhA:  $r=0,2619$ ,  $p\text{-value}=0,036845$  (рис. 5).

Саркопения является фактором риска осложнений и смертности у пациентов, поэтому требует особого внимания к изучению методов своевременной диагностики данного состояния [2–4, 16]. Прогрессирующее снижение мышечной массы (саркопения) — один из наиболее часто встречаемых симптомов у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями печени [16].

Недостаточность питания, которая встречается по разным данным у 24–66 % больных циррозом печени [17], и саркопения были признаны важнейшими осложнениями хронических заболеваний печени, серьезно влияющими на прогноз и связанными с другими осложнениями цирроза, такими как асцит и высокая подверженность инфекциям [7].

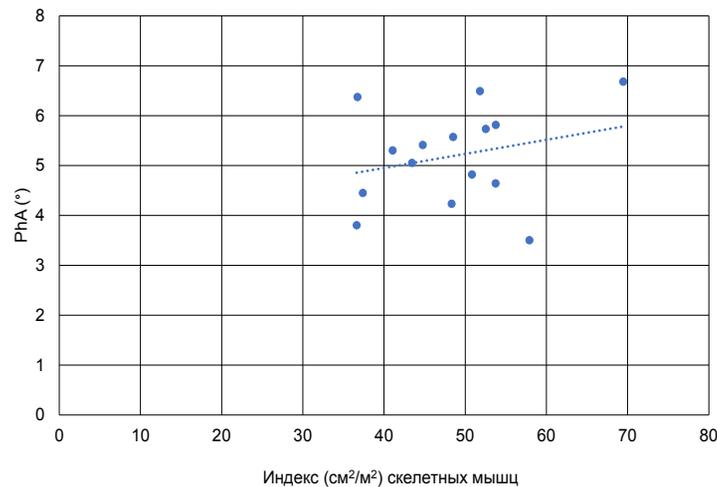
Таблица 2

## Клинические нормы PhA (°) пациентов

Table 2

## Clinical norms of PhA values (°) of patients

Клинические нормы PhA (°)	М (N=9)		Ж (N=6)		Итого (N=15)	
	N	%	N	%	N	%
Существенно ниже нормы (<4,4)	3	33,3	—	—	3	20
Ниже нормы (4,4 – 5,4)	2	22,2	4	66,7	6	40
В норме (5,4 – 7,8)	4	44,4	2	33,3	6	40

Рис. 5. Корреляция индекса скелетной мускулатуры (см<sup>2</sup>/м<sup>2</sup>) и PhA (°)Fig. 5. Correlation of skeletal muscle index (cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) and PhA (°)

«Золотым стандартом» оценки саркопении является индекс скелетных мышц на уровне L3 позвонка, определяемый при помощи КТ [15]. Однако КТ имеет ряд ограничений в отношении доступности применения, связанных со стоимостью оборудования и исследования, а также лучевой нагрузкой.

В многочисленных исследованиях показано, что оценка состава тела с помощью биоимпедансного анализа является точной, сопоставимой с другими, диагностической методикой. Этот неинвазивный, недорогой, безопасный и легко воспроизводимый метод, который также используют для определения уровня основного обмена веществ, состояния клеточных мембран и общего направления и скорости метаболизма, подходит для широкого использования как в условиях стационара, так и в амбулаторной практике [17].

Один из важных параметров — фазовый угол — получается из прямого измерения и рассчитывается как арктангенс отношения реактивного и активного сопротивлений [12]. Его можно интерпретировать как показатель электрического сопротивления и емкости клеточных мембран тела человека. Теоретически фазовый угол может рассматриваться в качестве показателя питания, поскольку недоедание характеризуется изменениями в балансе жидкости и изменениями целостности клеточной мембраны [7].

Существует ряд исследований, посвященных изучению связи между PhA — параметра ВИА, который указывает на сдвиг фазы переменного тока относительно напряжения, и саркопенией при хронических заболеваниях печени [12].

Так, например, в исследованиях А. Ruiz-Margin et al. (2021, 2015)) [9, 18], D. E. Santo Silva et al. (2019) [13], O. Selberg, D. Selberg (2002) [19] саркопенией при ЦП была ассоциирована со сниженными значениями PhA. А. Ruiz-Margin et al. (2021) обнаружили положительную корреляцию между индексом массы скелетной мускулатуры и PhA ( $r=0,58$ ,  $P<0,001$ ) независимо от наличия асциты [9]. Santo Silva et al. (2019) пришли к выводу, что пациенты с саркопенией имели более низкие значения PhA (4,18 против 5,39,  $p=0,005$ ). Кроме того, значения  $PhA \leq 5,05^\circ$  могли предсказать с высокой вероятностью наличие саркопении в исследуемой выборке [13]. O. Selberg, D. Selberg (2002) также получили положительную корреляцию PhA с мышечной массой ( $r=0,53$ ) и мышечной силой ( $r=0,53$ ) у пациентов с ЦП разных классов по Чайлд-Пью ( $p<0,01$ ) [19].

PhA позволяет оценивать не только риски наличия саркопении, но и прогнозировать выживаемость пациентов с ЦП [18, 19]. Так как недоедание — частое осложнение ЦП, А. Ruiz-Margin et al. (2015) в своем исследовании оценивали нутритивный статус пациентов с ЦП на основании значений PhA: истощение ( $PhA \leq 4,9^\circ$ ) и хорошее питание

(PhA $>4,9^\circ$ ). В результате анализа выживаемости была определена более высокая смертность в группе с истощением (PhA $\leq 4,9^\circ$ ) по сравнению с группой с хорошим питанием (PhA $>4,9^\circ$ ) ( $p=0,076$ ) [18]. O. Selberg, D. Selberg (2002) также провели анализ выживаемости среди пациентов с ЦП и получили похожие результаты: у пациентов с PhA $\leq 5,4^\circ$  выживаемость была меньше, чем у пациентов с более высокими значениями PhA [ $6,6 \pm 1,4^\circ$ ]. Кроме того, показатель PhA $<4,4^\circ$  был ассоциирован с крайне низким показателем выживаемости пациентов с ЦП ( $p<0,01$ ) [19].

Результаты обследования пациентов, включенных в исследование, соотносятся с данными литературы. Пациенты с ЦП различной этиологии были обследованы при помощи как КТ, так и БИА. При помощи КТ была рассчитана общая площадь скелетных мышц в см<sup>2</sup>. Затем по индексу скелетных мышц была выделена группа пациентов с выраженным снижением мышечной массы – саркопенией, включающая преимущественно пациентов мужского пола ( $n=5, 33,3\%$ ). Результаты биоимпедансного анализа показали низкие значения PhA более чем у половины пациентов ( $n=9, 60\%$ ). Проведенный нами корреляционный анализ позволяет сделать выводы о зависимости между значениями площади скелетных мышц и PhA: чем больше площадь скелетных мышц, тем выше PhA и наоборот.

Текущее исследование имеет несколько ограничений, в основном связанных с малой выборкой пациентов, кому была проведена КТ-волюметрия скелетной мускулатуры. Основным ограничением этого исследования является ретроспективный характер анализа. Кроме того, настоящая выборка довольно неоднородна, т. к. включала как пациентов с ЦП различной этиологии, что, по данным ряда авторов, влияет на частоту возникновения саркопении, которая имеет зависимость от нозологической формы поражения печени и может варьировать в широких пределах. Дальнейшее увеличение выборки и расширение объема диагностических данных позволят разрабатывать новые математические модели прогноза течения цирроза печени с учетом данных фазового угла и наличия саркопении.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных ЦП необходимо проводить скрининговый анализ компонентного состава тела с использованием биоимпедансного анализа, который должен включать оценку фазового угла. Учитывая полученные данные, можно определить PhA как маркер саркопении у пациентов с ЦП, т. к. значения PhA коррелируют с площадью скелетных мышц, определяемой при проведении КТ-волюметрии.

## 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. Cruz-Jentoft A. J., Bahat G., Bauer J., Boirie Y., Bruyère O. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis // *Age and ageing*. – 2019. – Vol. 48, № 1. – P. 16–31. DOI: 10.1093/ageing/afy169.
2. Sinclair M., Gow P. J., Grossmann M., Angus P. W. Sarcopenia in cirrhosis – aetiology, implications and potential therapeutic interventions // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. – 2016. – Vol. 43, № 7. – P. 765–777. DOI: 10.1111/apt.13549.
3. Tantai X., Liu Y., Yeo Y. H., Praktijnjo M., Mauro E. et al. Effect of sarcopenia on survival in patients with cirrhosis: a meta-analysis // *Journal of Hepatology*. – 2022. – Vol. 76, № 3. – P. 588–599. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.11.006.
4. Hiraoka A., Aibiki T., Okudaira T., Toshimori A., Kawamura T. et al. Muscle atrophy as pre-sarcopenia in Japanese patients with chronic liver disease: computed tomography is useful for evaluation // *Journal of gastroenterology*. – 2015. – Vol. 50, № 12. – P. 1206–1213. DOI: 10.1007/s00535-015-1068-x.
5. Bhanji R. A., Montano-Loza A. J., Watt K. D. Sarcopenia in cirrhosis: Looking beyond the skeletal muscle loss to see the systemic disease // *Hepatology*. – 2019. – Vol. 70, № 6. – P. 2193–2203. DOI: 10.1002/hep.30686.
6. Dhillon R. J. S., Hasni S. Pathogenesis and management of sarcopenia // *Clinics in geriatric medicine*. – 2017. – Vol. 33, № 1. – P. 17–26. DOI: 10.1016/j.cger.2016.08.002.
7. Ситников И. Г., Розина В. Л. Метаболические нарушения и изменения состава тела как факторы риска прогрессирования хронического вирусного гепатита С // *Вестник Ивановской медицинской академии*. – 2019. – Т. 24, № 2. – С. 57–60.
8. Dhaliwal A., Armstrong M. J. Sarcopenia in cirrhosis: A practical overview // *Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 20, № 5. – P. 489. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0089.
9. Ruiz-Margáin A., Xie J. J., Román-Calleja B. M., Pauly M., White M. G. et al. Phase angle from bioelectrical impedance for the assessment of sarcopenia in cirrhosis with or without ascites // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2021. – Vol. 19, № 9. – P. 1941–1949.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.08.066.
10. Николаев Д. В., Смирнов А. В., Бобринская И. Г., Руднев С. Г. Биоимпедансный анализ состава тела человека. – М.: Наука, 2009. – 392 с.
11. Román E., Poca M., Amorós-Figueras G., Rosell-Ferrer J., Gely C. et al. Phase angle by electrical bioimpedance is a predictive factor of hospitalisation, falls and mortality in patients with cirrhosis // *Scientific reports*. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 1–11. DOI: 10.1038/s41598-021-99199-8.

12. Di Vincenzo O., Marra M., Gregorio A. D., Pasanisi F., Scalfi L. Bioelectrical impedance analysis (BIA)-derived phase angle in sarcopenia: A systematic review // *Clinical Nutrition*. – 2021. – Vol. 40, № 5. – P. 3052–3061. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.10.048.

13. Espirito Santo Silva D. D., Waitzberg D. L., Passos de Jesus R., Oliveira L. P. M., Torrinhas R. S. et al. Phase angle as a marker for sarcopenia in cirrhosis // *Clinical nutrition ESPEN*. – 2019. – Vol. 32. – P. 56–60. DOI: 10.1016/j.clnesp.2019.05.003.

14. Салимов У. Р., Стома И. О., Федорук Д. А., Ковалев А. А., Щерба А. Е. и др. Саркопения хронических болезней печени. Можем ли мы предвидеть осложнения? // *Трансплантология*. – 2022. – Т. 14, № 4. – С. 408–420.

15. Жариков Ю. О., Жарикова Т. С., Николенко В. Н. Роль массы скелетной мускулатуры в прогнозировании ближайших результатов хирургического лечения больных с опухолью Клацкина // *Вопросы онкологии*. – 2018. – Т. 64, № 5. – С. 564–569.

16. Nishikawa H., Fukunishi S., Asai A., Nishiguchi S., Higuchi K. Sarcopenia and frailty in liver cirrhosis // *Life*. – 2021. – Vol. 11, № 5. – P. 399. DOI: 10.3390/life11050399.

17. Cichoż-Lach H., Michalak A. A comprehensive review of bioelectrical impedance analysis and other methods in the assessment of nutritional status in patients with liver cirrhosis // *Gastroenterology Research and Practice*. – 2017. – Vol. 2017. – P. 6765856. DOI: 10.1155/2017/6765856.

18. Ruiz-Margáin A., Macías-Rodríguez R. U., Duarte-Rojo A., Ríos-Torres S. L., Espinosa-Cuevas Á. et al. Malnutrition assessed through phase angle and its relation to prognosis in patients with compensated liver cirrhosis: a prospective cohort study // *Digestive and Liver Disease*. – 2015. – Vol. 47, № 4. – P. 309–314. DOI: 10.1016/j.dld.2014.12.015.

19. Selberg O., Selberg D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis // *European journal of applied physiology*. – 2002. – Vol. 86. – P. 509–516. DOI: 10.1007/s00421-001-0570-4.

## REFERENCES

1. Cruz-Jentoft A. J., Bahat G., Bauer J., Boirie Y., Bruyère O. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis // *Age and ageing*. 2019;48(1):16–31. DOI: 10.1093/ageing/afy169.

2. Sinclair M., Gow P. J., Grossmann M., Angus P. W. Sarcopenia in cirrhosis—aetiology, implications and potential therapeutic interventions // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2016;43(7):765–777. DOI: 10.1111/apt.13549.

3. Tantai X., Liu Y., Yeo Y. H., Praktiknjo M., Mauro E. et al. Effect of sarcopenia on survival in patients with cirrhosis: a meta-analysis // *Journal of Hepatology*. 2022;76(3):588–599. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.11.006.

4. Hiraoka A., Aibiki T., Okudaira T., Toshimori A., Kawamura T. et al. Muscle atrophy as pre-sarcopenia in Japanese patients with chronic liver disease: computed tomography is useful for evaluation // *Journal of gastroenterology*. 2015;50(12):1206–1213. DOI: 10.1007/s00535-015-1068-x.

5. Bhanji R. A., Montano-Loza A. J., Watt K. D. Sarcopenia in cirrhosis: Looking beyond the skeletal muscle loss

to see the systemic disease // *Hepatology*. 2019;70(6):2193–2203. DOI: 10.1002/hep.30686.

6. Dhillon R. J. S., Hasni S. Pathogenesis and management of sarcopenia // *Clinics in geriatric medicine*. 2017;33(1):17–26. DOI: 10.1016/j.cger.2016.08.002.

7. Sitnikov I. G., Rozina V. L. Metabolic disorders and body composition changes as risk factors for chronic viral hepatitis C advance // *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2019;24(2):57–60. (In Russ.).

8. Dhaliwal A., Armstrong M. J. Sarcopenia in cirrhosis: A practical overview // *Clinical Medicine*. 2020;20(5):489. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0089.

9. Ruiz-Margáin A., Xie J. J., Román-Calleja B. M., Pauly M., White M. G. et al. Phase angle from bioelectrical impedance for the assessment of sarcopenia in cirrhosis with or without ascites // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2021;19(9):1941–1949.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.08.066.

10. Nikolaev D. V., Smirnov A. V., Bobrinskaya I. G., Rudnev S. G. Bioelectric impedance analysis of human body composition. M.: Nauka, 2009:392.

11. Román E., Poca M., Amorós-Figueras G., Rosell-Ferrer J., Gely C. et al. Phase angle by electrical bioimpedance is a predictive factor of hospitalisation, falls and mortality in patients with cirrhosis // *Scientific reports*. 2021;11(1):1–11. DOI: 10.1038/s41598-021-99199-8.

12. Di Vincenzo O., Marra M., Gregorio A. D., Pasanisi F., Scalfi L. Bioelectrical impedance analysis (BIA)-derived phase angle in sarcopenia: A systematic review // *Clinical Nutrition*. 2021;40(5):3052–3061. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.10.048.

13. Espirito Santo Silva D. D., Waitzberg D. L., Passos de Jesus R., Oliveira L. P. M., Torrinhas R. S. et al. Phase angle as a marker for sarcopenia in cirrhosis // *Clinical nutrition ESPEN*. 2019;32:56–60. DOI: 10.1016/j.clnesp.2019.05.003.

14. Salimov U. R., Sroma I. O., Fedoruk D. A. Sarcopenia in chronic liver disease, can we predict complications? // *Actual issues of clinical transplantology*. 2022;14(4):408–420. (In Russ.).

15. Zharikov Yu. O., Zharikova T. S., Nikolenko V. N. The value of skeletal muscle mass in predicting short-term outcomes of surgical treatment for Klatskin tumor // *Oncology Issues*. 2018;64(5):564–569. (In Russ.).

16. Nishikawa H., Fukunishi S., Asai A., Nishiguchi S., Higuchi K. Sarcopenia and frailty in liver cirrhosis // *Life*. 2021;11(5):399. DOI: 10.3390/life11050399.

17. Cichoż-Lach H., Michalak A. A comprehensive review of bioelectrical impedance analysis and other methods in the assessment of nutritional status in patients with liver cirrhosis // *Gastroenterology Research and Practice*. 2017;2017:6765856. DOI: 10.1155/2017/6765856.

18. Ruiz-Margáin A., Macías-Rodríguez R. U., Duarte-Rojo A., Ríos-Torres S. L., Espinosa-Cuevas Á. et al. Malnutrition assessed through phase angle and its relation to prognosis in patients with compensated liver cirrhosis: a prospective cohort study // *Digestive and Liver Disease*. 2015;47(4):309–314. DOI: 10.1016/j.dld.2014.12.015.

19. Selberg O., Selberg D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis // *European journal of applied physiology*. 2002;86:509–516. DOI: 10.1007/s00421-001-0570-4.

## Информация об авторах

**Жариков Юрий Олегович**, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры анатомии и гистологии человека Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) (Москва, Россия), SPIN-код: 6641-2708, ORCID: 0000-0001-9636-3807; **Масленников Роман Вячеславович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, Институт клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, Первый Московский госу-

дарственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) (Москва, Россия), SPIN-код: 3119-8690, ORCID: 0000-0001-7513-1636; **Жарикова Татьяна Сергеевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии и гистологии человека Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) (Москва, Россия); доцент кафедры нормальной и топографической анатомии, Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова (Москва, Россия), SPIN-код 3442-6419, ORCID: 0000-0001-6842-1520; **Гаджихмедова Аида Нурмагомедовна**, студентка, Институт клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) (Москва, Россия), SPIN-код 7410-4182, ORCID: 0000-0003-2557-5647; **Алиева Алия Махмудовна**, врач-гастроэнтеролог кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, Институт клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) (Москва, Россия), SPIN-код 2680-5872, ORCID: 0000-0002-7606-2246; **Нерестюк Ярослав Игоревич**, кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог отделения КТ и МРТ МНИОИ им. П. А. Герцена, Национальный медицинский исследовательский центр радиологии (Москва, Россия), SPIN-код: 1811-9534, ORCID: 0000-0002-5719-549X; **Николенко Владимир Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой анатомии и гистологии человека, Институт клинической медицины им. Н. В. Склифосовского Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) (Москва, Россия), зав. кафедрой нормальной и топографической анатомии, Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова (Москва, Россия), ORCID: 0000-0001-9532-9957.

#### Information about authors

**Zharikov Yury O.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Human Anatomy and Histology of the N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov University (Moscow, Russia), SPIN code: 6641-2708, ORCID: 0000-0001-9636-3807; **Maslennikov Roman V.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov University (Moscow, Russia), SPIN-code: 3119-8690, ORCID: 0000-0001-7513-1636; **Zharikova Tatiana S.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Human Anatomy and Histology of the N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov University (Moscow, Russia); Associate Professor of the Department of Normal and Topographic Anatomy, Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia), SPIN code 3442-6419, ORCID: 0000-0001-6842-1520; **Gadziakhmedova Aida N.**, Student, N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov University (Moscow, Russia), SPIN code 7410-4182, ORCID: 0000-0003-2557-5647; **Aliyeva Aliya M.**, Gastroenterologist of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov University (Moscow, Russia), SPIN-code 2680-5872, ORCID: 0000-0002-7606-2246; **Nerestyuk Yaroslav I.**, Cand. of Sci. (Med.), Radiologist of the Department of CT and MRI of the P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, National Medical Research Center for Radiology (Moscow, Russia), SPIN-code: 1811-9534, ORCID: 0000-0002-5719-549X; **Nikolenko Vladimir N.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Human Anatomy and Histology, N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov University (Moscow, Russia), Head of the Department of Normal and Topographic Anatomy, Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0001-9532-9957.



© E. С. Багненко, 2023  
УДК [617.52-089.197.7 : 616.8]-055.2  
DOI: 10.24884/1607-4181-2022-30-2-55-60

**Е. С. Багненко\***

<sup>1</sup> 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  
<sup>2</sup> Санкт-Петербургский институт красоты «Галактика», Санкт-Петербург, Россия

## ДИНАМИКА ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПАЦИЕНТОК КОСМЕТОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКИ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ

Поступила в редакцию 04.12.2022г.; принята к печати 13.09.2023 г.

### Резюме

**Введение.** Актуальность исследования определяется недостаточной изученностью психологических характеристик пациенток косметологической клиники, их динамики в процессе нехирургической коррекции и в целом психосоциальных аспектов косметологического лечения.

**Цель** — изучение динамики психологических характеристик пациенток косметологической клиники в процессе лечения.

**Методы и материалы.** С помощью психодиагностических методов «Тест нервно-психической адаптации», «Индекс хорошего самочувствия», «Визуально-аналоговая шкала», «Большая пятерка», «Опросник удовлетворенности качеством жизни» обследованы 193 пациентки косметологической клиники эстетической медицины (средний возраст 39,19±0,80 лет) в периоды до лечебной коррекции и через 3 месяца после нее. Данные обработаны с помощью SPSS v. 25.0 с использованием  $\chi^2$  Пирсона и Z-критерия Уилкоксона.

**Результаты.** Результаты показали статистически значимые изменения в процессе лечения 11 из 20 психодиагностических показателей, отражающие положительную динамику следующих психологических характеристик: уровень нервно-психической адаптации ( $p=0,014$ ), уровень психологического благополучия ( $p=0,000$ ), восприятие своей внешности ( $p=0,000$ ), индивидуальные особенности личности «самосознание» ( $p=0,003$ ) и «личностные ресурсы» ( $p=0,001$ ), общая удовлетворенность качеством жизни ( $p=0,000$ ) и его отдельными составляющими.

**Заключение.** Указаны ограничения и перспективы исследования, связанные с дальнейшим расширением спектра изучаемых психологических характеристик, их связи с выраженностью косметического дефекта, а в более широком контексте — с определением роли психосоциальных факторов в механизмах развития и эффективности коррекции дефектов кожи лица.

**Ключевые слова:** косметология, медицинская психология, уровень адаптации, динамика эмоционального состояния, самооценки, качества жизни

**Для цитирования:** Багненко Е. С. Динамика психологических характеристик пациенток косметологической клиники в процессе лечения. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2023; 30(2):55–60. DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-2-55-60.

\* Автор для связи: Елена Сергеевна Багненко, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: e\_bagnenko@mail.ru.

**Elena S. Bagnenko\***

<sup>1</sup> Pavlov University, Saint Petersburg, Russia  
<sup>2</sup> Saint-Petersburg Institute of Beauty «Galaktika» Saint Petersburg, Russia

## DYNAMICS OF PSYCHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF FEMALE PATIENTS OF A COSMETOLOGICAL CLINIC DURING TREATMENT

Received 04.12.2022; accepted 13.09.2023

### Summary

**Introduction.** The relevance of the research is determined by the insufficient study of the psychological characteristics of female patients in the cosmetological clinic and the dynamics in the process of non-surgical correction and, in general, the psychological aspects of cosmetological treatment.

The **objective** was to study the dynamics of the psychological characteristics of female patients of a cosmetological clinic in the process of medical correction.

**Methods and materials.** Using psychodiagnostic methods "Neuropsychic Adaptation Test" (NPA), Wellness Index (WHO-V), Visual Analogue Scale, Big Five, Quality of Life Satisfaction Questionnaire (QL), 193 female patients of the cosmetological clinic (mean age  $39.19 \pm 0.8$  years) were examined in the period before treatment and 3 months after it. Data processed by SPSS v. 25.0 using Pearson's  $\chi^2$  and Wilcoxon's Z tests.

**Results.** The results showed statistically significant changes in the course of treatment of 11 out of 20 psychodiagnostic indicators reflecting the positive dynamics of the following psychological characteristics: the level of neuropsychiatric adaptation ( $p = 0.014$ ), the level of psychological well-being ( $p = 0.000$ ), perception of one's appearance ( $p = 0.000$ ), individual characteristics of the personality "self-consciousness" ( $p = 0.003$ ) and "personal resources" ( $p = 0.001$ ), overall satisfaction with quality of life ( $p = 0.000$ ) and its individual components.

**Discussion.** There are showed limitations and research prospects associated with the further expansion of the range of studied psychological characteristics, their relationship with the severity of a cosmetic defect and, in a broader context - with the determination of the role of psychosocial factors in the mechanisms of development and the effectiveness of correction of facial skin defects.

**Keywords:** cosmetology, medical psychology, level of adaptation, dynamics of emotional state, self-esteem, quality of life

**For citation:** Bagненко E. S. Dynamics of Psychological Characteristics of Female Patients of a Cosmetological Clinic During Treatment. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2023;30(2):55–60. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-2-55-60.

\* **Corresponding author:** Elena S. Bagненко, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: e\_bagненко@mail.ru.

## ВВЕДЕНИЕ

Анализ отечественной и зарубежной литературы, собственный клинический опыт врача дерматолога-косметолога показывают существенное влияние косметических дефектов кожи лица на эмоциональное состояние, самосознание, социальные отношения и профессиональную успешность женщин [1–8]. Одновременно в ряде исследований зафиксированы снижение уровня дистресса, связанного с внешним видом, и в целом положительная динамика психологического состояния и качества жизни пациенток после малоинвазивного косметологического лечения [9–13]. Это делает очевидным необходимость специально организованных психологических исследований пациенток косметологической клиники с целью оптимизации процесса лечебной коррекции, повышения его психотерапевтического потенциала и комплаентности пациенток, улучшения их общего психического состояния и психологического благополучия. Настоящая работа представляет часть результатов такого комплексного невыборочного исследования пациенток косметологической клиники и направлено на объективизацию изменений их психологических характеристик в процессе косметологического лечения.

**Цель** исследования – изучение динамики психологических характеристик женщин с косметологическими проблемами кожи лица в процессе лечебной коррекции.

Конкретные задачи исследования состояли в сравнительном анализе психодиагностических показателей, измеренных до начала и по окончании лечебной коррекции и отражающих следующие психологические характеристики пациенток: 1) уровень нервно-психической адаптации; 2) эмоциональное состояние; 3) самооценка; 4) личностные особенности; 5) удовлетворенность различными аспектами качества жизни.

## МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Методы и материалы составили данные психологического исследования 193 женщин (средний

возраст  $39,19 \pm 0,80$  лет) с различными косметологическими проблемами кожи лица. Исследование проведено на базе «Санкт-Петербургского института красоты» после согласования с Этическим комитетом Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова и получения письменного информированного согласия пациенток на участие в психологическом исследовании.

Изучение основных *социально-демографических характеристик* показало, что в исследованной группе преобладали женщины с высшим образованием (74,6%), имеющие постоянную работу (72,0%), преимущественно в сферах частного бизнеса (39,9%), науки и образования (22,3%), состоящие в браке (63,3%) и имеющие детей (71,5%).

Наиболее часто встречающимися *клиническими симптомами* в группах были: мимические морщины (51,0%), гравитационный птоз (32,8%), борозды и складки (27,6%), сосудистая патология кожи (24,5%), гиперпигментация (22,4%), а также сочетание симптомов. По степени выраженности косметологической проблемы пациентки распределились следующим образом: слабая (26,8%), средняя (32,8%), значительная (36,4%) степень; длительность косметологической проблемы наиболее часто составляла более 5 лет (34%) и от 1 года до 3 лет (30,2%); среди коморбидной патологии преобладали эндокринные заболевания (33,9%); объем косметологической помощи: таргетная (33,3%), комплексная ревитализация кожи лица (66,7%).

По окончании лечебной коррекции лечащим врачом дерматокосметологом была проведена экспертная оценка эффективности лечения, согласно которой пациентки распределились следующим образом: минимальная эффективность – 1,0%; проблема частично решена, показана дальнейшая терапия – 14,0%; проблема частично решена, дальнейшая терапия не показана – 38,9%; проблема устранена полностью – 46,1%.

Методы психологического исследования включали структурированное интервью и 5 психодиагностических методик, которые применялись дважды:

в начале и по окончании курса лечения (в среднем через 3 месяца). Всего проанализировано 20 психодиагностических показателей (в динамике).

1. Авторское структурированное интервью проводилось в начале курса лечебной коррекции, включало 50 пунктов, организованных в несколько блоков, из которых в настоящем исследовании анализировались социально-демографические характеристики и клинические данные (заполнялись лечащим врачом).

2. «Тест нервно-психической адаптации» (НПА) [14] является экспресс-психодиагностической методикой для скрининговых исследований с целью выявления лиц с повышенным риском психической дезадаптации путем установления наличия и выраженности у респондента некоторых невротических и неврозоподобных симптомов, преимущественно в эмоционально-аффективной сфере. Итоговая оценка НПА соотносится с основными градациями (категориями) предложенной автором шкалы, позволяющей определить место индивида на континууме нервно-психической адаптации. Полюсами континуума являются практическое здоровье (оптимальная адаптация) и нозологически оформившаяся нервно-психическая патология или состояние предболезни.

3. Методика «Индекс хорошего самочувствия» (WHO-V, Well-Being Index) [15] разработана и рекомендована ВОЗ для количественной оценки общего — психического и физического — самочувствия различных категорий пациентов; включает 5 утверждений, касающихся различных аспектов самочувствия, таких как настроение, активность, интерес к окружающему. Полученные результаты, хотя и не могут сравниваться с нормативными показателями, позволяют в скрининговом формате оценить субъективное восприятие пациентом своего состояния: от хорошего настроения, активности, бодрости, заинтересованности в окружающем до подавленности, пассивности, проявлений астении и апатии.

4. «Визуально-аналоговая шкала» (ВАШ) для выявления общего уровня и структуры самооценки представляет вариант классической патопсихологической методики самооценки, предложенной Т. Дембо и модифицированной С. Я. Рубинштейн [16], построена на принципах субъективного шкалирования и предполагает предъявление испытуемому одной за другой нескольких вертикальных графических шкал, на которых необходимо сделать отметку, соответствующую оценке таких своих качеств, как «характер», «внешность», «здоровье». Для удобства формализации результатов всем пациенткам предлагалось сделать отметку на отрезке 100 мм с градациями 1 см, при этом нижнему полюсу шкалы соответствовали максимально отрицательные характеристики, а верхнему — максимально положительные.

5. Личностный тест-опросник «Большая пятерка» (BIG V) направлен на выявление индивидуально-психологических особенностей и структуры личности. Ее теоретической основой является «пятифакторная модель личности», содержащая 5 глобальных (универсальных и высоко обобщенных) факторов, отражающих личностные и поведенческие характеристики человека [17, 18]. Соответственно, методика BIG V включает 5 биполярных шкал, названных по полюсу высоких значений: «Экстраверсия», «Самосознание», «Сотрудничество», «Эмоциональная стабильность», «Личностные ресурсы»<sup>1</sup>.

6. «Опросник удовлетворенности качеством жизни» (КЖ) разработан в Институте медицины стресса (США) [19] и адаптирован в Санкт-Петербургском государственном университете Н. Е. Водопьяновой [20], содержит 9 шкал, оценки которых отражают удовлетворенность различными аспектами жизни (работа, личные достижения, здоровье и др.) и своим психологическим состоянием (оптимистичность, напряженность, дискомфорт и др.). Технология обработки результатов исследования предполагает, что, чем выше удовлетворенность по каждому аспекту качества жизни, тем выше оценка соответствующей шкалы опросника КЖ; подсчитывается также суммарный индекс качества жизни (ИКЖ), который отражает степень субъективной удовлетворенности качеством жизни, психологическим состоянием и актуализацией личностных ресурсов для преодоления стресса.

Использованы математико-статистические методы, включенные в статистический пакет SPSS v. 25.0:  $\chi^2$  Пирсона для частотного анализа номинальных признаков авторского интервью и непараметрический Z-критерий Уилкоксона для определения различий между психодиагностическими показателями, измеренными до и после лечения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице приведены результаты динамического исследования психологических характеристик пациенток косметологической клиники.

Как можно видеть, итоговая оценка НПА после лечения статистически значимо уменьшилась по сравнению с периодом до начала лечения. В соответствии с технологией обработки данных методики НПА [14], это свидетельствует о снижении симптомов риска психической дезадаптации, уменьшении в процессе косметологической коррекции возможных (согласно данным самоотчета) доклинически выраженных неврозоподобных симптомов и подпороговых аффективных нарушений [21]. Этому соответствует статистически значимое увеличение итоговой оценки методики WHO-V, показывающее повышение фона настроения, активности, интереса к окружающему, в целом

<sup>1</sup> В адаптации: Яничев Д. П. Когнитивные аспекты самовосприятия личностных черт у пациентов с невротической и неврозоподобной симптоматикой: Дисс. ... канд. психол. наук (19.00.04 – медицинская психология). – СПб., 2006. – 156 с.

## Динамика психодиагностических показателей пациенток косметологической клиники в процессе лечебной коррекции

## Dynamics of psychodiagnostic indicators of patients of the cosmetology clinic in the process of treatment correction

Методика	Психодиагностический показатель	До лечения М±m	После лечения М±m	Z	p
НПА	Итоговая оценка	1,19±0,19	0,38±0,25	-2,469	0,014
WHO-V	Итоговая оценка	61,93±1,60	74,88±1,84	-4,017	0,000
ВАШ	Характер	71,29±1,07	70,22±1,07	-0,863	0,388
ВАШ	Внешность	65,42±1,25	82,22±0,95	-7,139	0,000
ВАШ	Здоровье	70,98±1,33	74,70±1,33	-1,204	0,299
BIG V	Экстраверсия	27,66±0,40	27,06±0,50	-1,345	0,179
BIG V	Самосознание	30,36±0,41	31,93±0,47	-2,982	0,003
BIG V	Сотрудничество	33,84±0,30	34,52±0,40	-1,479	0,139
BIG V	Эмоциональная стабильность	23,44±0,47	24,57±0,62	-0,954	0,340
BIG V	Личностные ресурсы	28,51±0,42	29,41±0,49	-3,456	0,001
КЖ	Индекс качества жизни	27,64±0,43	28,58±0,61	-3,252	0,001
КЖ	Работа (карьера)	28,44±0,55	29,51±0,70	-1,475	0,140
КЖ	Личные достижения	29,77±0,52	31,16±0,68	-3,510	0,000
КЖ	Здоровье	27,34±0,63	28,39±0,85	-0,888	0,374
КЖ	Общение с друзьями, близкими	30,06±0,55	30,81±0,78	-2,270	0,023
КЖ	Поддержка	27,58±0,56	28,46±0,70	-1,117	0,264
КЖ	Оптимистичность	28,68±0,47	29,61±0,67	-1,165	0,244
КЖ	Напряжение	26,99±0,61	28,32±0,90	-2,756	0,006
КЖ	Самоконтроль	23,32±0,50	24,14±0,68	-3,317	0,001
КЖ	Негативные эмоции	25,48±0,61	26,28±0,66	-2,595	0,009

ощущения психологического и физического благополучия (Well-Being) в процессе лечения.

Результаты исследования показывают также значимое увеличение в процессе лечения оценки собственной внешности (по данным ВАШ), которая является чрезвычайно важным компонентом самосознания, во многом определяющим характер внутриличностных переживаний и успешность социального функционирования. Важно отметить, что возрастание удовлетворенности своей внешностью согласуется с экспертной врачебной оценкой эффективности проведенного косметологического лечения, согласно которой минимальная эффективность отмечалась лишь у 1,0 % пациенток, в то время как косметологическая проблема была устранена полностью в 46,1 % случаев.

Согласно представленным в табл. 1 результатам исследования, в процессе косметологического лечения отмечается динамика не только преходящих эмоциональных состояний и переживаний (фон настроения, оценка внешности), но и более устойчивых психологических характеристик пациенток. Так, в исследовании получено возрастание показателей шкал «Самосознание» и «Личностные ресурсы» методики BIG V. Результаты свидетельствуют о том, что по окончании лечения пациентки ощущали себя более организованными, дисциплини-

рованными, ответственными, целеустремленными и настойчивыми, чем до лечения, отмечая, таким образом, усиление волевых сторон личности и уверенности в себе. Кроме того, после лечения и решения (частичного или полного) косметологической проблемы, согласно результатам исследования, увеличилось стремление женщин к дальнейшему самосовершенствованию, поиску нового опыта и оригинальных подходов к решению жизненных задач, то есть в широком смысле усилились креативные черты личности и поведения.

Из приведенных выше результатов динамического исследования закономерно вытекает статистически значимое увеличение 6 из 10 показателей методики КЖ, измеренных после косметологического лечения, по сравнению с показателями, полученными до его начала. Это отражает достоверное увеличение удовлетворенности различными аспектами социального функционирования (личные достижения, общение), своим психоэмоциональным состоянием, а именно уменьшением общей психической напряженности и тревоги, эмоциональной неустойчивости и подавленности, а также возрастанием сбалансированности эмоций и способности контролировать их проявления; возросла также общая удовлетворенность качеством жизни, отраженная в общем индексе КЖ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем психологическом исследовании показана динамика психологических характеристик в процессе косметологического лечения 193 женщин, обратившихся в «Санкт-Петербургский институт красоты». Показано, что из 20 психодиагностических показателей, измеренных до начала лечения, 11 показателей имеют статистически значимые изменения и отражают положительную динамику эмоционального состояния, самосознания, личности и качества жизни пациенток в процессе нехирургической коррекции дефектов кожи лица.

Ограничения настоящего исследования связаны с изучением динамики психологических характеристик пациенток в процессе лечения без учета выраженности косметологической проблемы. Проведение такого исследования представляет перспективу дальнейшей работы. Кроме того, полученные результаты позволяют наметить перспективы дальнейших исследований, связанные с расширением спектра изучаемых психологических характеристик, изучением их связи с эффективностью косметологического лечения, а также прогностического значения в отношении риска психической дезадаптации, связанной с неудовлетворенностью своей внешностью.

В более широком контексте появление в последние десятилетия научных исследований в области психологических и социальных аспектов косметологии [22] позволяет прогнозировать в ближайшей перспективе формирование нового направления медицинской науки и практики — психокосметологии, по аналогии с уже существующими направлениями — психокосметологией [23], психоонкологией [24] и онкопсихологией [25], психодерматологией [26] и другими.

### 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. Сац Е. А., Слободчиков И. М. Особенности самосознания у женщин-клиентов косметологических услуг //

Современные проблемы науки и образования. – 2015. – Т. 1, № 1. – С. 1563.

2. Стрельцова М. А., Вербина Г. Г. Отношение к внешности – психологический феномен // Высшая школа. – 2020. – Т. 8. – С. 47–50.

3. Бажненко Е. С. Роль внешности в социальной адаптации человека // Психология. Психофизиология. – 2021. – Т. 14, № 4. – С. 105–113. DOI: 10.14529/jpps210410.

4. Крюкова Т. Л., Осьминина А. А. Факторы отношения женщин средней зрелости к собственному внешнему облику // Вестн. Костромского государственного университета. Серия: Педагогика. Психология. Социокинетика. – 2020. – Т. 26, № 2. – С. 56–62.

5. de Aquino M. S., Haddad A., Ferreira L. M. Assessment of quality of life in patients who underwent minimally invasive cosmetic procedures // Aesthetic Plast Surg. – 2013. – Vol. 37, № 3. – P. 497–503. DOI: 10.1007/s00266-012-9992-0.

6. Scharschmidt D., Mirastschijski U., Preiss S., Brähler E., Fischer T., Borkenhagen A. Body image, personality traits, and quality of life in Botulinum Toxin A and dermal filler patients // Aesthetic Plast Surg. – 2018. – Vol. 42, № 4. – P. 1119–1125. DOI: 10.1007/s00266-018-1165-3.

7. Özkur E., Kıvanç Altunay İ., Aydın Ç. Psychopathology among individuals seeking minimally invasive cosmetic procedures // J. Cosmet. Dermatol. – 2020. – Vol. 19, № 4. – P. 939–945. DOI: 10.1111/jocd.13101.

8. Dobosz M., Rogowska P., Sokolowska E., Szczerkowska-Dobosz A. Motivations, demography, and clinical features of body dysmorphic disorder among people seeking cosmetic treatments: a study of 199 patients // J Cosmet Dermatol. – 2022. – Vol. 21, № 10. – P. 4646–4650. DOI: 10.1111/jocd.14890.

9. Ribeiro F., Steiner D. Quality of life before and after cosmetic procedures on the face: a cross-sectional study in a public service // J. Cosmet. Dermatol. – 2018. – Vol. 17, № 5. – P. 688–692.

10. Sobanko J. F., Dai J., Gelfand J. M., Sarwer D. B., Percec I. Prospective cohort study investigating changes in body image, quality of life, and self-esteem following minimally invasive cosmetic procedures // Dermatol. Surg. – 2018. – Vol. 44, № 8. – P. 1121–1128. DOI: 10.1097/DSS.0000000000001523.

11. Khademi M., Roohaninasab M., Goodarzi A., Seirafianpour F., Dodangeh M., Khademi A. The healing effects of facial BOTOX injection on symptoms of depression alongside its effects on beauty preservation // J. Cosmet. Dermatol. – 2021. – Vol. 20, № 5. – P. 1411–1415. DOI: 10.1111/jocd.13990.

12. McKeown D. J. Impact of minimally invasive aesthetic procedures on the psychological and social dimensions of health // Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open. – 2021. – Vol. 9, № 4. – P. e3578. DOI: 10.1097/GOX.0000000000003578.

13. Kurtti A., Charles C., Jagedo J. Combination facial aesthetic treatment in millennials // J. Drugs Dermatol. – 2022. – Vol. 21, № 1. – P. 37–42. DOI: 10.36849/JDD.2022.6425.

14. Гурвич И. Н. Тест нервно-психической адаптации // Вестн. гипнологии и психотерапии. – 1992. – Т. 3. – С. 46–53.

15. Bech P. Measuring the dimension of psychological general well-being by the WHO-5 // Quality of Life Newsletter. – 2004. – Vol. 1, № 32. – P. 15–16.

16. Рубинштейн С. Я. Экспериментальные методики патопсихологии и опыт применения их в клинике: практическое руководство. – М.: ЭКСМО-пресс, 1999. – 303 с.

17. Goldberg L. R. The development of markers for the Big-five factor structure // J. Pers. Soc. Psychol. – 1992. – Vol. 59, № 6. – P. 1216–1229.

18. Первин Л., Джон О. Психология личности: теория и исследования. – М.: Аспект-Пресс, 2001. – 607 с.

19. Элиот Р. С. Мы побеждаем стресс. – М.: КРОН-пресс, 1996. – 217 с.

20. Практикум по психологии здоровья: учебное пособие / под ред. Г. С. Никифорова. – СПб: Питер, 2005. – 238 с.

21. Коцюбинский А. П., Мазо Г. Э. Аффективные непсихотические состояния при аутохтонных психических расстройствах (психопатология, терапия). – СПб.: Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева, 2015. – 44 с.

22. Багненко Е. С., Аравийская Е. Р., Богатенков А. И., Багненко С. С. Взаимосвязь клинических и психологических характеристик женщин, обращающихся за косметологической помощью // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2021. – Т. 97, № 5. – С. 66–75.

23. Смелевич А. Б., Сыркин А. Л., Дробизhev М. Ю., Иванов С. В. Психокardiология. – М., Медицинское информационное агентство, 2005. – 777 с.

24. Холланд Дж., Ривкина Н. М. Психонкология. История развития // Консультативная психология и психотерапия. – 2014. – Т. 22, № 1. – С. 14–22.

25. Беляев А. М. и др. Онкопсихология для врачей-онкологов и медицинских психологов: руководство / под ред. А. М. Беляева, В. А. Чулковой, Т. Ю. Семиглазовой, М. В. Рогачева. – СПб: Любавич, 2017. – 352 с.

26. Краснова О. В. Основы психодерматологии. – М., Ленанд, 2018. – 240 с.

## REFERENCES

1. Sats E. A., Slobodchikov I. M. Features self-awareness for women-clients beauty salon // Modern Problems of Science and Education. 2015;1(1):1563. (In Russ.).

2. Strel'tsova M. A., Verbina G. G. Attitude to appearance – psychological phenomenon // Visshaya shkola. 2020; 8:47–50. (In Russ.).

3. Bagnenko E. S. Human beauty in the social adaptation of a person // Psychology. Psychophysiology. 2021;14(4):105–113. (In Russ.). DOI: 10.14529/jpps210410.

4. Kriukova T. L., Os'minina A. A. Factors of attitudes of women of middle adulthood to their own appearance // estnik of Kostroma State University. Series: Pedagogy. Psychology. Sociokinetics, 2020;26(2):56–62. (In Russ.).

5. de Aquino M. S., Haddad A., Ferreira L. M. Assessment of quality of life in patients who underwent minimally invasive cosmetic procedures // Aesthetic Plast Surg. 2013;37(3):497–503. DOI: 10.1007/s00266-012-9992-0.

6. Schar Schmidt D., Mirastschijski U., Preiss S., Brähler E., Fischer T., Borkenhagen A. Body image, personality traits, and quality of life in Botulinum Toxin A and dermal filler patients // Aesthetic Plast. Surg. 2018;42(4):1119–1125. DOI: 10.1007/s00266-018-1165-3.

7. Özkur E., Kivanç Altunay İ., Aydın Ç. Psychopathology among individuals seeking minimally invasive cosmetic procedures // J. Cosmet. Dermatol. 2020;19(4):939–945. DOI: 10.1111/jocd.13101.

8. Dobosz M., Rogowska P., Sokołowska E., Szczerkowska-Dobosz A. Motivations, demography, and clinical features of body dysmorphic disorder among people seeking cosmetic

treatments: a study of 199 patients // J Cosmet Dermatol. 2022;21(10):4646–4650. DOI: 10.1111/jocd.14890.

9. Ribeiro F., Steiner D. Quality of life before and after cosmetic procedures on the face: a cross-sectional study in a public service // J. Cosmet. Dermatol. 2018;17(5):688–692.

10. Sobanko J. F., Dai J., Gelfand J. M., Sarwer D. B., Percec I. Prospective cohort study investigating changes in body image, quality of life, and self-esteem following minimally invasive cosmetic procedures // Dermatol. Surg. 2018;44(8):1121–1128. DOI: 10.1097/DSS.0000000000001523.

11. Khademi M., Roohaninasab M., Goodarzi A., Seirafianpour F., Dodangeh M., Khademi A. The healing effects of facial BOTOX injection on symptoms of depression alongside its effects on beauty preservation // J. Cosmet. Dermatol. 2021;20(5):1411–1415. DOI: 10.1111/jocd.13990.

12. McKeown D. J. Impact of minimally invasive aesthetic procedures on the psychological and social dimensions of health // Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open. 2021;9(4):e3578. DOI: 10.1097/GOX.0000000000003578.

13. Kurtti A., Charles C., Jagedo J. Combination facial aesthetic treatment in millennials // J. Drugs Dermatol. 2022; 21(1):37–42. DOI: 10.36849/JDD.2022.6425.

14. Gurvich I. N. Neuropsychic adaptation test // Vestnik gipnologii i psikhoterapii. 1992;3:46–53. (In Russ.).

15. Bech P. Measuring the dimension of psychological general well-being by the WHO-5 // Quality of Life Newsletter. 2004;1(32):15–16.

16. Rubinshteyn S. Ya. Experimental methods of pathopsychology and experience of their application in the clinic: practical guide. Moscow, Eksmo-press, 1999:303. (In Russ.).

17. Goldberg L. R. The development of markers for the Big-five factor structure // J. Pers. Soc. Psychol. 1992; 59(6):1216–1229.

18. Pervin L., John O. Personality psychology: theory and research. Moscow, Aspekt-Press, 2001:607. (In Russ.).

19. Eliot R. S. We conquer stress. Moscow, KRON-Press, 1996:217. (In Russ.).

20. Health psychology workshop: textbook / eds by G. S. Nikiforov. SPb, Piter, 2005:238. (In Russ.).

21. Kotsjubinskiy A. P., Mazo G. E. Affective non-psychotic states in autochthonous mental disorders: psychopathology, therapy. SPb, V. M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, 2015:44. (In Russ.).

22. Bagnenko E. S., Araviyskaya E. R., Bogatenkov A. I., Bagnenko S. S. The relationship of clinical and psychological characteristics of women seeking cosmetological care // Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2021;87(5):66–75. (In Russ.). DOI: 10.25208/vdv1246.

23. Smulevich A. B., Sirkin A. L., Drobizhev M. Yu., Ivanov S. V. Psychocardiology. Moscow, Medical Information Agency, 2005:777. (In Russ.).

24. Kholand J., Rivkina N. M. Psychoncology. The history of development // Councelling Psychology and Psychotherapy. 2014;22(1):14–22. (In Russ.).

25. Belyaev A. M. et al. Oncopsychology for oncologists and medical psychologists: a guide / eds by A. M. Belyaev, V. A. Chulkova, T. Y. Semiglazova, M. V. Rogachev. SPb, Lubavitch, 2017:352. (In Russ.).

26. Krasnova O. V. Basics of psychodermatology. Moscow, Lenand, 2018:240. (In Russ.).

## Информация об авторе

Багненко Елена Сергеевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пластической хирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), врач-дерматолог-косметолог, Санкт-Петербургский Институт красоты «Галактика» (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-4584-7005.

## Information about author

Bagnenko Elena S., Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Plastic Surgery of the Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Cosmetologist, Saint-Petersburg Institute of Beauty «Galaktika» (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-4584-7005.



## Наблюдения из практики / Observation from practice

© М. Л. Кошелева, Е. А. Ефет, С. А. Лаптев, 2023

УДК 616.5-003.829.8

DOI: 10.24884/1607-4181-2022-30-2-61-68

**М. Л. Кошелева, Е. А. Ефет, С. А. Лаптев\***

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

**ГИПОМЕЛАНОЗ ИТО: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ***Поступила в редакцию 02.01.2023 г.; принята к печати 13.09.2023 г.***Резюме**

Данная работа посвящена литературному обзору и описанию клинического случая гипомеланоза Ито. Учитывая редкую частоту встречаемости болезни, литературных данных на сегодняшний день накоплено не много. Описание заболевания может быть интересным по ряду причин. Гипомеланоз Ито является врожденным вариантом факоматоза, поражающим кожу и нервную систему. Заболевание носит спорадический характер. Диагноз большинства случаев выставляется клинически, что связано с отсутствием точно установленного молекулярного дефекта и, как следствие, «сложностями» в генетической диагностике. Этому свидетельствует отсутствие стандартного генетического анализа. Цитогенетические и молекулярно-генетические методы диагностики зачастую не устанавливают «причинную» мутацию.

Данное описание клинического случая болезни посвящено ребенку, наблюдавшемуся в отделении детской неврологии СПбГПМУ. Диагноз пациенту был установлен в раннем детском возрасте в соответствии с клиническими критериями, ведущими симптомами болезни были задержка психоречевого развития и эпилептические приступы. Семейный анамнез по нейрокожной патологии не отягощен. Учитывая разные подходы к генетической верификации синдрома, на отделении была проведена цитогенетическая диагностика как наиболее часто назначаемое исследование на сегодняшний день. По результатам исследований повреждений обнаружено не было. Учитывая тот факт, что сама по себе генетическая верификация не влияет на прогноз и тактику ведения больных, было принято решение не продолжать молекулярную диагностику. В настоящей работе описана тактика диагностики, лечения пациента, а также результаты медико-генетического консультирования семьи.

**Ключевые слова:** медицина, генетика, неврология, патофизиология**Для цитирования:** Кошелева М. Л., Ефет Е. А., Лаптев С. А. Гипомеланоз Ито: описание клинического случая. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2023; 30(2):61–68. DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-2-61-68.**\* Автор для связи:** Сергей Александрович Лаптев, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: s.laptiev@icloud.com.**Mariya L. Kosheleva, Elena A. Efet, Sergey A. Laptiev\***

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

**HYPOMELANOSIS OF ITO: DESCRIPTION OF THE CLINICAL CASE***Received 02.01.2023; accepted 13.09.2023***Summary**

This work is devoted to a literature review and description of a clinical case of Hypomelanosis of Ito. Considering the rare frequency of the disease, not much literature data has been accumulated to date. The description of the disease can be interesting for a number of reasons. Hypomelanosis of Ito is a congenital variant of phacomatosis affecting the skin and nervous system. The disease appears sporadic. The majority of cases are diagnosed clinically, which is due to the lack of a precisely established molecular defect and, as a result, the «difficulties» of molecular diagnostic. This is evidenced by the absence of standard genetic analysis. Cytogenetic and molecular genetic diagnostic methods often do not establish a «causal» mutation. This description of the clinical case of the disease is dedicated to the child who was observed in the Department of Pediatric Neurology of Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. The patient was diagnosed clinically in early childhood; the leading symptoms of the disease were delayed speech development and epileptic seizures. No family history of neurocutaneous disorders was noted.

Given the different approaches to the genetic verification of the syndrome, some methods of cytogenetic diagnostics were performed at the department, as the most frequently prescribed study to date. According to the results of the studies, no damage was found. Given the fact that genetic verification itself does not affect the prognosis and management of patients, it was decided not to continue molecular diagnostics. This paper describes the tactics of diagnosis, treatment of the patient, as well as the results of medical genetic counseling of the family.

**Keywords:** medicine, genetics, neurology, pathophysiology**For citation:** Kosheleva M. L., Efet E. A., Laptiev S. A. Hypomelanosis of Ito: description of the clinical case. *The Scientific Notes of Pavlov University.* 2023;30(2):61–68. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-2-61-68.**\* Corresponding author:** Sergey A. Laptiev, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia. E-mail: s.laptiev@icloud.com.

## ВВЕДЕНИЕ

Причиной гипомеланоза Ито (ГИ), как и большинства других факоматозов, является генетически обусловленный дефект эмбрионального развития. Нервная система и кожа формируются из одного и того же слоя зародышевых клеток. Данный синдром в литературе также известен под названием «ахроматическое недержание пигмента». Из-за сочетания неврологических и кожных нарушений ГИ может упоминаться как «нейрокутаный синдром».

В 1952 г. японский исследователь М. Ito впервые описал больного с клиническими признаками данного заболевания, причем им были описаны только кожные проявления [1]. В последующем были получены дополнительные данные, касающиеся поражения других органов и систем, включая ЦНС. Но даже и в настоящее время о ГИ известно относительно немного. Считается, что это редкое заболевание [2, 3]. Вместе с тем, среди факоматозов ГИ занимает 3 место по частоте встречаемости после туберозного склероза, нейрофиброматоза Реклингхаузена. На 600 – 700 первичных обращений пациентов к детскому неврологу он выявляется в 1 случае [4]. Частота встречаемости в общей популяции 1:82000 новорожденных. Однако неврологические клиники Италии и Испании докладывают о частоте до 1:10000 новорожденных. Этот факт может свидетельствовать о том, что многие случаи остаются недиагностированными, так как данные о популяционной предрасположенности к гипомеланозу не описаны. Несколько чаще заболевание встречается у девочек (М:Ж = 1:2,5) [5]. Тип наследования заболевания ГИ переменный, чаще встречаются спорадические случаи, но есть све-

дения о доминантном и рецессивном (в том числе сцепленном с X-хромосомой) наследовании [6 – 9]. ГИ может возникнуть из-за мутации гаметной или соматической части хроматиды, или хромосомного мозаицизма. Описаны транслокации, диплоидия, триплоидия с дефектами локусов 9q33, 15q11 – q13, мозаичная трисомия хромосомы 18, тетрасомия 12p, мутации в X-хромосоме (Xp11, Xp21.2, мозаичность по X-хромосоме) [4, 7]. Замечено, что мозаицизм при данном заболевании встречается примерно в 50 % случаев [5]. Мозаичные клоны клеток чаще встречаются в пораженных участках тела, наследственные мутации определяются лишь в 15 % случаях. Обзор соматического пигментного мозаицизма на основании описаний клинических наблюдений представлен в табл. 1 [8]. Также описаны случаи соматического мозаицизма по мутациям ряда генов – MTOR, TFE3, RHOA [9]. Большая часть случаев описана с молекулярными дефектами гена MTOR как наследственными, так и соматическими (известно около 100 пациентов). С учетом вариабельной клинической картины болезни, с нарушением внутриклеточной сигнализации через пути mTOR связать патогенез болезни пока не представляется возможным. Однако факт вовлечения этого белка в механизм развития нервно-кожных изменений может стать основой для разработки таргетного лечения [9]. Отсутствие определенности в генетической основе заболевания затрудняет пренатальную и другие виды профилактики в семьях. Также затруднения генетического консультирования обусловлены различиями генетических дефектов, типов наследования [2, 7].

Таблица 1

### Хромосомные аномалии по данным биопсии пораженных участков кожи при ГИ [8]

Table 1

#### Chromosomal abnormalities according to biopsy data of the affected skin areas in GI [8]

Хромосома	Аномалия
1	46,XY/46,XY,t(1;9)(q21 or q23;q22)
2	46,XX/47,XX,+2 46,XY/47,XY,+2
7	45,X/47,XX,+7 46,XY/47,XY,+7 46,XY/47,XY,+7 46,XY/47,XY,+7
9	46,XY/46,XY,t(1;9)(q21 or q23;q22)
10	46,XX/46,XX,del(10)(p?;q?)
13	46,XY/47,XY,+13
20	46,XX/46,XX,r(20)(p13q13.3) 46,XY/47,XY,+20 46,XX/47,XX,+20
21	47,XY,+21
22	46,XX46,XX,22p+ 46,XX/69,XXX/69,XXX,+22p+
X	46,XX46,XX,dup(X)(p11.3p11.4)
Неопределенная	46,XX/47,XX,+m
Полиплоидии	46,XX/69,XXX/69,XXX,+22p+ 46,XX/69,XXX

Клинические проявления ГИ достаточно типичны, но многочисленны и разнообразны. Отмечено, что чаще родители обращаются к дерматологу, педиатру, неврологу, инфекционисту в возрасте ребенка до 2 лет. В этот период в основном родителей беспокоят изменения на коже: неровные пятна цвета «кофе с молоком», «монголоидное» пятно, полосы или «брызги» гипопигментации, помимо этого уже может быть заметно отставание в психоречевом развитии. При детальном осмотре типичны участки гипопигментации вдоль линий Блашко (рис. 1) [10, 11], впрочем, возможна и другая их локализация. Реже участки гипопигментации появляются на обеих половинах туловища, но с преобладанием на одной стороне. Число полос гипопигментации может быть различно, от одной до нескольких [12, 13]. Наиболее заметны данные проявления на коже спины, боковых поверхностях груди и живота, ягодицах, бедрах. Иногда при выявлении пятен у светлокотных людей возникают сложности, так как они бывают трудноотличимы от здоровой кожи. В таких случаях применяется лампа Вуда. В ее синих лучах пятна на темном фоне кожи светятся ярко-белым цветом [14]. Поражения кожи проявляются в течение первого года жизни примерно у  $\frac{3}{4}$  пациентов.

Недермальные проявления (такие как сколиоз, аномалии позвонков и черепно-лицевые пороки развития) связаны с поражением центральной нервной, мышечно-скелетной систем и наблюдаются от 33 до 94 % случаев [8]. Также у отдельных пациентов были описаны поражения сердечно-сосудистой, мочеполовой систем и органов зрения. В 70 % случаев наблюдается умственная отсталость, в 40 % – судороги, в 25 % – микроцефалия, в 15 % – мышечная гипотония [15]. На втором месте по частоте выявления – патология опорно-двигательного аппарата в виде сколиоза, деформации грудной клетки и конечностей. В 25 % случаев наблюдаются мелкие аномалии глаз (косяглазие, нистагм), в 10 % – пороки сердца [10]. Эти недермальные проявления, вероятнее всего, не показывают вариабельность этого заболевания, но могут быть из-за присутствия различных генетических дефектов. На сегодняшний день имеются клинические рекомендации по ведению пациентов с ГИ, представленные на диаграмме ниже (рис. 2). Учитывая широкую генетическую гетерогенность заболевания, диагноз ГИ выставляется клинически в соответствии с критериями (табл. 2, рис. 2) [16]. Обнаружение хромосомных изменений также может быть дополнительным критерием, что связано с накоплением большого количества верифицированных случаев и небольшим количеством работ по изучению генных мутаций.

Прогноз ГИ варьирует в зависимости от выраженности клинических симптомов и, прежде всего, эпилептических приступов, умственной отсталости, наличия системных поражений. Пиг-

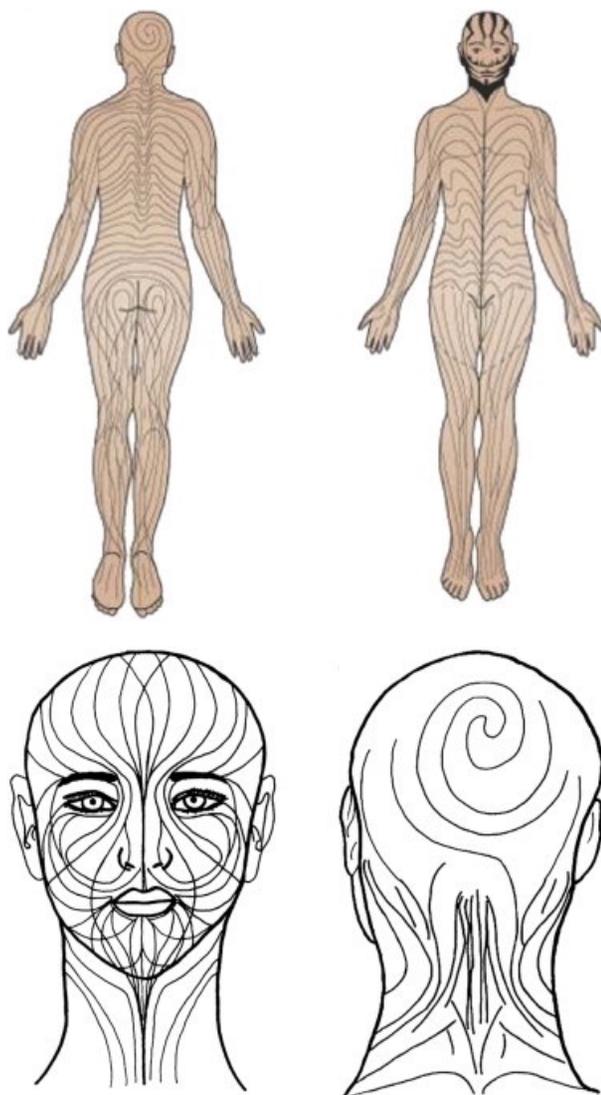


Рис. 1. Изображение линий «Блашко», первоначально описанных соответствующим автором после изучения более 100 случаев врожденных поражений кожи, распределенных мозаично [11]

Fig. 1. Image of the "Blashko" lines originally described by the corresponding author after studying more than 100 cases of congenital skin lesions distributed in mosaic [11]

ментные пятна в большинстве случаев с возрастом бледнеют и даже исчезают, гиперпигментированные пятна могут темнеть [17]. Продолжительность жизни пациентов не ограничена, за исключением случаев с тяжелой умственной отсталостью [3].

### ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациент Л., 9 лет, 9 месяцев с раннего возраста наблюдается в отделении неврологии СПбГПМУ. При поступлении мать пробанда предъявляла жалобы на задержку психоречевого развития, эпилептические приступы, возникающие во время сна, изменения на коже, нарушение осанки и разновеликость нижних конечностей. Объективно при осмотре состояние средней степени тяжести. Кожа, видимые слизистые чистые. На коже туловища и конечностей обнаружены очаги

Таблица 2

Диагностические критерии ГИ [5, 16]

Table 2

Diagnostic criteria of GI [5, 16]

Критерий	Описание
Обязательный критерий	Врожденные или рано приобретенные гипопигментации кожного покрова в виде линейных полос или очагов, расположенных более чем на 2 областях тела
Большой критерий	1 или несколько аномалий ЦНС системы; одна или несколько аномалий опорно-двигательной системы
Малый критерий	2 и более врожденных пороков развития систем, кроме ЦНС или опорно-двигательной системы, хромосомные аномалии



Рис. 2. Критерии постановки диагноза ГИ [5, 16]

Fig. 2. Criteria for the diagnosis of Hypomelanosis of Ito [5, 16]

гипопигментации линейной формы более чем на 3 очагах тела (рис. 3). Все остальные стигмы дизэмбриогенеза имели внутрисемейный характер и не выходили за пороговый уровень стигматизации. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Стул, мочеиспускание не нарушено. Обращало на себя внимание выраженное нарушение осанки, плоскостопие, асимметрия правой и левой половины туловища, конечностей, а также долихоцефалическая форма головы.

В неврологическом статусе — ребенок в ясном сознании, активный, на вопросы отвечает, задания выполняет. Имеется умеренно выраженный когнитивный дефицит, общее недоразвитие речи, дизартрия. Навыки опрятности сформированы. Глубокие сухожильные рефлексы живые, симметричные. Мышечный тонус удовлетворительный. Чувствительных нарушений не выявлено. Патологических стопных знаков нет. Координаторные пробы выполняет уверенно. В позе Ромберга неустойчив. Менингеальные знаки отрицательные.

При анализе родословной выявлен случай эпилепсии у двоюродной бабушки пробанда по линии матери (I-1). Учитывая особенности синдрома, по всей вероятности, в семье произошла мутация по типу de novo. Также из анамнеза известно, что II-3 (мать пробанда) состояла на учете в ЖК с 14 недель беременности, которая протекала б/о. ФК принимала до зачатия и в пренатальном периоде. Роды на сроке 40 недель, через ЕРП, при рождении m = 3200 г, l = 51 см. Ребенок рос и развивался с задержкой психоречевого развития. Пошел в 1 год

2 месяца, речевые навыки появились после 4 лет. С 2 лет отмечались избыточные движения в левой руке по типу навязчивых, изменений на коже с рождения. Учитывая задержку речи, в плановом порядке была проведена ЭЭГ, на которой была зарегистрирована эпилептиформная активность, эпилептические приступы не регистрировались.

С 2 лет и 6 месяцев был назначен Депакин Хроносфера, при этом эпилептиформная активность сохранялась, но клинических приступов не отмечалось. В возрасте 4 лет 10 месяцев впервые развился судорожный приступ генерализованного характера, в дальнейшем приступы участились и возникали преимущественно во время ночного сна. Приступы по типу гемифациальных и фарингооральных, сопровождались гиперсаливацией, нарушением речи и клоническими подергиваниями левых конечностей. Проводился длительный подбор противосудорожной терапии. Из противосудорожных препаратов ребенок получал Левитирацетам — без эффекта, затем Оскарбазепин — отмечался кратковременный эффект, однако на фоне приема появились приступы по типу миоклонических вздрагиваний, затем Зонисамид — появились жалобы на нарушение поведения, приступы стали ежедневными и возникали в период сна. На фоне приема Карбамазепина также отмечалось учащение приступов. Учитывая сохраняющиеся ежедневные приступы, в возрасте 5 лет в терапию введен Сультиам (на основании проведения врачебного консилиума и заключения врачебной комиссии, так как препарат не зарегистрирован в Российской Федерации). На фоне приема данного препарата отмечалось значительное улучшение состояния. Приступов не было в течение нескольких лет. В семилетнем возрасте ребенку проведено оперативное лечение по поводу разности нижних конечностей (временный эпифизиолиз нижней трети правого бедра). При очередной плановой госпитализации в 8 лет проведено видео-ЭЭГ ночного сна. В стадии медленного сна индекс эпилептиформной активности более 90%. К терапии добавлен Клоназепам. На фоне приема Клоназепама отмечались выраженная заторможенность, ухудшение когнитивных функций, в связи с данными жалобами проведена постепенная



Рис. 3. Гиперпигментация у пациента. Описание в тексте  
Fig. 3. Hyperpigmentation in the patient. Description in the text

отмена препарата. В 9 лет на фоне ОРВИ развился эпилептический статус. Проведена коррекция противосудорожной терапии: Сультам постепенно отменен, назначен Этосуксепид с кратковременным положительным эффектом. В настоящее время приступы повторяются с частотой 2–3 раза в месяц, купируются самостоятельно. В терапии получает Лакосомид. Фармакологический анамнез представлен ниже в виде временной событийной диаграммы (рис. 4).

При проведении МРТ головного мозга — асимметрия больших полушарий головного мозга (вариант развития). Киста правой гемисферы мозжечка. В клинических и биохимических анализах без особенностей. По поводу задержки развития и общего недоразвития речи были выполнены скрининговые исследования наследственных болезней

нарушения обмена веществ методами ТМС крови и исследования органических кислот мочи. По результатам проведенных исследований отклонений не выявлено. В результате углубленного осмотра офтальмолога на ОУ была выявлена неоднородная пигментация глазного дна.

Диагноз трактовался как органическое поражение головного мозга. Асимметрия структур полушарий головного мозга. Структурная фокальная с эволюцией в билатерально тонико-клонические приступы эпилепсия. Общее недоразвитие речи. Дизартрия. Мы предлагаем сравнительное описание нашего наблюдения и литературных данных (табл. 3).

Ребенок консультирован генетиком. В ходе беседы с матерью ребенка удалось составить родословную семьи (рис. 5).

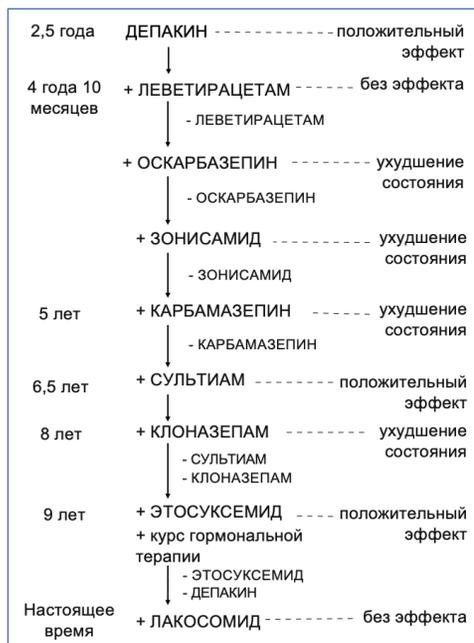


Рис. 4. Диаграмма фармакологического анамнеза. Описание в тексте

Fig. 4. Diagram of pharmacological anamnesis. Description in the text

Учитывая клиническую картину, результаты ранее проведенных исследований, было рекомендовано генетическое обследование с целью исключения частых наследственных мутаций — анеуплоидий и мозаицизма по набору хромосом. Из специальных методов генетической диагностики были

выбраны цитогенетические. С учетом того, что биопсия пациенту не была показана, мозаичные соматические мутации не обследовались. Исследование хромосом методом FISH было ограничено набором зондов. Пациенту были проведены: карiotипирование для исключения количественных и крупных структурных хромосомных аномалий и FISH для исключения мозаицизма по X-хромосоме. Препараты метафазных хромосом для цитогенетического исследования были получены «непрямым» методом из ФГА-стимулированных лимфоцитов периферической крови, культивированных в течение 72 часов. По истечении этого времени культура клеток крови подвергалась воздействию клеточного яда — колхицина, который нарушает формирование веретена деления и не позволяет метафазе перейти в анафазу. Для удаления из культуры лишних клеток и частей клеток культуру подвергали «гипотоническому шоку» с помощью гипотонического раствора (0,56 % раствор KCl) с последующим центрифугированием. После трехкратной фиксации смесью ледяной уксусной кислоты и этилового спирта в соотношении 3:1 полученную клеточную суспензию наносили на предметные стекла. Далее препараты подвергались дифференциальному G-окрашиванию хромосом (GTG-бэндинг). Согласно этой методике, препарат необходимо выдержать на воздухе при комнатной температуре несколько суток, обработать препараты раствором 0,05 % трипсина в течение 1 — 5 мин при комнатной температуре, быстро промыть хо-

Таблица 3

Сравнительная характеристика клинической картины пациента с литературными данными [18]

Table 3

Comparative characteristics of the patient's clinical picture and literature data [18]

Параметр	Клиническое наблюдение	Данные других авторов
Кожные проявления	Очаги гипопигментации линейной формы более чем на 3 очагах тела	Пятна гипопигментации вдоль линий Блашко билатерально и унилатерально; пятна гиперпигментации (среди пациентов с эпилепсией)
Манифестация эпилепсии	4 года	У всех — до 10 лет; в 8 % на 1 году жизни
Нейровизуализация	Асимметрия больших полушарий головного мозга (вариант развития), киста правой гемисферы мозжечка	Диффузная или очаговая атрофия головного мозга, аномалии белого вещества головного мозга, перивентрикулярная лейкомаляция, гипоплазия мозжечка, артерио-венозные мальформации
Описание приступов	Гемифациальные и фарингооральные, сопровождаются гиперсаливацией, нарушением речи и клоническими подергиваниями левых конечностей	Генерализованные тонико-клонические приступы — у 25 % пациентов, фокальные приступы — 12 %, инфантильные спазмы — 8 %, миоклонические — 4 %
Ответ на ПЭТ	Кеппра — без эффекта, трилептал — кратковременный эффект, появились приступы по типу миоклонических вздрагиваний, зонегран — нарушение поведения, осполот (off-label) — отсутствие приступов 4 года, клоназепам — выраженная заторможенность и ухудшение когнитивных функций, этосуксемид — положительный эффект	Контроль над приступами достигается почти у половины пациентов на различные схемы ПЭТ
Развитие	ЗРР с рождения	Умственная отсталость — в 43 случаях (57 %), 10 % — аутичное поведение; 21 % — пограничный уровень; 22 % — нормальный интеллект (IQ>85)

лодным фосфатным буфером (рН 7,2), окрасить в рабочем растворе Гимза в течение 1–5 мин, промыть дистиллированной водой и дать высохнуть.

Флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) была проведена согласно стандартному протоколу с использованием ДНК зонда CEP X(DXZ1) производства Abbott. Материалом для исследования явились лимфоциты периферической крови и клетки буккального эпителия. Этапы диагностики: 1) предгибридизационная обработка протеолитическими ферментами; 2) денатурация ДНК-зонда и ДНК образца; 3) гибридизация; 4) постгибридизационная отмывка несвязанных ДНК-зондов; 5) визуализация и обработка результатов. Стандартный цитогенетический анализ метафазных хромосом с дифференциальной окраской GTG и FISH-анализ проводились на аппаратно-программном комплексе для автоматизированных цитогенетических и морфологических исследований CytoLabView с использованием микроскопа Olympus BX43F, оснащенного цифровой камерой, и с использованием программного обеспечения BandViewSystem и FishViewSystem [19].

В результате кариотипирования пробанда был установлен нормальный мужской кариотип – 46, XY. По результатам проведенного FISH исследования с использованием ДНК зонда CEP X(DXZ1) мозаицизм по X-хромосоме в клетках буккального эпителия и лейкоцитах периферической крови не был выявлен.

ГИ (ОМIM# 300337) был выставлен на основании совокупности клинико-инструментальных данных, таких как характерные врожденные пигментации, нарушения скелета и патологических изменений со стороны ЦНС. С матерью пробанда была проведена беседа относительно возможных причин развития заболевания, семейного генетического риска и прогноза болезни у пробанда.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ГИ является достаточно редким генетическим заболеванием. Диагноз, как правило, ставится клинически на основании определенных критериев. Учитывая поражение при данном заболевании различных органов и систем, ведение таких пациентов предполагает мультидисциплинарный подход с раннего возраста и подразумевает совместную работу педиатров, неврологов, психологов, логопедов-дефектологов и генетиков. Опыт врачей основывается на анализе описываемых клинических наблюдений. Наиболее сложной задачей в представленном клиническом случае является длительный подбор и коррекция противосудорожной терапии, а также, учитывая скелетные аномалии, необходимость проведения повторных хирургических вмешательств с целью их устранения и улучшения качества жизни пациента.

В настоящее время ребенок наблюдается в неврологической клинике СПбГПМУ, регулярно проводится коррекция противосудорожной

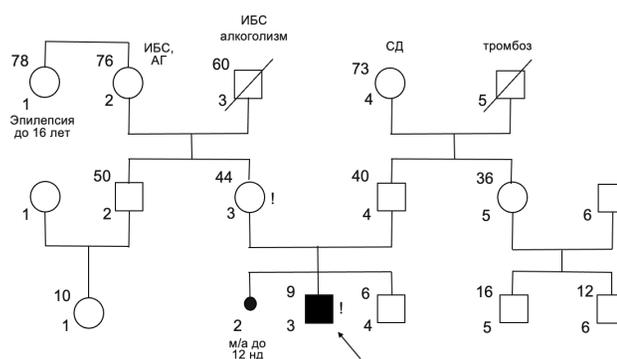


Рис. 5. Родословная семьи. Описание в тексте  
Fig. 5. Genealogy. Description in the text

терапии в соответствии с клиническими проявлениями. В случае сохраняющихся эпилептических приступов на фоне проводимой противосудорожной терапии будет рассмотрен вопрос о нейрохирургическом лечении эпилепсии.

## 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. Ito M. Studies on melanin IX. Incontinentia Pigmenti achromians. A singular case of nevus depigmentosus systematicus bilateralis // *Tohoku J Exp Med.* – 1952. – Vol. 55. – P. 57–59.
2. Мухин К. Ю., Боровиков К. С., Кузина Н. Ю., Петрухин А. С., Гаман О. В., Шпрехер Б. Л. Гипомеланоз Ито – редкий случай из практики невролога // *Русский журнал детской неврологии.* – 2006. – Т. 1, № 1. – С. 38–41.
3. Мухин К. Ю., Петрухин А. С., Холин А. А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. – М.: АртСервис Лтд., 2011. – 680 с.
4. Темин П. А., Казанцева Л. З. Наследственные нарушения нервно-психического развития детей. – М.: Медицина, 2001. – 432 с.
5. Chamli A., Litaïem N. Hypomelanosis of Ito. – FL: StatPearls Publishing, Treasure Island, 2023.
6. Fujino O., Hashimoto K., Fujita T. Clinico-neuropathological study of incontinentia pigmenti achromians – an autopsy case // *Brain Dev.* – 1995. – Vol. 17. – P. 425–427.
7. Rubin M. Incontinentia pigmenti achromians. Multiple cases within a family // *Arch. Dermatol.* – 1972. – Vol. 105, № 3. – P. 424–425.

8. Yu D. A., Kwon O., Kim K. H. Hypomelanosis of Ito with multiple congenital anomalies // *Ann Dermatol.* – 2019. – Vol. 31, № 5. – P.576–580.
9. Carmignac V., Mignot C., Blanchard E., Kuentz P., Aubriot-Lorton M. H. et al. Clinical spectrum of MTOR-related hypomelanosis of Ito with neurodevelopment abnormalities // *Genetics in Medicine.* – 2021. – Vol. 23, № 8. – P. 1484–1491.
10. Cross H. Neurocutaneous syndromes and epilepsy – issues in diagnosis and management // *Epilepsia.* – 2005. – Vol. 46, Suppl. 10. – P. 17–23.
11. Molho-Pessach V., Schaffer J. V. Blaschko lines and other patterns of cutaneous mosaicism // *Clinics in Dermatology.* – 2011. – Vol. 29, № 2. – P. 205–225.
12. Ozcetin M., Kilic A., Cag Y., Bilgili F., Aksoy B. A case of hypomelanosis of Ito accompanied by unilateral abnormal limb overgrowth and delayed speech // *North Clin Istanb.* – 2020. – Vol. 7, № 1. – P. 71–73.
13. Varshney I., Adil M., Amin S. S., Mohtashim M., Bansal R., Qamar H. Hypomelanosis of Ito with neurological involvement // *Journal of Pakistan Association of Dermatologists.* – 2019. – Vol. 29, № 4. – P. 433–435.
14. Placantonakis D., Ney G., Edgar M., Souweidane M., Hosain S., Schwartz T. Neurosurgical management of medically intractable epilepsy associated with hypomelanosis Ito // *Epilepsia.* – 2005. – Vol. 46, № 2. – P. 329–331.
15. Khera D., Singh S., Gupta P. Hypomelanosis of Ito: streaks and whorls // *BMJ.* – 2019. – Vol. 12, № 4. – P. e227693. DOI: 10.1136/bcr-2018-22769.
16. Давыдова М. А., Санталова Г. В., Гасилина Е. С., Стадлер Е. Р., Шорохов С. Е. Клинический случай диагностики гипомеланоза Ито // *Известия Самарского Научного Центра РАН.* – 2015. – Т. 5, № 2. – С. 351–354.
17. Maria B. L., Menkes J. H. Neurocutaneous syndromes // *Child Neurology – 7th edition / eds by J. H. Menkes, H. B. Sarnat, B. L. Maria.* – FL: Lippincott Williams Wilkins, 2005. – P. 822–823.
18. Миронов М. Б. Эпилепсия при гипомеланозе Ито: два случая в клинической практике // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* – 2012. – Т. 4, № 1. – С. 8–12.
19. Алексеев В. В. Медицинские лабораторные технологии : руководство по клинической лабораторной диагностике : в 2 т. Т. 1 / под ред. А. И. Карпищенко. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 792 с.
3. Mukhin K. Yu., Petrukhin A. S., Kholin A. A. Epileptic encephalopathy and similar syndromes in children. Moscow, ArtService Ltd., 2011:680. (In Russ.).
4. Temin P.A., Kazantseva L. Z. Hereditary disorders of the neuropsychic development of children. Moscow, Medicine, 2001:432. (In Russ.).
5. Chamli A., Litaïem N. Hypomelanosis of Ito. FL, StatPearls Publishing, Treasure Island, 2023.
6. Fujino O., Hashimoto K., Fujita T. Clinico-neuropathological study of incontinentia pigmenti achromians – an autopsy case // *Brain Dev.* 1995;17:425–427.
7. Rubin M. Incontinentia pigmenti achromians. Multiple cases within a family // *Arch. Dermatol.* 1972;105(3):424–425.
8. Yu D. A., Kwon O., Kim K. H. Hypomelanosis of Ito with Multiple Congenital Anomalies // *Ann Dermatol.* 2019;31(5):576–580.
9. Carmignac V., Mignot C., Blanchard E., Kuentz P., Aubriot-Lorton M. H. et al. Clinical spectrum of MTOR-related hypomelanosis of Ito with neurodevelopment abnormalities // *Genetics in Medicine.* 2021;23:1484–1491.
10. Cross H. Neurocutaneous syndromes and epilepsy – issues in diagnosis and management // *Epilepsia.* 2005;46(Suppl. 10):17–23.
11. Molho-Pessach V., Schaffer J. V. Blaschko lines and other patterns of cutaneous mosaicism // *Clinics in Dermatology.* 2011;29(2):205–225.
12. Ozcetin M., Kilic A., Cag Y., Bilgili F., Aksoy B. A case of hypomelanosis of Ito accompanied by unilateral abnormal limb overgrowth and delayed speech // *North Clin Istanb.* 2020;7(1):71–73.
13. Varshney I., Adil M., Amin S. S., Mohtashim M., Bansal R., Qamar H. Hypomelanosis of Ito with neurological involvement // *Journal of Pakistan Association of Dermatologists.* 2019;29(4):433–435.
14. Placantonakis D., Ney G., Edgar M., Souweidane M., Hosain S., Schwartz T. Neurosurgical management of medically intractable epilepsy associated with hypomelanosis Ito // *Epilepsia.* 2005;46(2):329–331.
15. Khera D, Singh S., Gupta P. Hypomelanosis of Ito: streaks and whorls // *BMJ.* 2019;12(4):e227693. DOI: 10.1136/bcr-2018-22769.
16. Davydova M. A., Santalova G. V., Gasilina E. S., Stadler E. R., Shorokhov S. E. Clinical case of the diagnosis of Ito hypomelanosis // *Proceedings of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences.* 2015;5(2):351–354. (In Russ.).
17. Maria B. L., Menkes J. H. Neurocutaneous syndromes // *Child Neurology – 7th edition / eds by J. H. Menkes, H. B. Sarnat, B. L. Maria.* FL, Lippincott Williams Wilkins, 2005:822–823.
18. Mironov M. B. Epilepsy in Ito hypomelanosis: two cases in clinical practice // *Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2012;4(1):8–12. (In Russ.).
19. Alekseev V. V. Medical laboratory technologies: a guide to clinical laboratory diagnostics: in 2 vol. Vol. 1. / eds by A. I. Karpiщенко. – 3<sup>rd</sup> ed., revised and add. Moscow, GEOTAR-Media, 2013:792. (In Russ.).

## REFERENCES

### Информация об авторах:

**Кошелева Мария Леонидовна**, врач-детский невролог ПНО, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (Санкт-Петербург, Россия); **Ефет Елена Анатольевна**, кандидат медицинских наук, врач-детский невролог ПНО, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (Санкт-Петербург, Россия); **Лаптев Сергей Александрович**, кандидат биологических наук, врач-генетик педиатрического отделения амбулаторно-консультативного центра, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (Санкт-Петербург, Россия).

### Information about authors:

**Kosheleva Mariya L.**, Pediatric Neurologist, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia); **Efet Elena A.**, Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Neurologist, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia); **Laptev Sergey A.**, Cand. of Sci. (Biol.), Geneticist of the Pediatric Department of the Outpatient Advisory Center, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).



© Н. Н. Смирнова, Н. Б. Куприенко, С. А. Уразгильдеева, 2023  
УДК 616.1-02 : 577.125.3  
DOI: 10.24884/1607-4181-2022-30-2-69-76

Н. Н. Смирнова<sup>1\*</sup>, Н. Б. Куприенко<sup>1</sup>, С. А. Уразгильдеева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

## ЛИПОПРОТЕИНЫ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ: МЕТАБОЛИЗМ, БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ И РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ. ЧАСТЬ 1

Поступила в редакцию 21.02.2023 г.; принята к печати 13.09.2023 г.

### Резюме

Высокий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛВП) в плазме крови традиционно считался антиатерогенным фактором, однако эта точка зрения не всегда подтверждается данными эпидемиологических и генетических исследований. Значительно большее значение имеют функции липопротеинов, основная из которых — осуществление обратного тока холестерина (ОТХ) из клеток в печень. В первой части обзора приведена последовательность перемещения холестерина в составе ЛВП, показана значимость каждого звена этой цепи для развития атеросклероза; приведены основные методы определения ОТХ. Во второй части будут рассмотрены изменения структуры и функции ЛВП, играющие важную роль в патогенезе ряда хронических заболеваний, так или иначе стимулирующих развитие атеросклероза.

**Ключевые слова:** липопротеины высокой плотности, обратный ток холестерина, атеросклероз

**Для цитирования:** Смирнова Н. Н., Куприенко Н. Б., Уразгильдеева С. А. Липопротеины высокой плотности: метаболизм, биологические функции и риск сердечно-сосудистой патологии. Часть 1. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2023; 30(2):69–76. DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-2-69-76.

\* **Автор для связи:** Наталья Николаевна Смирнова, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: nephro-uro-kids@mail.ru.

Natalia N. Smirnova<sup>1\*</sup>, Natalia B. Kuprienko<sup>1</sup>, Soreiia A. Urazgildeeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> St Petersburg University, Saint Petersburg, Russia

## HIGH DENSITY LIPOPROTEINS: METABOLISM, BIOLOGICAL FUNCTIONS AND RISK OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY. PART 1

Received 21.02.2023; accepted 13.09.2023

### Summary

High levels of high-density lipoproteins (HDL) in blood plasma have traditionally been considered an anti-atherogenic factor, but this opinion is not always supported by epidemiological and genetic studies. The functions of lipoproteins are of much greater importance, the main of which is the implementation of the reverse cholesterol transport (RCT) from cells to the liver. The part 1 of the review presents the sequence of passage of cholesterol in HDL, shows the importance of each link in this chain for the development of atherosclerosis; the main methods for determining RCT are given. Changes in the structure and function of HDL, which play the important role in the pathogenesis of a number of chronic diseases that in one way or another stimulate the development of atherosclerosis, are considered in part 2 of the review.

**Keywords:** high density lipoproteins, reverse cholesterol transport, atherosclerosis

**For citation:** Smirnova N. N., Kuprienko N. B., Urazgildeeva S. A. High Density Lipoproteins: Metabolism, Biological Functions and Risk of cardiovascular pathology. Part 1. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2023;30(2):69–76. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-2-69-76.

\* **Corresponding author:** Natalia N. Smirnova, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: nephro-uro-kids@mail.ru.

## ВВЕДЕНИЕ

Ключом к эффективному лечению сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), патогенетически связанных с атеросклерозом, является понимание сложной транспортной системы липопротеинов в организме. Традиционно считается, что холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП) — «хороший» холестерин (ХС) и высокий уровень ЛВП в плазме гарантируют снижение сердечно-сосудистого риска. Однако в настоящее время связь между уровнем ЛВП в плазме и риском развития ССЗ и смертностью пересматривается. Выявленная первоначально во Фремингемском исследовании связь между ЛВП и риском ССЗ [1] оказалась чрезвычайно сложной из-за множества функций ЛВП. Частицы ЛВП обладают несколькими потенциально антиатерогенными свойствами, включая антиоксидантные, противовоспалительные и антитромботические [2]. С другой стороны, Framingham Offspring Study продемонстрировало, что изолированный низкий уровень ХС-ЛВП не ассоциировался с повышением риска, если уровни ХС липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) и триглицеридов (ТГ) остаются нормальными. Более того, недавние сообщения показали, что чрезвычайно высокий уровень ХС-ЛВП был связан с увеличением, а не снижением смертности [3]. В настоящее время большое внимание уделяется оценке тех или иных функций ЛВП. Опубликована серия работ, доказывающих независимость между уровнем ЛВП в плазме и их функцией [4–6].

## ОТТОК КЛЕТОЧНОГО ХОЛЕСТЕРИНА (ОБРАТНЫЙ ТРАНСПОРТ ХОЛЕСТЕРИНА)

ЛВП — плазменные белково-липидные комплексы, содержащие в качестве белковой составляющей апопротеины группы А. В основном апопротеины ЛВП представлены апоА-I (около 70 %), несколько меньше — апоА-II (примерно 20 %), только 10 % приходится на другие апобелки (апоЕ, апоА-IV, апоА-V, апоJ, апоС-I, апоС-II и апоС-III). В составе ЛВП сравнительно большое количество ХС (до 25 %) и очень мало ТГ (около 5 %) [7]. Структура ЛВП неоднородна; частицы различаются соотношением белков и липидов, размером (от <7 до >14 нм), формой, зарядом. Гетерогенность ЛВП является результатом действия нескольких факторов, участвующих в сборке и ремоделировании этих частиц в плазме. В их числе АТФ-связывающий кассетный переносчик А1 (АВСА1), лецитин-холестерин-ацилтрансфераза (ЛХАТ), белок-переносчик эфира холестерина (СЕТР), печеночная липаза, белок-переносчик фосфолипидов, эндотелиальная липаза и скевенджер-рецептор класса В типа I (SR-BI). Биогенез ЛВП начинается с синтеза в клетках печени и кишечника молекул апоА-I, не связанного с молекулами липидов (делипидированного). Присоединение к этим белковым

молекулам свободного ХС и фосфолипидов (ФЛ) осуществляется при участии АВСА1 [8].

Поскольку большинство типов клеток не способны катаболизировать ХС, для поддержания его гомеостаза необходим обратный транспорт холестерина (ОТХ), представляющий собой процесс перемещения ХС из внепеченочных тканей обратно в печень. ОТХ состоит из следующих этапов: 1) отток ХС из периферических тканей в плазму; 2) ЛХАТ-опосредованная этерификация ХС и ремоделирование частиц ЛВП; 3) прямой путь доставки ХС-ЛВП в печень; 4) непрямой путь доставки ХС-ЛВП в печень посредством СЕТР-опосредованного переноса [9].

Отток ХС из клеток в сыворотку является начальным этапом пути ОТХ, ключевыми медиаторами которого являются липопротеины, содержащие апоА-I, то есть ЛВП, в то время как липопротеины, содержащие апоВ (преимущественно ЛНП) участвуют в доставке липидов. Считается, что ЛВП разного состава участвуют в различных путях оттока клеточного ХС [10]. Отток ХС из клеток зависит от его содержания в макрофагах, экспрессии различных переносчиков ХС из макрофагов, которые опосредуют отток, а также от особенностей ЛВП, выступающих в качестве внеклеточных акцепторов, в основном с точки зрения липидного и белкового состава, а также размера частиц [11, 12]. Именно способность осуществлять ОТХ (Cholesterol Removal Capacity) определяет основное антиатерогенное действие ЛВП: предотвращение образования атеросклеротических бляшек и прогрессирования атеросклероза за счет удаления ХС из артериальной стенки [13].

На первом этапе ХС перемещается из артериальных макрофагов в ЛВП, циркулирующие в плазме. Этот этап ограничивает скорость всего процесса ОТХ, и он играет ключевую роль в поддержании гомеостаза внутриклеточного ХС, что имеет решающее значение для функции и жизнеспособности макрофагов. Избыток свободного ХС (СХ) токсичен для клеток, и это может быть очень важным отрицательным фактором, тем более что большинство периферических клеток и тканей (кроме клеток стероидогенных органов) не способны катаболизировать ХС. Макрофаги защищают себя от накопления СХ, либо превращая его в сложные эфиры ХС (ЭХ) для внутриклеточного хранения, либо выводя его к внеклеточным акцепторам, таким как ЛВП. Обогащенные ХС макрофаги могут высвобождать его 4 независимыми путями, включая водную диффузию, посредством SR-BI, АВСА1 и АВСГ1.

Важную роль в биогенезе ЛВП играет кассетный транспортер АВСА1, обеспечивающий *однонаправленный* экспорт ХС и ФЛ в свободный от липидов апоАI (основной структурный белок ЛВП). Это запускает процесс образования ЛВП [14]. АВСА1 принадлежит к семейству АТФ-связыва-

ющих кассетных транспортеров, которое состоит из 49 членов, разделенных на 7 подсемейств, от А до G; все они используют АТФ в качестве источника энергии [15]. Кассетный транспортер ABCA1 был обнаружен в 1999 г. у пациентов с болезнью острова Танжер — редким заболеванием, характеризующимся резким снижением концентрации ЛВП в плазме, накоплением пенистых клеток в различных тканях, периферической невропатией и умеренным усилением атеросклероза. Было установлено, что за это заболевание у человека ответственны несколько мутаций в гене *ABCA1*, контролирующего перенос ХС и ФЛ на апоА-I. При этом в структуре ЛВП образуются пре-β-мигрирующие частицы. Регуляции транскрипции гена *ABCA1* способствуют циклический аденозин-монофосфат (цАМФ) и ингибиторы фосфодиэстеразы-4, которые стимулируют транскрипцию гена [16]. Нарушение активности ABCA1 из-за аномальных вариаций в гене *ABCA1* влечет за собой низкую нагрузку апоА-1 липидами, что ускоряет его выведение с мочой и, в конечном итоге, предотвращает образование ЛВП. Эпидемиологические исследования показали, что генетические вариации в гене *ABCA1* связаны с повышенным риском ССЗ независимо от уровня ХС-ЛВП в плазме. R. Frikke-Schmidt (2011) представил данные об ассоциации между распространенными однонуклеотидными полиморфизмами в гене *ABCA1* и риском заболеваний и смертности от ССЗ [17].

Кассетный транспортер ABCG1 представляет собой мембранный полутранспортер, который отвечает за связывание и гидролиз АТФ. Белок ABCG1 экспрессируется во многих типах клеток, таких как макрофаги, нейроны, астроциты, эндотелиальные и эпителиальные клетки, а также в клетках печени, кишечника, почек, селезенки, легких и мозга [18]. В отличие от ABCA1, ABCG1 способствует поступлению ХС главным образом в зрелые ЛВП. В связи с этим представляется, что транспортеры ABCA1 и ABCG1 могут действовать последовательно: ABCA1 способствует оттоку ХС и ФЛ к апоА-I или пре-β-мигрирующим ЛВП, что приводит к образованию дисковидных ЛВП, нагруженных липидами, которые, в свою очередь, осуществляют отток ХС с помощью ABCG1. Активность ABCG1 частично неспецифична, так как он может способствовать оттоку ХС не только в ЛВП, но и в ЛНП и фосфолипидные везикулы [19]. ABCG1, по-видимому, играет роль в некоторых нарушениях обмена веществ, включая диабет, резистентность к инсулину и ожирение, хотя результаты исследований на мышах и людях все еще противоречивы [20].

Сквенджер-рецепторы SR-B1 и транспортер ABCG1 способствуют созреванию ЛВП. SR-B1 опосредует двусторонний обмен ХС [21]. ЭХ захватываются или непосредственно печеночными клетками посредством SR-B1 или СЕТР, который

осуществляет их перенос на апоВ-содержащие ЛНП. ABCG1 способствует транспорту СХ изнутри клетки к плазматической мембране. ХС, перемещаемый ABCG1 в клеточную мембрану, экспортируется в ЛВП посредством водной диффузии. На последующих этапах ОТХ ЛВП, обогащенные ХС, могут подвергаться ремоделированию по размеру и составу за счет активности 2 ферментов: ЛХАТ и СЕТР.

ЛХАТ, синтезируемый в печени, является единственным ферментом, способным этерифицировать СХ ЛВП до этерифицированного, превращая зарождающиеся дисковидные частицы в сферические ЛВП. Этерифицируя ХС ЛВП, фермент ЛХАТ помогает поддерживать градиент неэтерифицированного ХС между клеточной мембраной и внеклеточными акцепторами, определяя постоянный поток ХС от периферии к циркулирующим липопротеинам и избегая обратного захвата ХС клетками. Несмотря на его центральную роль в ремоделировании и созревании ЛВП, роль ЛХАТ в патогенезе атеросклероза все еще обсуждается. Существующие данные противоречивы, но явно поддерживают идею о том, что снижение концентрации и активности ЛХАТ, несмотря на снижение уровня ЛВП, не связано с патогенезом атеросклероза [22]. В частности, исследование, проведенное группой L. Calabresi (2009), показало, что сыворотка пациентов с дефицитом ЛХАТ демонстрирует повышенную ABCA1-опосредованную способность увеличивать отток ХС по сравнению с контрольными субъектами из-за высоких уровней пре-β-ЛВП [23]. Зрелые частицы ЛВП могут ремоделироваться в более мелкие частицы с высвобождением апоА под действием печеночной липазы, эндотелиальной липазы и фосфолипиды А2, которые гидролизуют ТГ и ФЛ в составе ЛВП [24–26].

Вторым ферментом, играющим ключевую роль в ОТХ, является СЕТР. Этот фермент представляет собой гидрофобный гликопротеин, в основном вырабатываемый печенью, циркулирующий в плазме и в значительной степени связанный с ЛВП. Он способствует переносу ЭХ от антиатерогенных ЛВП к проатерогенным липопротеинам, содержащим апоВ, в обмен на ТГ. Исследования на людях в целом подтверждают идею о том, что дефицит СЕТР, связанный с повышенным уровнем ЛВП и апоА-I, является антиатерогенным. Эта гипотеза проложила путь к разработке ингибиторов СЕТР в качестве возможной стратегии повышения уровня ЛВП у людей, уменьшения прогрессирования атеросклероза и лечения ССЗ. В исследованиях на людях ингибирование СЕТР действительно вызвало увеличение уровня ЛВП вместе со снижением не-ЛВП. При этом только 4-й препарат этого класса Энацетрапид показал способность снижать риск повторных сердечно-сосудистых событий (коронарная смерть, инфаркт миокарда, коронарная

реваскуляризация) на 20 % по сравнению с плацебо в клиническом исследовании REVEAL [27, 28]. Весьма перспективным представляется и новый препарат этого класса Обицетрапиб, обеспечивший не только значимое повышение уровня ХС-ЛВП, но и снижение уровня ХС-ЛНП на 45,3 % в исследовании TULIP. В настоящее время инициирована целая серия клинических исследований этого препарата у различных категорий больных, в том числе для оценки влияния на сердечно-сосудистые исходы [29].

На следующем этапе ОТХ свободный и эстерифицированный ХС поступает из ЛВП в гепатоциты при участии SR-BI. ЛВП, освободившиеся от основного количества ХС, могут рециркулироваться [30]. После поглощения печенью ХС может выводиться в желчь в виде нейтральных стеролов через транспортеры ABCG5/ABCG8 или через ABCA1, после преобразования в желчные кислоты, и удаляться с фекалиями. В течение многих лет гепатобилиарный путь считался единственным путем экскреции ХС. В последние годы был открыт другой метаболический путь — трансинтестинальная экскреция; по этому пути ХС поступает непосредственно из плазмы в просвет кишечника и заметно способствует экскреции нейтральных стеролов с фекалиями [31].

SR-BI экспрессируется во многих типах клеток, включая клетки кишечника, макрофаги, эндотелиальные и гладкомышечные клетки, кератиноциты, адипоциты, клетки плаценты. SR-BI способствует двустороннему потоку СХ между клетками и зрелыми частицами ЛВП; направление потока зависит от градиента концентрации ХС. Несколько исследований на моделях мышей показали, что сверхэкспрессия SR-BI в печени замедляет развитие атеросклероза, тогда как частичная или полная потеря SR-BI стимулирует ускоренное развитие патологии. Помимо роли в оттоке ХС, SR-BI проявляет свою антиатерогенную активность, регулируя воспаление макрофагов посредством активации сигнального пути Akt (протеинкиназа B) и подавления нуклеарного фактора транскрипции NF- $\kappa$ B после взаимодействия с ЛВП [32].

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФУНКЦИИ ЛВП

Анализ ряда проспективных и кросс-секционных исследований, посвященных функции ЛВП, показал, что повышенная способность ЛВП осуществлять ОТХ, а также антиоксидантные и противовоспалительные свойства, присущие этому классу липопротеинов, были связаны с более низким риском ССЗ. Однако, учитывая неоднородность исследований и свидетельства предвзятости публикаций, авторы обзора призывают к осторожности в их интерпретации и подчеркивают необходимость проведения более крупных проспективных исследований со стандартизированными анализами и конкретными результатами [33].

Неоднозначны и результаты клинических исследований фармакологических вмешательств, направленных на повышение уровня ХС-ЛВП. Испытания, связанные с лечением никотиновой кислотой, ингибиторами СЕТР Эвацетрапибом и Далцетрапибом, не продемонстрировали клинической пользы, несмотря на увеличение ХС-ЛВП [34 – 36]. Более обнадеживающими являются результаты исследований Энацетрапиба и Обицетрапиба, которые помимо повышения ХС-ЛВП значимо снижают уровень ХС-ЛНП [28, 29].

Генетические исследования показали, что ни редкие, ни распространенные генетические варианты, приводящие к изменению уровня ХС-ЛВП, не имеют сильной связи с ССЗ [37]. Эти результаты укрепили представление о том, что уровень ХС-ЛВП не является ни надлежащим предиктором риска ССЗ, ни подходящей терапевтической целью. Принимая во внимание растущее количество доказательств, подчеркивающих лучшую прогностическую значимость потенциала ЛВП для реализации ОТХ, а не уровней ХС-ЛВП, были предприняты значительные усилия для разработки методов измерений этого параметра при различных состояниях, связанных с риском ССЗ [38].

Описанию методов измерения способности ЛВП осуществлять ОТХ посвящен подробный обзор, опубликованный в 2019 г. Ryuji Toh [3]. На сегодняшний день существует несколько ограничений для внедрения этого маркера в клиническую практику. Во-первых, метод предполагает использование радиоактивной метки и культивирование клеток, и эти процедуры требуют много времени. Во-вторых, процедуры измерения ОТХ не стандартизированы, что затрудняет сравнение результатов различных исследований. Существуют различные системы определения ОТХ. Поскольку процедура ультрацентрифугирования для выделения ЛВП требует нескольких дней, в большинстве сообщений в качестве акцептора ХС использовалась сыворотка, обедненная апоВ. Однако такая сыворотка содержит не только ЛВП и апоА1, но и другие компоненты, такие как альбумин, которые могут принимать ХС, высвобождаемый из макрофагов. Более того, состав ЛВП и/или распределение по размеру входящих в него частиц могут варьировать в зависимости от методов удаления [39]. Для измерения ОТХ на разных этапах оттока используются несколько донорских клеток. Клетки гепатомы крыс Fu5AH, которые экспрессируют высокие уровни SR-BI, но лишены функционального ABCA1, используются для оценки SR-BI-опосредованного [40]. Мышиные макрофагальные клетки J774 экспрессируют низкие уровни SR-BI, и стимуляция циклическим аденозин-монофосфатом (цАМФ) может усиливать экспрессию ABCA1 [41]. В качестве альтернативы радиоактивной метке для измерений ОТХ можно использовать ХС с флуоресцентной меткой. Сообщалось, что фракци-

онная скорость оттока, полученная с BODIPY-холестерином, была выше, чем у меченного тритием ХС [42]. 3 ограничение заключается в том, что статус доноров эндогенного ХС не будет учитываться в анализах ОТХ *in vitro*. В различных условиях клеточная функция макрофагов *in vivo* меняется.

Для преодоления этих ограничений Ryuji Toh et al. (2017) предложил «простую, высокопроизводительную, бесклеточную систему анализа» для оценки способности поглощения холестерина (СПХ) в качестве новой концепции функциональности ЛВП [43]. Суть этой системы в следующем: после удаления апоВ сыворотку инкубируют с флуоресцентно-меченым ХС, ЛВП захватывают специфическими антителами к апоА1, нанесенными на микропланшет, а затем измеряют количество меченого ХС в ЛВП с помощью планшет-ридера. Эта система анализа не требует радиоактивной маркировки и культивирования клеток, а процедуры просты и занимают короткое время. Более того, применение антител против апоА1 позволяет специфически оценить способность ЛВП акцептировать ХС. Авторы доказали, что СПХ обратно коррелирует с потребностью в реваскуляризации из-за рецидива коронарных поражений у пациентов с оптимальным контролем уровня ХС-ЛНП. Многофакторный анализ с поправкой на традиционные коронарные факторы риска показал, что только СПХ оставался значимым.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЛВП остаются главным компонентом липидограммы, защищающим от атеросклероза. Однако их количество в циркуляции не может считаться достоверным маркером протекции, более значимыми представляются изменения структуры и функции ЛВП, прежде всего ОТХ. Предлагаемые методы определения функции липопротеинов пока не применимы в рутинной клинической практике, т. к. отсутствуют единые методики, не выработаны референсные значения для разного возраста и пола.

Во второй части обзора будут рассмотрены изменения структуры и функции ЛВП, играющие важную роль в патогенезе ряда хронических заболеваний, так или иначе стимулирующих развитие атеросклероза.

## 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. Wilson P. W., Garrison R. J., Castelli W. P., Feinleib M., McNamara P. M., Kannel W. B. Prevalence of coronary heart disease in the Framingham Offspring Study: Role of lipoprotein cholesterol // *Am. J. Cardiol.* – 1980. – Vol. 46. – P. 649–654. DOI: 10.1016/0002-9149(80)90516-0.
2. Karathanasis S. K., Freeman L. A., Gordon S. M., Remaley A. T. The changing face of HDL and the best way to measure it // *Clin. Chem.* – 2017. – Vol. 63. – P. 196–210. DOI: 10.1373/clinchem.2016.257725.
3. Toh R. Assessment of HDL cholesterol removal capacity: toward clinical application // *J Atheroscler Thromb.* – 2019. – Vol. 26, № 2. – P. 111–120. DOI: 10.5551/jat.RV17028.
4. Agarwala A. P., Rodrigues A., Risman M., McCoy M., Trindade K. et al. High-Density Lipoprotein (HDL) phospholipid content and cholesterol efflux capacity are reduced in patients with very high HDL cholesterol and coronary disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2015. – Vol. 35. – P. 1515–1519. DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.305504.
5. Ko D. T., Alter D. A., Guo H., Koh M., Lau G. et al. High-density lipoprotein cholesterol and cause-specific mortality in individuals without previous cardiovascular conditions: the CANHEART study // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2016. – Vol. 68. – P. 2073–2083. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.08.038.
6. Josefs T., Wouters K., Tietge U. J. F., Annema W., Dullaart R. P. F. et al. High-density lipoprotein cholesterol efflux capacity is not associated with atherosclerosis and prevalence of cardiovascular outcome: The CODAM study // *J. Clin. Lipidol.* – 2020. – Vol. 14. – P. 122–132.e4. DOI: 10.1016/j.jacl.2019.10.012.
7. Asztalos B. F., Schaefer E. J. HDL in atherosclerosis: actor or bystander? // *Atheroscler. Suppl.* – 2003. – Vol. 4, № 1. – P. 21–9. DOI: 10.1016/s1567-5688(03)00006-0.
8. Пирова Н. В. Атеромаркеры липопротеинов высокой плотности. Часть I. Липопротеины высокой плотности: структура, состав, физико-химические и физиологические ангиатерогенные свойства, их механизмы и маркеры (обзор литературы) // *Профилактическая медицина.* – 2017. – Т. 20, № 3. – С. 47–54. DOI: 10.17116/profmed.201720347-54.
9. Tsheska Trajkovska K., Topuzovska S. High-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport: strategies for raising HDL cholesterol // *Anatol. J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 18, № 2. – P. 149–154. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2017.760.
10. Tanaka N., Irino Y., Shinohara M., Tsuda S., Mori T. et al. Eicosapentaenoic acid-enriched high-density lipoproteins exhibit anti-atherogenic properties // *Circ. J.* – 2018. – Vol. 82. – P. 596–601. DOI: 10.1253/circj.CJ-17-0294.
11. Talbot C. P. J., Plat J., Ritsch A., Mensink R. P. Determinants of cholesterol efflux capacity in humans // *Prog. Lipid Res.* – 2018. – Vol. 69. – P. 2132. DOI: 10.1016/j.plipres.2017.12.001.
12. Niisuke K., Kuklennyik Z., Horvath K. V., Gardner M. S., Toth C. A., Asztalos B. F. Composition-function analysis of HDL subpopulations: Influence of lipid composition on particle functionality // *J. Lipid Res.* – 2020. – Vol. 61. – P. 306–315. DOI: 10.1194/jlr.RA119000258.
13. Saleheen D., Scott R., Javad S., Zhao W., Rodrigues A. et al. Association of HDL cholesterol efflux capacity with incident coronary heart disease events: a prospective

- case-control study // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2015. – Vol. 3. – P. 507–513. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00126-6.
14. *Gulshan K., Brubaker G., Conger H., Wang S., Zhang R. et al.* PI(4,5)P2 is translocated by ABCA1 to the cell surface where it mediates apolipoprotein A1 binding and nascent HDL assembly // *Circ. Res.* – 2016. – Vol. 119. – P. 827–838.
15. *Qian H., Zhao X., Cao P., Lei J., Yan N., Gong X.* Structure of the human lipid exporter ABCA1 // *Cell.* – 2017. – Vol. 169. – P. 1228–1239. DOI: 10.1016/j.cell.2017.05.020.
16. *Favari E., Lee M., Calabresi L., Franceschini G., Zimetti F. et al.* Depletion of pre-beta-high density lipoprotein by human chymase impairs ATP-binding cassette transporter A1- but not scavenger receptor class B type I-mediated lipid efflux to high density lipoprotein // *J. Biol. Chem.* – 2004. – Vol. 279. – P. 9930–9936. DOI: 10.1074/jbc.M312476200.
17. *Frikke-Schmidt R.* Genetic variation in ABCA1 and risk of cardiovascular disease // *Atherosclerosis.* – 2011. – Vol. 218. – P. 281–282. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.010.
18. *Frambach S. J. C. M., de Haas R., Smeitink J. A. M., Rongen G. A., Russel F. G. M., Schirris T. J. J.* Brothers in arms: ABCA1- and ABCG1-mediated cholesterol efflux as promising targets in cardiovascular disease treatment // *Pharmacol. Rev.* – 2020. – Vol. 72. – P. 152–190. DOI: 10.1124/pr.119.017897.
19. *Ayaori M., Ikewaki K.* Role of ATP-binding cassette transporters A1 and G1 in reverse cholesterol transport and atherosclerosis. 2nd ed. – Amsterdam: Elsevier, 2014.
20. *Hardy L. M., Frisdal E., le Goff W.* Critical role of the human ATP-binding cassette G1 transporter in cardiometabolic diseases // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18. – P. 1892. DOI: 10.3390/ijms18091892.
21. *Cedó L., Metso J., Santos D., García-León A., Plana N. et al.* LDL receptor regulates the reverse transport of macrophage-derived unesterified cholesterol via concerted action of the HDL-LDL axis: insight from mouse models // *Circ. Res.* – 2020. – Vol. 127. – P. 778–792. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.316424.
22. *Ossoli A., Simonelli S., Vitali C., Franceschini G., Calabresi L.* Role of LCAT in atherosclerosis // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2016. – Vol. 23. – P. 119–127. DOI: 10.5551/jat.32854.
23. *Calabresi L., Favari E., Moleri E., Adorni M. P., Pedrelli M. et al.* Functional LCAT is not required for macrophage cholesterol efflux to human serum // *Atherosclerosis.* – 2009. – Vol. 204. – P. 141–146. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.08.038.
24. *Shen W.-J., Azhar S., Kraemer F. B.* SR-B1: a unique multifunctional receptor for cholesterol influx and efflux // *Annu. Rev. Physiol.* – 2018. – Vol. 80. – P. 95–116. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021317-121550.
25. *Jebari-Benslaïman S., Uribe K. B., Benito-Vicente A., Galicia-García U., Larrea-Sebal A. et al.* Cholesterol efflux efficiency of reconstituted HDL is affected by nanoparticle lipid composition // *Biomedicines.* – 2020. – Vol. 8. – P. 373. DOI: 10.3390/biomedicines8100373.
26. *Hoekstra M.* SR-B1 as target in atherosclerosis and cardiovascular disease – a comprehensive appraisal of the cellular functions of SR-B1 in physiology and disease // *Atherosclerosis.* – 2017. – Vol. 258. – P. 153–1. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.01.034.
27. *Barter P. J., Caulfield M., Eriksson M., Grundy S. M., Kastelein J. J. P. et al.* Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357. – P. 2109–2122. DOI: 10.1056/NEJMoa0706628.
28. *REVEAL Collaborative Group, Bowman L., Chen F., Sammons E., Hopewell J. C. et al.* Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib through Lipid-modification (REVEAL) – A large-scale, randomized, placebo-controlled trial of the clinical effects of anacetrapib among people with established vascular disease: Trial design, recruitment, and baseline characteristics // *Am Heart J.* – 2017. – Vol. 187. – P. 182–190. DOI: 10.1016/j.ahj.2017.02.021.
29. *Nurmohamed N. S., Ditmarsch M., Kastelein J. J. P.* Cholesteryl ester transfer protein inhibitors: from high-density lipoprotein cholesterol to low-density lipoprotein cholesterol lowering agents? // *Cardiovasc Res.* – 2022. – Vol. 118, № 14. – P. 2919–2931. DOI: 10.1093/cvr/cvab350.
30. *Bashore A. C., Liu M., Key C. C., Boudyguina E., Wang X. et al.* Targeted deletion of hepatocyte Abca1 increases plasma HDL (high-density lipoprotein) reverse cholesterol transport via the LDL (low-density lipoprotein) receptor // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2019. – Vol. 39. – P. 1747–1761. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.312382.
31. *Tietge U. J. F., Groen A. K.* Role the TICE? Advancing the concept of transintestinal cholesterol excretion // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2013. – Vol. 33. – P. 1452–1453. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.301562.
32. *Shen W.-J., Azhar S., Kraemer F. B.* SR-B1: a unique multifunctional receptor for cholesterol influx and efflux // *Annu. Rev. Physiol.* – 2018. – Vol. 80. – P. 95–116. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021317-121550.
33. *Soria-Flórida M. T., Schröder H., Grau M., Fitó M., Lassale C.* High density lipoprotein functionality and cardiovascular events and mortality: A systematic review and meta-analysis // *Atherosclerosis.* – 2020. – Vol. 302. – P. 36–42. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.04.015.
34. *AIM-HIGH Investigators.* The role of niacin in raising high-density lipoprotein cholesterol to reduce cardiovascular events in patients (AIM-HIGH) trial // *Am. Heart J.* – 2011. – Vol. 161. – P. 538–543. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.12.007.
35. *Schwartz G. G., Olsson A. G., Abi M., Ballantyne C. M., Barter P. J. et al.* Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367. – P. 2089–2099. DOI: 10.1056/NEJMoa1206797.
36. *Lincoff A. M., Nicholls S. J., Riesmeyer J. S., Barter P. J., Brewer H. B. et al.* Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease // *N Engl J Med.* – 2017. – Vol. 376, № 20. – P. 1933–1942. DOI: 10.1056/NEJMoa1609581.
37. *Frikke-Schmidt R., Nordestgaard B. G., Stene M. C. A., Sethi A. A., Remaley A. T. et al.* Association of loss-of-function mutations in the ABCA1 gene with high-density // *JAMA.* – 2008. – Vol. 299. – P. 2524–2532. DOI: 10.1001/jama.299.21.2524.
38. *Ouimet M., Barrett T. J., Fisher E. A.* HDL and reverse cholesterol transport // *Circ. Res.* – 2019. – Vol. 124. – P. 1505–1518. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.312617.
39. *Davidson W. S., Heink A., Sexmith H., Melchior J. T., Gordon S. M. et al.* The effects of apolipoprotein B depletion on HDL subspecies composition and function // *J Lipid Res.* – 2016. – Vol. 57. – P. 674–686. DOI: 10.1194/jlr.M066613.
40. *Miwa K., Inazu A., Kawashiri M., Nohara A., Higashikata T. et al.* Cholesterol efflux from J774 macrophages and Fu5AH hepatoma cells to serum is preserved in CETP-deficient patients // *Clin Chim Acta.* – 2009. – Vol. 402. – P. 19–24. DOI: 10.1016/j.cca.2008.12.012.
41. *Santamarina-Fojo S., Remaley A. T., Neufeld E. B., Brewer H. B. Jr.* Regulation and intracellular trafficking of the ABCA1 transporter // *J Lipid Res.* – 2001. – Vol. 42. – P. 1339–1345. DOI: 10.1194/jlr.D018051.
42. *Sankaranarayanan S., Kellner-Weibel G., de la Llera-Moya M., Phillips M. C., Asztalos B. F. et al.* A sensitive assay for ABCA1-mediated cholesterol efflux using BODIPY-cholesterol // *J Lipid Res.* – 2011. – Vol. 52. – P. 2332–2340. DOI: 10.1194/jlr.D018051.

43. Harada A., Toh R., Murakami K., Kiriyama M., Yoshikawa K. et al. Cholesterol uptake capacity: a new measure of HDL functionality for coronary risk assessment // *J Appl Lab Med.* – 2017. – Vol. 2. – P. 186–200. DOI: 10.1373/jalm.2016.022913.

## REFERENCES

1. Wilson P. W., Garrison R. J., Castelli W. P., Feinleib M., McNamara P. M., Kannel W. B. Prevalence of coronary heart disease in the Framingham Offspring Study: Role of lipoprotein cholesterol // *Am. J. Cardiol.* 1980;46:649–654. DOI: 10.1016/0002-9149(80)90516-0.

2. Karathanasis S. K., Freeman L. A., Gordon S. M., Remaley A. T. The changing face of HDL and the best way to measure it // *Clin. Chem.* 2017;63:196–210. DOI: 10.1373/clinchem.2016.257725.

3. Toh R. Assessment of HDL cholesterol removal capacity: toward clinical application // *J Atheroscler Thromb.* 2019;26(2):111–120. DOI: 10.5551/jat.RV17028.

4. Agarwala A. P., Rodrigues A., Risman M., McCoy M., Trindade K. et al. High-Density Lipoprotein (HDL) phospholipid content and cholesterol efflux capacity are reduced in patients with very high HDL cholesterol and coronary disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2015;35:1515–1519. DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.305504.

5. Ko D. T., Alter D. A., Guo H., Koh M., Lau G. et al. High-density lipoprotein cholesterol and cause-specific mortality in individuals without previous cardiovascular conditions: the CANHEART study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;68:2073–2083. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.08.038.

6. Josefs T., Wouters K., Tietge U. J. F., Annema W., Dullaart R. P. F. et al. High-density lipoprotein cholesterol efflux capacity is not associated with atherosclerosis and prevalence of cardiovascular outcome: The CODAM study // *J. Clin. Lipidol.* 2020;14:122–132.e4. DOI: 10.1016/j.jacl.2019.10.012.

7. Asztalos B. F., Schaefer E. J. HDL in atherosclerosis: actor or bystander? // *Atheroscler. Suppl.* 2003;4(1):21–9. DOI: 10.1016/s1567-5688(03)00006-0.

8. Perova N. V. Atheromarkers of high-density lipoproteins. Part I. High-density lipoproteins: Structure, composition, physicochemical and physiological antiatherogenic properties, their mechanisms and markers (a review of literature) // *Profilakticheskaya Meditsina.* 2017;20(3):47–54. (In Russ.). DOI: 10.17116/profmed201720347-54.

9. Tosheska Trajkovska K., Topuzovska S. High-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport: strategies for raising HDL cholesterol // *Anatol. J. Cardiol.* 2017;18(2):149–154. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2017.760.

10. Tanaka N., Irino Y., Shinohara M., Tsuda S., Mori T. et al. Eicosapentaenoic acid-enriched high-density lipoproteins exhibit anti-atherogenic properties // *Circ. J.* 2018;82:596–601. DOI: 10.1253/circj.CJ-17-0294.

11. Talbot C. P. J., Plat J., Ritsch A., Mensink R. P. Determinants of cholesterol efflux capacity in humans // *Prog. Lipid Res.* 2018;69:2132. DOI: 10.1016/j.plipres.2017.12.001.

12. Niisuke K., Kuklennyk Z., Horvath K. V., Gardner M. S., Toth C. A., Asztalos B. F. Composition-function analysis of HDL subpopulations: Influence of lipid composition on particle functionality // *J. Lipid Res.* 2020;61:306–315. DOI: 10.1194/jlr.RA119000258.

13. Saleheen D., Scott R., Javad S., Zhao W., Rodrigues A. et al. Association of HDL cholesterol efflux capacity with incident coronary heart disease events: a prospective case-control study // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:507–513. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00126-6.

14. Gulshan K., Brubaker G., Conger H., Wang S., Zhang R. et al. PI(4,5)P2 is translocated by ABCA1 to the cell sur-

face where it mediates apolipoprotein A1 binding and nascent HDL assembly // *Circ. Res.* 2016;119:827–838.

15. Qian H., Zhao X., Cao P., Lei J., Yan N., Gong X. Structure of the human lipid exporter ABCA1 // *Cell.* 2017;169:1228–1239. DOI: 10.1016/j.cell.2017.05.020.

16. Favari E., Lee M., Calabresi L., Franceschini G., Zimetti F. et al. Depletion of pre-beta-high density lipoprotein by human chymase impairs ATP-binding cassette transporter A1- but not scavenger receptor class B type I-mediated lipid efflux to high density lipoprotein // *J. Biol. Chem.* 2004;279:9930–9936. DOI: 10.1074/jbc.M312476200.

17. Frikke-Schmidt R. Genetic variation in ABCA1 and risk of cardiovascular disease // *Atherosclerosis.* 2011;218:281–282. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.010.

18. Frambach S. J. C. M., de Haas R., Smeitink J. A. M., Rongen G. A., Russel F. G. M., Schirris T. J. J. Brothers in arms: ABCA1- and ABCG1-mediated cholesterol efflux as promising targets in cardiovascular disease treatment // *Pharmacol. Rev.* 2020;72:152–190. DOI: 10.1124/pr.119.017897.

19. Ayaori M., Ikewaki K. Role of ATP-binding cassette transporters A1 and G1 in reverse cholesterol transport and atherosclerosis. 2nd ed. Amsterdam, Elsevier, 2014.

20. Hardy L. M., Frisdal E., le Goff W. Critical role of the human ATP-binding cassette G1 transporter in cardiometabolic diseases // *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18:1892. DOI: 10.3390/ijms18091892.

21. Cedó L., Metso J., Santos D., García-León A., Plana N. et al. LDL receptor regulates the reverse transport of macrophage-derived unesterified cholesterol via concerted action of the HDL-LDL axis: insight from mouse models // *Circ. Res.* 2020;127:778–792. DOI: 10.1161/CIRCRESA-HA.119.316424.

22. Ossoli A., Simonelli S., Vitali C., Franceschini G., Calabresi L. Role of LCAT in atherosclerosis // *J. Atheroscler. Thromb.* 2016;23:119–127. DOI: 10.5551/jat.32854.

23. Calabresi L., Favari E., Moleri E., Adorni M. P., Pedrelli M. et al. Functional LCAT is not required for macrophage cholesterol efflux to human serum // *Atherosclerosis.* 2009;204:141–146. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.08.038.

24. Shen W.-J., Azhar S., Kraemer F. B. SR-B1: a unique multifunctional receptor for cholesterol influx and efflux // *Annu. Rev. Physiol.* 2018;80:95–116. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021317-121550.

25. Jebari-Benslaiman S., Uribe K. B., Benito-Vicente A., Galicia-Garcia U., Larrea-Sebal A. et al. Cholesterol efflux efficiency of reconstituted HDL is affected by nanoparticle lipid composition // *Biomedicines.* 2020;8:373. DOI: 10.3390/biomedicines8100373.

26. Hoekstra M. SR-BI as target in atherosclerosis and cardiovascular disease – A comprehensive appraisal of the cellular functions of SR-BI in physiology and disease // *Atherosclerosis.* 2017;258:153–1. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.01.034.

27. Barter P. J., Caulfield M., Eriksson M., Grundy S. M., Kastelein J. J. P. et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events // *N. Engl. J. Med.* 2007;357:2109–2122. DOI: 10.1056/NEJMoa0706628.

28. REVEAL Collaborative Group, Bowman L., Chen F., Sammons E., Hopewell J. C. et al. Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib through Lipid-modification (REVEAL) – A large-scale, randomized, placebo-controlled trial of the clinical effects of anacetrapib among people with established vascular disease: Trial design, recruitment, and baseline characteristics // *Am Heart J.* 2017;187:182–190. DOI: 10.1016/j.ahj.2017.02.021.

29. Nurmohamed N. S., Ditmarsch M., Kastelein J. J. P. Cholesteryl ester transfer protein inhibitors: from high-density lipoprotein cholesterol to low-density lipoprotein cholesterol

- of lowering agents? // *Cardiovasc Res.* 2022;118(14):2919–2931. DOI: 10.1093/cvr/cvab350.
30. Bashore A. C., Liu M., Key C. C., Boudyguina E., Wang X. et al. Targeted deletion of hepatocyte *Abca1* increases plasma HDL (high-density lipoprotein) reverse cholesterol transport via the LDL (low-density lipoprotein) receptor // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2019;39:1747–1761. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.312382.
31. Tietge U. J. F., Groen A. K. Role the TICE? Advancing the concept of transintestinal cholesterol excretion // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2013;33:1452–1453. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.301562.
32. Shen W.-J., Azhar S., Kraemer F. B. SR-B1: a unique multifunctional receptor for cholesterol influx and efflux // *Annu. Rev. Physiol.* 2018;80:95–116. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021317-121550.
33. Soria-Florido M. T., Schröder H., Grau M., Fitó M., Lassale C. High density lipoprotein functionality and cardiovascular events and mortality: A systematic review and meta-analysis // *Atherosclerosis.* 2020;302:36–42. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.04.015.
34. AIM-HIGH Investigators. The role of niacin in raising high-density lipoprotein cholesterol to reduce cardiovascular events in patients (AIM-HIGH) trial // *Am. Heart J.* 2011;161:538–543. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.12.007.
35. Schwartz G. G., Olsson A. G., Abt M., Ballantyne C. M., Barter P. J. et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome // *N. Engl. J. Med.* 2012;367:2089–2099. DOI: 10.1056/NEJMoa1206797.
36. Lincoff A. M., Nicholls S. J., Riesmeyer J. S., Barter P. J., Brewer H. B. et al. Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease // *N Engl J Med.* 2017;376(20):1933–1942. DOI: 10.1056/NEJMoa1609581.
37. Frikke-Schmidt R., Nordestgaard B. G., Stene M. C. A., Sethi A. A., Remaley A. T. et al. Association of loss-of-function mutations in the *ABCA1* gene with high-density // *JAMA.* 2008;299:2524–2532. DOI: 10.1001/jama.299.21.2524.
38. Ouimet M., Barrett T. J., Fisher E. A. HDL and reverse cholesterol transport // *Circ. Res.* 2019;124:1505–1518. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.312617.
39. Davidson W. S., Heink A., Sexmith H., Melchior J. T., Gordon S. M. et al. The effects of apolipoprotein B depletion on HDL subspecies composition and function // *J Lipid Res.* 2016;57:674–686. DOI: 10.1194/jlr.M066613.
40. Miwa K., Inazu A., Kawashiri M., Nohara A., Higashikata T. et al. Cholesterol efflux from J774 macrophages and Fu5AH hepatoma cells to serum is preserved in CETP-deficient patients // *Clin Chim Acta.* 2009;402:19–24. DOI: 10.1016/j.cca.2008.12.012.
41. Santamarina-Fojo S., Remaley A. T., Neufeld E. B., Brewer H. B. Jr. Regulation and intracellular trafficking of the *ABCA1* transporter // *J Lipid Res.* 2001;42:1339–1345. DOI: 10.1194/jlr.D018051.
42. Sankaranarayanan S., Kellner-Weibel G., de la Llera-Moya M., Phillips M. C., Asztalos B. F. et al. A sensitive assay for *ABCA1*-mediated cholesterol efflux using BODIPY-cholesterol // *J Lipid Res.* 2011;52:2332–2340. DOI: 10.1194/jlr.D018051.
43. Harada A., Toh R., Murakami K., Kiriya M., Yoshikawa K. et al. Cholesterol uptake capacity: a new measure of HDL functionality for coronary risk assessment // *J Appl Lab Med.* 2017;2:186–200. DOI: 10.1373/jalm.2016.022913.

### Информация об авторах

**Смирнова Наталья Николаевна**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-0581-7285, eLibrary SPIN: 4518-0640; **Куприенко Наталья Борисовна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-2054-3419, eLibrary SPIN: 3394-8106; **Уразгильдеева Сорейя Асафовна**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела атеросклероза научно-клинического и образовательного центра «Кардиология», Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3046-372X, eLibrary SPIN: 1322-4940.

### Information about authors

**Smirnova Natalia N.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-0581-7285, eLibrary SPIN: 4518-0640; **Kuprienko Natalia B.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pediatrics, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-2054-3419, eLibrary SPIN: 3394-8106; **Urazgildeeva Soreiia A.**, Dr. of Sci. (Med.), Leading Research Fellow of the Department of Atherosclerosis of the Scientific-Clinical and Educational Center «Cardiology», St Petersburg University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-3046-372X, eLibrary SPIN: 1322-4940.



© Коллектив авторов, 2023  
УДК 616-006.446.8-036.11-036.8 : 575.174.2  
DOI: 10.24884/1607-4181-2022-30-2-77-87

М. Л. Никонорова\*, Л. К. Кац

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

## АССОЦИАЦИЯ МУТАЦИИ В ГЕНЕ *RUNX1* С ИСХОДОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ ОСТРОМ МИЕЛОИДНОМ ЛЕЙКОЗЕ (МЕТА-АНАЛИЗ)

Поступила в редакцию 19.07.2023 г.; принята к печати 13.09.2023 г.

### Резюме

В статье обобщены данные систематического обзора научных публикаций по острому миелоидному лейкозу за последние 10 лет.

**Цель.** Провести мета-анализ данных, опубликованных в открытой печати, для исследования характера ассоциации мутаций в гене *RUNX1* с исходом острого миелоидного лейкоза.

**Методы и материалы.** Поиск публикаций проведен на библиотечных платформах eLibrary.ru, Google Академия, PubMed, Web of Science согласно критериям PRISMA 2020. Отбор исследований проводился с помощью онлайн-программы Rayuan. Мета-анализ выполнялся на основе прикладного пакета RStudio. Основные характеристики в исследованиях отражались общей выживаемостью, выживаемостью без заболеваний, отношением рисков и оценивались стандартизированным размером эффекта. Величина эффекта основывалась на разнице между показателями наблюдаемых пациентов и пациентов с мутациями в гене *RUNX1*. Фильтрация выбросов проводилась на основе объединенного доверительного интервала. Предвзятость публикаций оценивалась визуально и количественно.

**Результаты.** При поиске выявлено 579 публикаций, 10 включены в мета-анализ, общая выборка составила 2733 пациентов. Результаты статистических тестов по Q-критерию Кохрена ( $p$ -значение  $< 0,0001$ ) и критерию Хитгенса – Томпсона (92 %) говорят о высокой гетерогенности включенных публикаций. Дисперсия гетерогенности вместе с 95 %ДИ (0,177; 1,528) подтверждает неоднородность результатов исследований. Объединенный 95 %ДИ ( $- 0,47$ ; 2,90) не позволяет утверждать, что мутации в гене *RUNX1* всегда приводят к неблагоприятному прогнозу. Регрессионный тест Эггера ( $p$ -значение  $> 0,098$ ) показал отсутствие предвзятости публикаций.

**Выводы.** Результаты исследования выявили статистическую связь влияния мутаций гена *RUNX1* на исход заболевания.

**Ключевые слова:** мета-анализ, острый миелоидный лейкоз, мутации *RUNX1*, прогноз

**Для цитирования:** Никонорова М. Л., Кац Л. К. Ассоциация мутации в гене *RUNX1* с исходом заболевания при остром миелоидном лейкозе (мета-анализ). *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2023;30(2):77–87. DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-2-77-87.

\* Автор для связи: Маргарита Леонидовна Никонорова, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: nikonorovaml@pspbgmu.ru.

Margarita L. Nikonorova\*, Leonid K. Kats

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

## ASSOCIATION OF A MUTATION IN THE *RUNX1* GENE WITH THE OUTCOME OF THE DISEASE IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA (META-ANALYSIS)

Received 19.07.2023; accepted 13.09.2023

### Summary

The article summarizes the data of a systematic review of scientific publications on acute myeloid leukemia over the past 10 years.

The **objective** was to conduct a meta-analysis of the data published in the open press to investigate the nature of the association of mutations in the *RUNX1* gene with the outcome of acute myeloid leukemia.

**Methods and materials.** The search for publications was carried on library platforms eLibrary.ru, Google Academy, PubMed, Web of Science according to the criteria PRISMA 2020. The selection of studies was carried out using the Rayyan online program. The meta-analysis was performed on the basis of the RStudio application package. The main characteristics in the studies were reflected in overall survival, relapse-free survival, hazard ratio and were assessed by a standardized effect size. The magnitude of the effect was based on the difference between the observed patients and patients with mutations in the *RUNX1* gene. The outliers filtering based on the combines confidence interval. The bias of publications was assessed visually and quantitatively.

**Results.** The search identified 579 publications, 10 were included in the meta-analysis, the total sample was 2733 patients. The results of statistical tests on the Cochran Q-test ( $p$ -value  $< 0.0001$ ) and the Higgens – Thompson test (92 %) indicate a high heterogeneity of the included publications. The variance of heterogeneity together with the 95 % CI (0.177; 1.528) indicates the heterogeneity of the research results. The combined 95 % CI (0.47; 2.90) does not suggest that mutations in the *RUNX1* gene always lead to a poor prognosis. Egger's regression test ( $p$ -value  $> 0.098$ ) showed no publication bias.

**Conclusion.** The results of the study revealed a statistical relationships between the influence of mutations in the *RUNX1* gene and the outcome of the disease.

**Keywords:** meta-analysis, acute myeloid leukemia, *RUNX1* mutations, prognosis

**For citation:** Nikonorova M. L., Kats L. K. Association of a mutation in the *RUNX1* gene with the outcome of the disease in acute myeloid leukemia (meta-analysis). The Scientific Notes of Pavlov University. 2023;30(2):77 – 87. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-2-77-87.

\* **Corresponding author:** Margarita L. Nikonorova, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: nikonorovaml@1spbpgmu.ru.

## ВВЕДЕНИЕ

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) возникает в результате накопления аномальных бластов в костном мозге. Эти клетки препятствуют нормальному кроветворению, могут проникать в периферическую кровь, в спинномозговую жидкость и легкие. ОМЛ может иметь разные механизмы развития и возникать в результате накопления мутаций. ОМЛ чаще всего диагностируется среди людей в возрасте 65 – 74 лет. Заболеваемость ОМЛ в среднем составляет 3 – 5 человека на 100 тыс. населения в год. Средний возраст на момент постановки диагноза – 68 лет, уровень общей 5-летней выживаемости – 26,6 %. Процент 5-летней общей выживаемости (overall survival, далее используем сокращение – OS) выше у мужчин (26,8 %), чем у женщин. Авторы Z. Tuo et al. (2002) в своей статье [1] показали, что среди 200 пациентов с ОМЛ у 19 пациентов наблюдались мутации в гене *RUNX1*, что составляет 9,5 %, то есть самую высокую частоту среди всех пациентов с онкологическими заболеваниями.

Ген *RUNX1* характеризуется относительно редкой мутационной изменчивостью. Авторы J. Yu. et al. (2020) [2] считают, что 10 – 15 % случаев ОМЛ связаны именно с мутациями в гене *RUNX1*. Такие мутации могут привести к патологическим последствиям и иметь прогностическую значимость. Для лечения ОМЛ прогностическая оценка имеет решающее значение, поскольку терапия может быть скорректирована на основе точной оценки результата. Частота мутации в гене *RUNX1* относительно низкая (от 5 % до 16 %), что затрудняет определение ее реального влияния на клинический исход. Объединенные коэффициенты риска в положительном случае нахождения мутаций в гене *RUNX1* [3] составили: для OS – 1,55 при 95 % доверительном интервале (далее 95 % ДИ) равном (1,11; 2,15) и  $p$ -значении = 0,010, для выживаемости без заболеваний (relapse-free survival – RFS) 1,76 при 95 % ДИ: (1,24; 2,52) и  $p$ -значении = 0,002. В преды-

дущих исследованиях было обнаружено, что мутации в гене *RUNX1* связаны с неблагоприятным прогнозом исхода заболевания. Эти результаты подтверждают предположение о том, что *RUNX1* играет важную роль в изменении клинического исхода пациентов с ОМЛ. Авторами J. L. Tang et al. (2018) [4] были выявлены 63 вида мутаций в гене *RUNX1*, которые тесно ассоциированы с мужским полом и пожилым возрастом пациентов. В исследовании P. A. Greif et al. (2012) [5] пациенты с ОМЛ и с мутациями в гене *RUNX1* имели относительно низкую частоту полной ремиссии (30 % против 73 % при  $p$ -значении = 0,010), сравнительно короткую RFS (3-летняя RFS – 0 % против 30,4 %;  $p$ -значение = 0,002) и OS (3-летняя OS 0 % против 34,4 %;  $p$ -значение  $< 0,001$ ). Однако в исследовании авторов V. I. Gaidzik et al. (2011) [6] не было обнаружено значительного влияния мутаций на OS ( $p$ -значение = 0,051), хотя для RFS мутации оказывали влияние,  $p$ -значение = 0,022 ( $p$ -значение  $< 0,050$ ).

Учитывая важное прогностическое значение молекулярных событий при ОМЛ, Европейское сообщество (The European Leadership Network – ELN) в 2017 г. пересмотрело классификацию ОМЛ, добавив мутации в гене *RUNX1* к ранее идентифицированным категориям молекулярного риска [7]. В классификацию ВОЗ (Всемирная организация здравоохранения) в 2016 г. была добавлена категория «ОМЛ с генетическими мутациями» (AML with gene mutations), включающая такой вариант заболевания, как ОМЛ с мутацией *RUNX1* (предварительная категория). Включение данной мутации в классификацию ВОЗ обусловлено ее частым выявлением у больных с ОМЛ и доказанной прогностической значимостью неблагоприятного прогноза [8].

**Цель** исследования – провести мета-анализ данных, опубликованных в открытой печати, для исследования характера ассоциации мутаций в гене *RUNX1* с исходом острого миелоидного

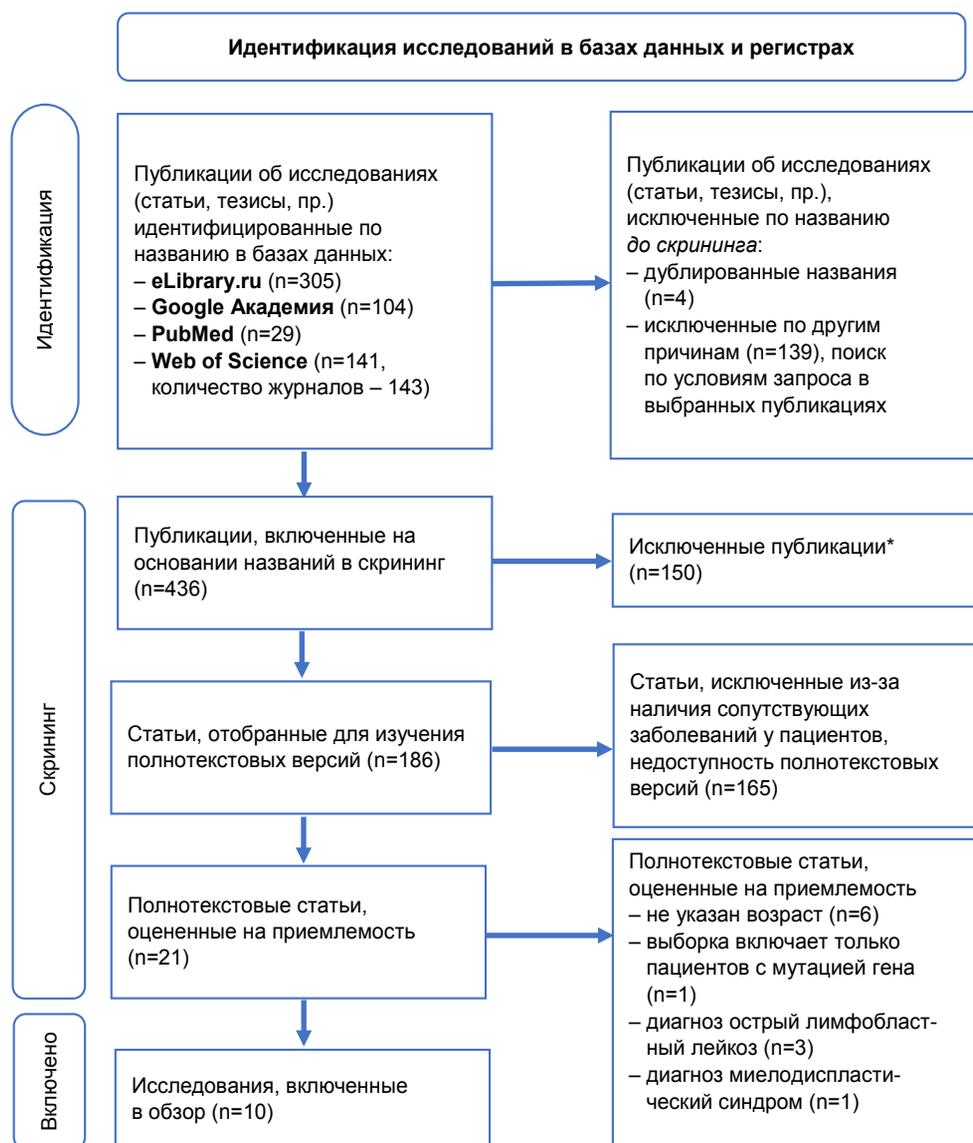


Рис. 1. Поточковая диаграмма PRISMA

Fig. 1. PRISMA flow diagram template

лейкоза. Оценить эффективность прогноза выживаемости пациентов на основе обобщенных данных систематического обзора.

## МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

В 2020 г. были обновлены требования к проведению систематического обзора и представлению его результатов. Подробное описание обновленной методологии систематического обзора представлено в протоколе PRISMA 2020 (PRISMA – The Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses). Данное руководство определяет алгоритм создания систематического обзора в соответствии с чек-листом, который содержит 27 контрольных пунктов с подробным описанием и примерами учета как при создании обзора, так и при проведении его качественной оценки [9].

Систематический обзор результатов исследований был проведен согласно критериям PRISMA

2020 [10, 11] на библиотечных платформах и в базах данных eLibrary.ru (n = 305), Google Академия (n = 104), PubMed (n = 29), Web of Science (n = 141, количество журналов – 143). Условия поиска публикаций: поисковый запрос: *RUNX1*, мутации и *RUNX1*, ОМЛ и *RUNX1*, *RUNX1* и выживаемость, mutations, AML. Глубина поиска составила 10 лет (2013 – 2023 гг.). Полученные результаты сведены в адаптированную потоковую диаграмму (рис. 1).

Общее количество проанализированных литературных источников составило 579, из них 270 зарубежных и 309 отечественных публикаций. Для детального полнотекстового ознакомления был отобран 21 источник. Дальнейший анализ проводился в четком соответствии с критериями включения работ в мета-анализ: диагноз вовлеченных пациентов ОМЛ, наличие мутаций в гене *RUNX1*. На возраст пациентов не накладывались ограничения, по возможности выявлялась общая выживаемость.

Основные характеристики исследований  
Main characteristics of the studies

№ пп	Авторы	Год	Место проведения	N пациентов/ мутаций	Возраст пациентов			Показатель выживаемости							
					диапазон	медиана	среднее	мутации			без мутаций		p-значение	Лег	
							OS	HR	RFS	XI2	OS				
1	Е. В. Белоцерковская и др. [12]	2021	Россия	56/6	18–76	46		0,303				0,457		0,0004	5
2	А. И. Кашлакова и др. [8]	2020	Россия	90/52 76 пациент 14 пациент	<60 >60			0,200						0,004	3
3	К. Н. Metzeler et al. [13]	2016	Германия	664/100	18–60	57			2,22					0,001	
4	N. Jahn et al. [14]	2022	Германия	475/53	60–86				1,42					0,06	
5	T. Herold et al. [15]	2014	Германия	16/3	18–60	47,9			1,32					0,14	
6	K. Sakamoto et al. [16]	2019	Япония	100/21	43–80			0,700		0,87				0,020	
7	Z. Cheng et al. [17]	2018	США	46/11	5–13		9,1±4,0	0,917			0,695			<0,05	3
8	J. Yu et al. [18]	2020	Китай	183/27 152/17 31/8	16–87 16–59 60–87	46						3,779	1,049 (EFS)	0,31	
9	S. Venugopal et al. [19]	2020	США	907/137	21–92	68		0,556 0,640				0,33		0,12	2
10	J. Liu et al. [20]	2022	Китай	35/10	18–71				1,48					0,44	

Критерии исключения работ: тезисы не соответствуют основной цели данного обзора, исследования на животных. Критерии исключения публикаций (отмечено символом \*): клинические рекомендации, отсутствует четкое распределение данных, статистическая обработка данных в исследовании не соответствует критериям включения в мета-анализ, материалы конференций и конгрессов, мутации в других генах. Отбор текстов материалов и отслеживание дублирующихся публикаций проводилось с помощью онлайн программы Rayyan.

В систематическом обзоре используются научные подходы, ограничивающие возможность ошибок при отборе, критической оценке и обобщении всех исследований по определенной клинической проблеме. Мета-анализ — разновидность систематического обзора, в котором применяются статистические методы: объединяются данные, полученные в отдельных исследованиях, вычисляется общий количественный результат, приравняемый к результату единого исследования.

Проведенный мета-анализ основан на клинических наблюдательных (обсервационных) исследованиях. Для получения данных использовалась обобщенная информация. Мета-анализ выполнялся на основе прикладного пакета RStudio 2022.07.00 + 548 с открытым исходным кодом.

Исследования, выбранные для дальнейшего анализа ( $n = 10$ ), охватывают 2733 пациента. Основные характеристики исследований, включенных в мета-анализ, представлены в таблице. В таблице отражены показатели OS и RFS или OS и выживаемость без событий (event-free survival — EFS), в некоторых публикациях оценивалось отношение рисков (hazard ratio — HR). Следует отметить, что в более широком смысле HR эквивалентно шансу того, что у пациентов с мутацией в гене *RUNX1* событие наступит раньше, чем у пациентов, не имеющих мутаций в этом гене. Вероятность того, что событие наступит раньше, можно рассчитать из показателя HR по формуле:  $p = HR / (1 + HR)$ . Таким образом, при  $HR = 2,22$  пациенты, имеющие мутации в гене *RUNX1*, имеют более высокие шансы (на 69 %) раннего наступления неблагоприятного исхода.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Особенностью всех исследований, представленных в данном мета-анализе, является определенный методический подход, в соответствии с которым оцениваются статистические различия между наблюдаемыми пациентами и пациентами, имеющими мутации в гене *RUNX1*. Для описания и оценки наблюдаемого эффекта, влияния наличия мутаций на исход заболевания пациентов, построены статистические модели с фиксированными и случайными эффектами. Полученное значение 95 % ДИ (0,724; 0,947) стандартизированного размера эффекта (Standardized Mean Difference —

$SMD = 0,835$ ) для модели с фиксированными эффектами пересекается с 95 % ДИ (0,745; 1,687) модели со случайными эффектами ( $SMD = 1,216$ ). В обеих моделях 95 % ДИ  $SMD$  не включают неинформативное значение, равное «0», следовательно, являются статистически значимыми на уровне доверия 95 %.  $SMD$  положительно ( $>0$ ), то есть в построенных моделях экспериментальная группа (с мутациями в гене *RUNX1*) имеет более высокую разницу средних значений, чем контрольная группа (без мутаций в гене *RUNX1*). В соответствии с вербальными шкалами интерпретации стандартизированного размера эффекта по Коуэну [21],  $SMD$  для модели со случайным эффектом имеет большое значение, разница между группами очень очевидна. Для модели с фиксированным эффектом  $SMD$  — среднее, но даже небольшое и клинически незначительное различие между группами может быть статистически значимым.

В мета-анализе важное значение имеет статистическая гетерогенность результатов включенных публикаций [22]. Оценка будет информативна как в случае отсутствия существенной гетерогенности, так и при высокой степени гетерогенности. Гетерогенность позволяет выяснить, какая доля ожидаемой общей вариации результатов исследований является истинной, не зависящей от случайной ошибки. В мета-анализе гетерогенность обычно оценивается с помощью Q-теста Кокрена ( $Q = 118,93$ ), который позволяет отличить ошибку выборки исследований от фактической неоднородности между исследованиями, и непосредственно основанной на нем  $I^2$ -статистики.  $I^2$  — критерий ( $I^2 = 92,4$  % (95 % ДИ: (88,2 %; 92,5 %) — статистика Хиггинса и Томпсона, указывает % гетерогенности, обусловленный ошибкой, не связанной с размером выборки. В данном случае получена высокая гетерогенность, следовательно, для дальнейшего анализа подходит модель со случайными эффектами. Выбранная модель предполагает, что существует не только один истинный размер эффекта, но и распределение истинных размеров эффекта, что дает возможность оценить среднее распределение истинных эффектов. Для истинного взвешенного эффекта (взвешенного по вероятностям возможных значений) рассчитываются дисперсия гетерогенности, которая равна  $\tau^2 = 0,475$ ; 95 % ДИ: (0,177; 1,528), и стандартное отклонение гетерогенности  $\tau = 0,682$ ; 95 % ДИ: (0,420; 1,236). Поскольку 95 % ДИ для  $\tau^2$  не содержит нуля, то можно отметить, что существует некая неоднородность между исследованиями и вариабельность неоднородности отображается стандартным отклонением  $\tau$ . Наблюдаемый эффект каждого исследования отличается от истинного эффекта на величину ошибки. Вес каждого включенного в мета-анализ исследования прямо пропорционален количеству пациентов в исследовании и обратно пропорционален квадрату стандартного отклонения ( $\sigma$ ) наблюдаемого

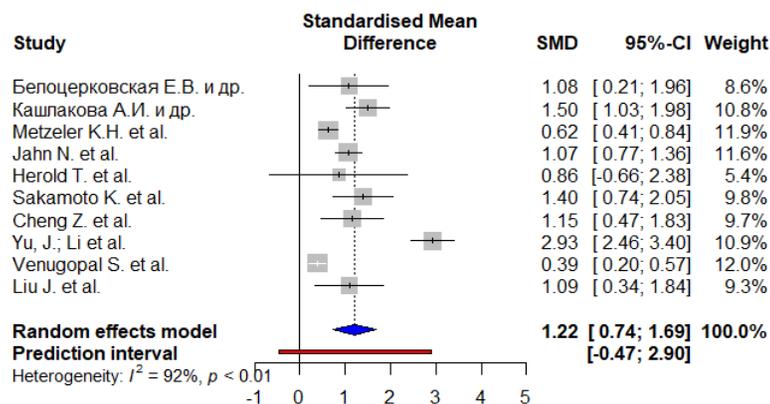


Рис. 2. Форест – диаграмма включенных исследований  
 Fig. 2. Forest Plot of the included studies

эффекта в исследовании. Полученное  $p$ -значение  $< 0,0001$  для  $Q$ -теста Кохрена подтверждает, что гетерогенность является высоко значимой. Можно предположить, что часть различий обусловлена разнородностью между исследованиями, связанной с конкретными характеристиками дизайна исследований.

Построенный Forest Plot (форест – диаграмма) содержит данные о размерах эффекта каждой статьи, включенной в мета-анализ (рис. 2). Вертикальная опорная линия отображает нулевой эффект. Серым квадратом обозначается размер веса исследования при формировании результатов, а горизонтальной линией – 95 % ДИ. Синий ромб показывает суммарное значение эффекта. Можно отметить, что практически все ДИ находятся на положительной стороне от нуля и отражают статистически значимый положительный эффект. ДИ, включающий ноль, показывает эффект, который не является статистически значимым на уровне доверия 95 %. Красным цветом выделен интервал прогнозирования. Точечными оценками и их 95 % ДИ показаны полученные оценки размеров эффекта в исследованиях. Величина совокупного эффекта вместе с ДИ, рассчитанная в мета-анализе, позволяет сделать вывод о влиянии выборок. Степень неоднородности исследований и объединенные данные считаются убедительными: в 92 % случаев мутации в гене *RUNX1* приводят к изменению состояния пациента, но это ничего не говорит о диапазоне распространенности. 95 % ДИ «накладываются» друг на друга ( $p$ -значение  $< 0,01$ ), следовательно, имеются статистически достоверные различия размеров эффектов. Гетерогенность визуально оценивается по степени взаимного перекрытия доверительных интервалов всех включенных исследований (рис. 2). Пороговые значения низкой, умеренной и высокой гетерогенности исследований эмпирически установлены на уровнях 25 %, 50 % и 75 % соответственно.

На рис. 2 видим 95 % ДИ, включающий значение «0» (95 % ПИ:  $(-0,66; 2,38)$ ), можно отметить, что результат Т. Herold et al. (2014) [15] является статисти-

чески незначимым, нет выраженной разницы между благоприятным и неблагоприятным прогнозом для пациентов с мутацией *RUNX1*. Различия, наблюдаемые в исследованиях остальных авторов, не содержат нулевое значение в 95 % ДИ. Такие различия являются статистически значимыми и говорят о присутствии эффекта (вертикальная линия – отношение шансов OR = 1, ES = 0) на уровне значимости  $\alpha = 0,05$ . Авторы в своих статьях показали влияние мутации *RUNX1* на неблагоприятный прогноз по OS пациентов.

Вычисленный интервал прогнозирования (95 % ПИ:  $-0,47; 2,90$ ) включает значение «0», поэтому с большой вероятностью возможно получить различные эффекты при последующих исследованиях. ДИ довольно широк, поэтому возможны очень высокие эффекты.

Для фильтрации выбросов можно использовать объединенный ДИ (95 % ДИ: 0,74; 1,69). Построим гистограмму, отражающую ширину ДИ SMD каждого автора по оси Y (0Y) и нижнюю границу интервала прогнозирования по оси X (0X). Если исследование имеет низкую стандартную ошибку и отклоняется от объединенного ДИ, то присутствует большая вероятность того, что исследование может быть классифицировано как выброс. На рис. 3 отличающиеся исследования отмечены цветом на гистограмме, было обнаружено 2 выброса. В объединенный ДИ не попадают авторы J. Yu et al. (2020) [18] и S. Venugopal et al. (2022) [19]. Важно отметить, что потенциальные отмеченные выбросы распределены довольно равномерно. Таким образом, нет четких свидетельств о предвзятости публикаций. Вертикальная линия на графике обозначает суммарное значение эффекта.

Предвзятость публикации существует, когда на вероятность публикации исследования влияют его результаты [23]. Эффекты исследований проверяются с помощью воронкообразной диаграммы (Funnel Plot), которая показывает рассеяние наблюдаемых размеров эффекта исследований по 0X в сравнении с показателем их стандартной ошибки по 0Y. Обычно 0Y на таких графиках инвертирована и «более высокие» значения по 0Y представляют

более низкие стандартные ошибки. Когда предвзятости публикации нет, точечные значения на графике должны образовывать примерно симметричную перевернутую воронку. Исследования в верхней части графика (с низкими стандартными ошибками) должны располагаться близко друг к другу и недалеко от линии размера объединенного эффекта. В нижней части графика с увеличением стандартных ошибок воронка «раскрывается», и ожидается, что размеры эффекта будут сильнее разбегаться влево и вправо от объединенного эффекта.

В случае предвзятости публикаций воронкообразная диаграмма будет асимметричной. Представленная на рис. 4 диаграмма указывает на присутствие асимметрии в распределении размеров эффекта, числами обозначены порядковые номера публикаций из таблицы. Исследования авторов К. Н. Metzeler et al. (2015) [13], J. Yu et al. (2020) [18] и S. Venugopal et al. (2022) [19] выходят за рамки воронкообразной формы. Причины выбросов J. Yu et al. и S. Venugopal et al. были рассмотрены выше. Можно отметить, что воронкообразная диаграмма визуально отображает отсутствие очевидной предвзятости публикаций среди исследований.

Выводы из таких диаграмм всегда несколько субъективны, поэтому проводится количественная оценка наличия асимметрии с помощью регрессионного теста Эггера [24], основанного на линейной регрессионной модели. Результат теста Эггера  $3,552 > 0$  ( $t = 1,87$ ) указывает на асимметрию воронкообразной диаграммы. Таким образом, выводы о включении в мета-анализ исследований, проведенных на небольшой выборке, принимаются во внимание. Отсутствие предвзятости публикаций и отсутствие систематической ошибки публикаций подтверждает  $p$ -значение = 0,098 ( $> 0,05$ ).

На рис. 5 представлена диаграмма, отображающая статистическую значимость отобранных исследований по общей выживаемости. По 0X отображаются  $p$ -значения для каждого исследования ( $p$ -value). По 0Y отображаются порядковые номера исследований (index). Вертикальными линиями показаны  $p$ -значение = 0,05 и  $p$ -значение = 0,001.

По результатам  $p$ -значений следует отметить, что статистически значимые результаты выживаемости ( $p$ -значение  $< 0,05$ ) получены авторами Е. В. Белоцерковской и др. (2021) [12], А. И. Кашлакова и др. (2020) [8], К. Sakamoto et al. (2019) [16], К. Н. Metzeler et al. (2016) [13] для пациентов моложе 60 лет. Остальные результаты исследований являются статистически незначимыми, то есть не наблюдается видимое различие между пациентами, имеющими мутации, и пациентами без мутаций в гене *RUNX1*.

Следует отметить, что статистически незначимые результаты имеют свои особенности. Например, в исследовании J. Yu et al. были проанализированы данные молодых и пожилых людей с ОМЛ. Подтверждено, что частота мутаций молекулярных генов при постановке диагноза была значительно выше у пожи-

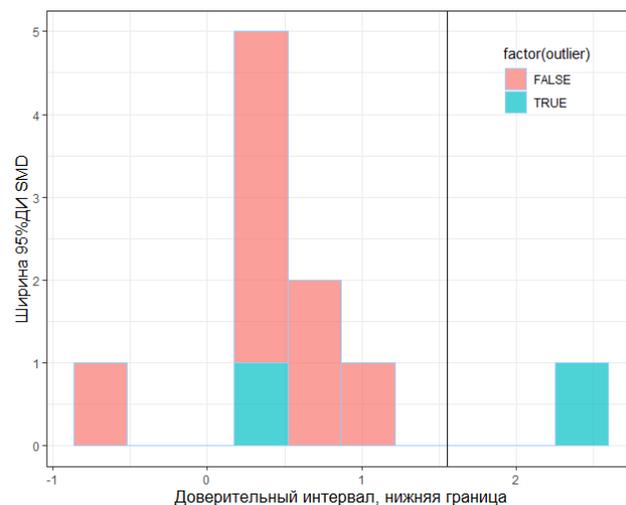


Рис. 3. Гистограмма фильтрации исследований, не попадающих в объединенный ДИ

Fig. 3. Histogram of filtration of studies that don't fall within the combined CI

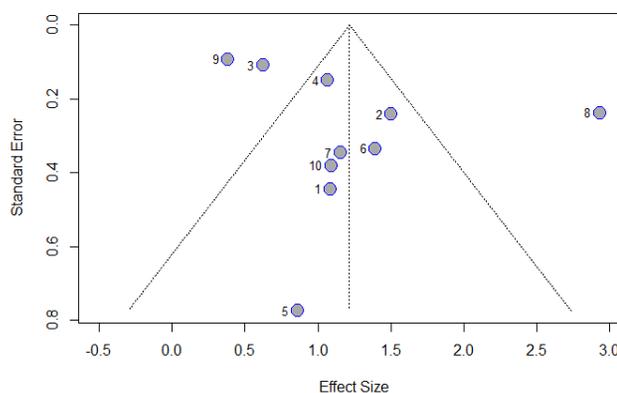


Рис. 4. Воронкообразная диаграмма наблюдаемых размеров эффекта исследований

Fig. 4. Funnel plot SMD of included studies

лых пациентов, чем у молодых ( $p$ -значение = 0,034), но не было выявлено статистической значимости ( $p$ -значение = 0,61) в достижении большей выживаемости молодых пациентов по сравнению с пожилыми. В исследовании J. Liu et al. пациенты wt*RUNX1* имели выживаемость 0 % и это характеризует несовершенство клинической программы. N. Jahn et al. (2022) учитывали мутации *RUNX1* совместно с мутациями *FLT3* [14]. Z. Cheng et al. (2018) отметили, что слабо дифференцированный ОМЛ может иметь отчетливый мутационный паттерн и в проведенном исследовании было обнаружено, что *FLT3-ITD*, *NPM1*, *DNMT3A*, *IDH1*, *IDH2*, *RUNX1* и *TET2* были мутированы более чем у 10 % всех пациентов с *FLT3-ITD* [17]. Результаты исследования S. Venugopal et al. (2022) могут быть связаны с выявленной взаимосвязью между статусом мутаций *RUNX1* и лечением ( $p$ -значение = 0,003), как показал проведенный многомерный анализ, но наличие мутаций может не оказывать влияния на клинические исходы ( $p$ -значение = 0,12) [19]. У А. И. Кашлаковой и др. (2020) [8] более 50 % пациентов имели мутацию в гене *RUNX1*,

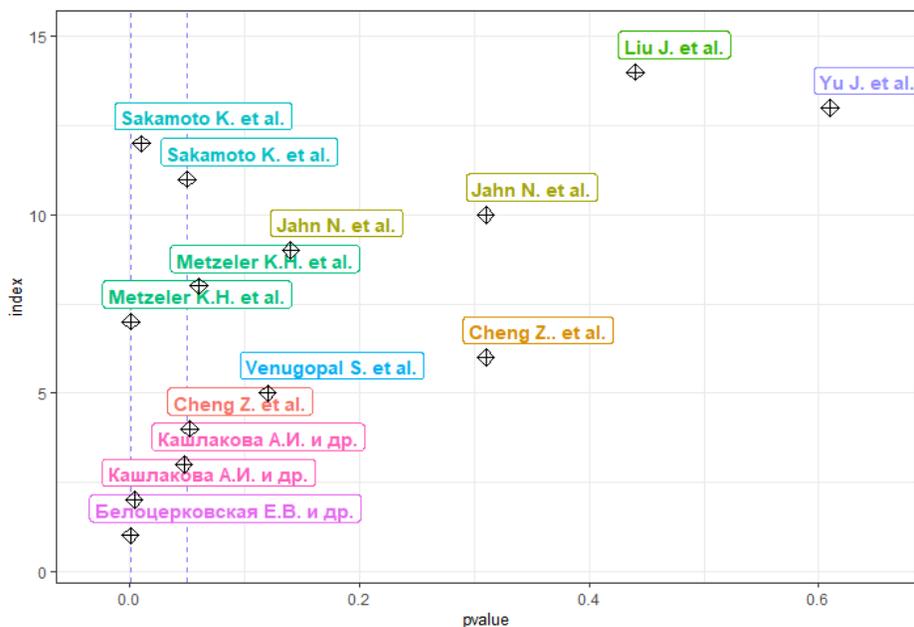


Рис. 5. Диаграмма статистической значимости исследований по OS  
 Fig. 5. Diagram of the statistical significance of studies on OS

что может быть объяснено либо селекцией пациентов, либо включением не только missense мутаций, но и мутаций неизвестного значения. Низкая статистическая значимость, полученная коллективом авторов с А. И. Кашлаковой (2020) [8], может быть связана с тем, что всего 7 пациентов старше 60 лет имели мутацию в *RUNX1*. К. Н. Metzeler et al. (2016) [13] определили, что статус мутации *RUNX1* связан с возрастной группой (р-значение = 0,015). Авторы выявили ассоциацию *SRSF2* с *RUNX1* и *IDH2* связанную с ОМЛ, а также отметили более продолжительную OS у пациентов старше 60 лет.

Представленные результаты систематического обзора из 579 источников и мета-анализа 10 отобранных публикаций показали, что мутации гена *RUNX1* оказывали влияние на исходы при OS и RFS. Обобщенный интервал прогнозирования свидетельствует о том, что в последующих исследованиях могут быть получены различные эффекты, в том числе нельзя исключать отсутствие неблагоприятного прогноза. Высоко значимые результаты представлены коллективами авторов А. И. Кашлаковой [8] и К. Н. Metzeler [13]. В статье А. И. Кашлаковой и др. оценивалась частота мутаций в 14 генах, имеющих прогностическую значимость при ОМЛ. Мутации гена *DNMT3* были выявлены у 20 % больных, мутации гена *TP53* — у 9 % больных, *RUNX1* — у 8 %, *IDH1/IDH2* — у 21 %. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения мутационного профиля ОМЛ с большим объемом выборки. К. Н. Metzeler et al. идентифицировали в общей сложности 2395 мутаций в 59 различных генах. Пациенты в возрасте старше 60 лет, составляющие 43 % всей когорты, чаще имели мутации в *RUNX1*, *TET2*, *IDH2*, *SRSF2*, *TP53*, *BCOR* и *SF3B1*, реже имели мутации в

*WT1* по сравнению с теми, кто моложе 60 лет. Был определен набор из 8 генетических изменений, которые в совокупности встречаются у большинства пациентов (больше 75 %) с ОМЛ. Обнаружено, что мутации *NPM1* в отсутствие *FLT3-ITD* и биаллельные мутации *CEBPA* связаны с благоприятной OS, а у пациентов с мутациями *TP53* имели более короткую OS независимо от возраста. Мутации *DNMT3A* и *RUNX1* были связаны с более короткой OS только у пациентов моложе 60 лет [13]. К. Sakamoto et al. (2019) [16] провели ретроспективный анализ 100 *RUNX1* положительных детей с ОМЛ. Выявлен фактор риска экзон *KITHR* = 4,27 (1,06 – 17,1), р-значение <0,05.

В исследовании Т. Herold et al. (2014) [15] метод оценки выживаемости с помощью построения кривой Каплана – Мейера не может быть применен ввиду недостаточного объема выборки данных, полученных менее чем от 30 пациентов.

Выпадение отдельных исследований из общих результатов на воронкообразной диаграмме можно объединить по следующим критериям: 1) показано положительное влияние терапии на общий исход заболевания, при этом наличие мутаций не может считаться неблагоприятным фактором риска; 2) предоставлена информация о паттернах генных мутаций, во всех исследованиях можно выделить сопутствующие мутации, такие как *TET2* и *ASXL1*; 3) возрастной диапазон составлял от 16 до 92 лет; 4) исследования проводились с разделением на возрастные группы (молодые пациенты, возраст <60 лет, и пожилые пациенты, возраст >60 лет). С возрастом частота мутаций возрастает, но статистическая значимость не была достигнута (р-значение = 0,216). С большой вероятностью пожилые пациенты были носителями изменений

в гене *RUNX1*; 4) отношение  $mRUNX1 / RUNX1$  для исследований К. Н. Metzeler et al. (2016) [13], J. Yu (2020) et al. [18], S. Venugopal et al. (2022) [19] составила 0,15; 0,14 и 0,15 соответственно.

Аналогичный настоящему исследованию мета-анализ был проведен в 2018 г. в Тегеранском университете медицинских наук. Авторы M. Jalili et al. (2018) [3] изучали прогностическую ценность мутаций гена *RUNX1* для пациентов с ОМЛ по работам, опубликованным до февраля 2017 г. Поиск велся по базам Medline, PubMed, EMBASE, CENTRA и Scopus. В систематический обзор были включены 4 публикации, сообщающие о прогностической ценности мутаций в гене *RUNX1* у пациентов с ОМЛ. Полученные исследователями результаты подтвердили клиническое значение изучаемых мутаций в развитии и прогрессировании случаев ОМЛ. Объединенные коэффициенты риска для OS и RFS составили 1,55 (95 % ДИ: (1,11; 2,15),  $p$  – значение = 0,01) и 1,76 (95 % ДИ: (1,24; 2,52);  $p$  – значение = 0,002) соответственно для пациентов, имеющих мутации в гене *RUNX1*.

Проведенный авторами мета-анализ позволил подтвердить прогностическую значимость мутаций, поскольку выявил статистическую ассоциацию между прогностическим влиянием мутаций в гене *RUNX1* и общей выживаемостью (OS) у пациентов с ОМЛ. Результаты мета-анализа показали, что:

1) мутации в гене *RUNX1* точно определены и все включенные исследования являются исследованиями влияния мутаций на выживаемость пациентов;

2) показатели размера эффекта в исследованиях сопоставимы;

3) обобщение результатов влияния мутаций из отобранных исследований возможно;

4) все исследования являются методологически обоснованными, измерения в исследованиях были достоверны и надежны, данные собраны из вероятностной выборки определенной совокупности.

Статистический анализ позволяет оценить выживаемость больших групп пациентов, но не позволяет предсказать прогноз течения заболевания и точную продолжительность жизни пациента. Статистические данные дают врачам полезную информацию для выбора наиболее подходящего метода лечения, но являются лишь одним из факторов, которые необходимо учитывать при разработке плана лечения. На основании выявления мутаций в гене *RUNX1* может быть разработан потенциально лучший терапевтический план для лечения ОМЛ. Мутации ассоциированы с фактором выживаемости в когортных исследованиях, однако их выявление не имеет в настоящее время прогностической значимости для отдельного больного. Исследователи [12, 15, 17, 18, 20] подтверждают, что для решающего заключения необходимо исследовать относительно большие когорты пациентов.

## Благодарности

Авторы выражают признательность научному руководителю *Артему Валерьевичу Тишкову*, канд. физ.-мат. наук, зав. кафедрой физики, математики и информатики за значимые замечания и советы при проведении исследования и оформлении статьи. Авторы выражают признательность *Ильдару Мунеровичу Бархатову*, ведущему научному сотруднику отдела клинической онкологии, заведующему лабораторией трансплантологии и молекулярной гематологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой за сотрудничество, значимые замечания и советы при подготовке результатов научного исследования к публикации.

## Acknowledgements

The authors would like to express their gratitude to the scientific supervisor *Artem V. Tishkov*, Ph. D. of Physico-mathematical Sciences, Docent, Head of the Department of Physics, Mathematics and Informatics for significant comments and advices in conducting research and formatting the article. The authors would like to express their gratitude to *Ildar M. Barkhatov*, leading research fellow of the Department of Clinical Oncology, Head of the Laboratory of Transplantation and Molecular Hematology of the R. M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation for cooperation, significant comments and advice in preparing the results of scientific research for publication.

## 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. Tuo Z., Zhang Y., Wang X., Dai S., Liu K. et al. *RUNX1* is a promising prognostic biomarker and related to immune infiltrates of cancer-associated fibroblasts in human cancers // *BioMed Central Cancer*. – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 523. DOI:10.1186/s12885-022-09632-y.
2. Yu J., Li Y., Zhang D., Jiang D., Wan D., Jiang Z. Clinical implications of recurrent gene mutations in acute myeloid leukemia // *Experimental Hematology & Oncology*. – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. 4. DOI: 10.1186/s40164-020-00161-7.
3. Jalili M., Yaghmaie M., Ahmadvand M., Alimoghaddam K., Mousavi S. A. et al. Prognostic value of *RUNX1* mutations in AML: a meta-analysis // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. – 2018. – Vol. 19, № 2. – P. 325–329. DOI: 10.22034/APJCP.2018.19.2.325.
4. Tang J. L., Hou H. A., Chen C. Y., Liu C. Y., Chou W. C. et al. *AML1/RUNX1* mutations in 470 adult patients with de novo

acute myeloid leukemia: prognostic implication and interaction with other gene alterations // *Blood*. 2009;114(26):5352–5361. DOI: 10.1182/blood-2009-05-223784.

5. Greif P. A., Konstandin N. P., Metzeler K. H., Herold T., Pasalic Z. et al. RUNX1 mutations in cytogenetically normal acute myeloid leukemia are associated with poor prognosis and up-regulation of lymphoid genes // *Haematologica*. 2012;97(12):1909–1915. DOI: 10.3324/haematol.2012.064667.

6. Gaidzik V. I., Bullinger L., Schlenk R. F., Zimmermann A. S., Röck J. et al. RUNX1 mutations in acute myeloid leukemia: results from a comprehensive genetic and clinical analysis from the AML study group // *Journal of Clinical Oncology*. – 2011. – Vol. 29, № 10. – P. 1364–1372. DOI: 10/1200/jco.2010.30.7926.

7. Мотыко Е. В., Блау О. В., Полушкина Л. Б., Мартыненко Л. С., Бакай М. П. и др. Молекулярно-генетический профиль 620 пациентов с острыми миелоидными лейкозами, оценка влияния мутаций на прогноз // *Вестник гематологии*. – 2021. – Т. 17, № 2. – С. 18–25.

8. Кашлакова А. И., Паровичникова Е. Н., Бидерман Б. В., Сидорова Ю. В., Чабеева Ю. А. и др. Определение молекулярно-генетического профиля у взрослых больных острыми миелоидными лейкозами методом секвенирования нового поколения // *Гематология и трансфузиология*. – 2020. – Т. 65, № 4. – С. 444–459. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-4-444-459.

9. Малыгина О. Г., Макарова А. А., Усынина А. А. Методология систематического обзора на примере выявления связи микробиоты кишечника и неврологического развития ребенка // *Современные проблемы науки и образования*. – 2022. – Т. 2. – С. 88–88. DOI: 10.17513/spno.31575.

10. Page M. J., Moher D., Bossuyt P. M., Boutron I., Hoffmann T. C. et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews // *BMJ*. – 2021. – Vol. 372. – P. n160. DOI: 10.1136/bmj.n160.

11. Page M. J., McKenzie J. E., Bossuyt P. M., Boutron I., Hoffmann T. C. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews // *BMJ*. – 2021. – Vol. 372. – P. n71. DOI: 10.1136/bmj.n71.

12. Белоцерковская Е. В., Зайкова Е. К., Петухов А. В., Демидов О. Н., Левчук К. А. и др. Выявление мутаций генов эпигенетической регуляции генома IDH1/2, DNMT3A, ASXL1 и их сочетания с мутациями FLT3, NPM1, RUNX1 у пациентов с острыми миелоидными лейкозами. Клиническая онкогематология // *Фундаментальные исследования и клиническая практика*. – 2021. – Т. 14, № 1. – С. 13–21. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-13-21

13. Metzeler K. H., Herold T., Rothenberg-Thurley M., Amler S., Sauerland M. C. et al. Spectrum and prognostic relevance of driver gene mutations in acute myeloid leukemia // *Blood*. – 2016. – Vol. 128, № 5. – P. 686–698. DOI: 10.1182/blood-2016-01-693879.

14. Jahn N., Jahn E., Saadati M., Bullinger L., Larson R. A. et al. Genomic landscape of patients with FLT3-mutated acute myeloid leukemia (AML) treated within the CALGB 10603/RATIFY trial // *Leukemia*. – 2022. – Vol. 36, № 9. – P. 2218–2227. DOI: 10.1038/s41375-022-01650-w.

15. Herold T., Metzeler K. H., Vosberg S., Hartmann L., Röhlig C. et al. Isolated trisomy 13 defines a homogeneous AML subgroup with high frequency of mutations in spliceosome genes and poor prognosis // *Blood*. – 2014. – Vol. 124, № 8. – P. 1304–1311. DOI: 10.1182/blood-2013-12-540716.

16. Sakamoto K., Shiba N., Deguchi T., Kiyokawa N., Hashii Y. et al. Negative CD19 expression is associated with inferior relapse-free survival in children with RUNX1-RUNX1T1 – positive acute myeloid leukaemia: results from the Japanese Paediatric Leukaemia/Lymphoma Study Group AML-05 study // *British Journal of Haematology*. – 2019. – Vol. 187, № 3. – P. 372–376. DOI: 10.1111/bjh.16080.

17. Cheng Z., Dai Y., Pang Y., Jiao Y., Zhao H. et al. Clinical and biological implications of mutational spectrum in acute myeloid leukemia of FAB subtypes M0 and M1 // *Cellular Physiology Biochemistry*. – 2018. – Vol. 47, № 5. – P. 1853–1861. DOI: 10.1159/000491065.

18. Yu J., Li Y., Li T., Li Y., Xing H. et al. Gene mutational analysis by NGS and its clinical significance in patients with myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia // *Experimental Hematology & Oncology*. – 2020. – Vol. 9. – P. 2. DOI: 10.1186/s40164-019-0158-5.

19. Venugopal S., DiNardo C. D., Loghavi S., Qiao W., Ravandi F. et al. Differential prognostic impact of RUNX1 mutations according to frontline therapy in patients with acute myeloid leukemia // *American Journal of Hematology*. – 2022. – Vol. 97, № 12. – P. 1560–1567. DOI: 10.1002/ajh.26724.

20. Liu J., Han W., Cai X., Wang Z., Cao L. et al. Molecular genetic and clinical characterization of acute myeloid leukemia with trisomy 8 as the sole chromosome abnormality // *Hematology*. – 2022. – Vol. 27, № 1. – P. 565–574. DOI: 10.1080/16078454.2022.2071799.

21. Hopkins W. G. A new view of statistics. – Victoria University, Melbourne (Australia), 2013. URL: <http://www.sportsci.org/resource/stats/> (accessed: 10.10.23).

22. Harrer M., Cuijpers P., Furukawa T. A., Ebert D. D. Doing meta-analysis with R: a hands-on guide (1st ed.). – New York: Chapman & Hall/CRC, 2021. – 500 p. DOI: 10.1201/9781003107347.

23. Rothstein H. R., Sutton A. J., Borenstein M. Publication bias in meta-analysis (1st ed.). – New York: John Wiley & Sons, 2005. DOI: 10.1002/0470870168.

24. Egger M., Davey Smith G., Schneider M., Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test // *BMJ*. – 1997. – Vol. 315, № 7109. – P. 629–634. DOI: 10.1136/bmj.315.7109.629.

## REFERENCES

1. Tuo Z., Zhang Y., Wang X., Dai S., Liu K. et al. RUNX1 is a promising prognostic biomarker and related to immune infiltrates of cancer-associated fibroblasts in human cancers // *BioMed Central Cancer*. 2022;22(1):523. DOI: 10.1186/s12885-022-09632-y.

2. Yu J., Li Y., Zhang D., Jiang D., Wan, D., Jiang Z. Clinical implications of recurrent gene mutations in acute myeloid leukemia // *Experimental Hematology & Oncology*. 2020;9(1):4. DOI: 10.1186/s40164-020-00161-7.

3. Jalili M., Yaghmaie M., Ahmadvand M., Alimoghaddam K., Mousavi S. A. et al. Prognostic value of RUNX1 mutations in AML: a meta-analysis // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2018;19(2):325–329. DOI: 10.22034/APJCP.2018.19.2.325.

4. Tang J. L., Hou H. A., Chen C. Y., Liu C. Y., Chou W. C. et al. AML1/RUNX1 mutations in 470 adult patients with de novo acute myeloid leukemia: prognostic implication and interaction with other gene alterations // *Blood*. 2009;114(26):5352–5361. DOI: 10.1182/blood-2009-05-223784.

5. Greif P. A., Konstandin N. P., Metzeler K. H., Herold T., Pasalic Z. et al. RUNX1 mutations in cytogenetically normal acute myeloid leukemia are associated with poor prognosis and up-regulation of lymphoid genes // *Haematologica*. 2012;97(12):1909–1915. DOI: 10.3324/haematol.2012.064667.

6. Gaidzik V. I., Bullinger L., Schlenk R. F., Zimmermann A. S., Röck J. et al. RUNX1 mutations in acute myeloid leukemia: results from a comprehensive genetic and clinical analysis from the AML study group // *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(10):1364–1372. DOI: 10/1200/jco.2010.30.7926.

7. Motyko E. V., Blau O. V., Polushkina L. B., Martynenko L. S., Bakaj M. P. et al. Molecular genetic profile of 620 patients with acute myeloid leukemia, assessment of the im-

- pect of mutations on prognosis // *Bulletin of Hematology*. 2021;17(2):18–25. (In Russ.).
8. Kashlakova A. I., Parovichnikova E. N., Biderman B. V., Sidorova Yu. V., Chabaeva Yu. A. et al. Next-generation sequencing-based molecular genetic profiling in adults with acute myeloid leukaemia // *Hematology and transfusiology*. 2020;65(4):444–459. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-4-444-459.
9. Malygina O. G., Makarova A. A., Usynina A. A. The gut microbiota and infant's neurodevelopment: an example of systematic review methodology application // *Modern problems of science and education*. 2022;(2):88–88. (In Russ.). DOI: 10.17513/spno.31575.
10. Page M. J., Moher D., Bossuyt P. M., Boutron I., Hoffmann T. C. et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews // *BMJ*. 2021;372:n160. DOI: 10.1136/bmj.n160.
11. Page M. J., McKenzie J. E., Bossuyt P. M., Boutron I., Hoffmann T. C. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews // *BMJ*. 2021;372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n71.
12. Belocerkovskaja E. V., Zajkova E. K., Petuhov A. V., Demidov O. N., Levchuk K. A. et al. Identification of mutations in IDH1/2, DNMT3A, ASXL1 genes of genome epigenetic regulation and their co-occurrence with FLT3, NPM1, RUNX1 mutations in acute myeloid leukemia // *Clinical oncohematology. Basic research and clinical practice*. 2021; 14(1):13–21. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-13-21.
13. Metzeler K. H., Herold T., Rothenberg-Thurley M., Amler S., Sauerland M. C. et al. AMLCG Study Group. Spectrum and prognostic relevance of driver gene mutations in acute myeloid leukemia // *Blood*. 2016;128(5):686–698. DOI: 10.1182/blood-2016-01-693879.
14. Jahn N., Jahn E., Saadati M., Bullinger L., Larson R. A. et al. Genomic landscape of patients with FLT3-mutated acute myeloid leukemia (AML) treated within the CALGB 10603/RATIFY trial // *Leukemia*. 2022;36(9):2218–2227. DOI: 10.1038/s41375-022-01650-w.
15. Herold T., Metzeler K. H., Vosberg S., Hartmann L., Röhlig C. et al. Isolated trisomy 13 defines a homogeneous AML subgroup with high frequency of mutations in spliceosome genes and poor prognosis // *Blood*. 2014;124(8):1304–1311. DOI: 10.1182/blood-2013-12-540716.
16. Sakamoto K., Shiba N., Deguchi T., Kiyokawa N., Hashii Y. et al. Negative CD19 expression is associated with inferior relapse-free survival in children with RUNX1-RUNX1T1 – positive acute myeloid leukaemia: results from the Japanese Paediatric Leukaemia/Lymphoma Study Group AML-05 study // *British Journal of Haematology*. 2019; 187(3):372–376. DOI: 10.1111/bjh.16080.
17. Cheng Z., Dai Y., Pang Y., Jiao Y., Zhao H. et al. Clinical and biological implications of mutational spectrum in acute myeloid leukemia of FAB subtypes M0 and M1 // *Cellular Physiology Biochemistry*. 2018;47(5):1853–1861. DOI: 10.1159/000491065.
18. Yu J., Li Y., Li T., Li Y., Xing H. et al. Gene mutation analysis by NGS and its clinical significance in patients with myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia // *Experimental Hematology & Oncology*. 2020;9:2. DOI: 10.1186/s40164-019-0158-5.
19. Venugopal S., DiNardo C. D., Loghavi S., Qiao W., Ravandi F. et al. Differential prognostic impact of RUNX1 mutations according to frontline therapy in patients with acute myeloid leukemia // *American Journal of Hematology*. 2022; 97(12):1560–1567. DOI: 10.1002/ajh.26724.
20. Liu J., Han W., Cai X., Wang Z., Cao L. et al. Molecular genetic and clinical characterization of acute myeloid leukemia with trisomy 8 as the sole chromosome abnormality // *Hematology*. 2022;27(1):565–574. DOI: 10.1080/16078454.2022.2071799.
21. Hopkins W. G. *A new view of statistics*. Victoria University, Melbourne (Australia), 2013. URL: <http://www.sportsci.org/resource/stats/> (accessed: 10.10.23).
22. Harrer M., Cuijpers P., Furukawa T. A., Ebert D. D. *Doing meta-analysis with R: a hands-on guide (1st ed.)*. New York, Chapman & Hall/CRC, 2021:500. DOI: 10.1201/9781003107347.
23. Rothstein H. R., Sutton A. J., Borenstein M. *Publication bias in meta-analysis (1st ed.)*. New York, John Wiley & Sons, 2005. DOI: 10.1002/0470870168.
24. Egger M., Davey Smith G., Schneider M., Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test // *BMJ*. 1997;315(7109):629–634. DOI: 10.1136/bmj.315.7109.629.

### Информация об авторах

**Никонорова Маргарита Леонидовна**, кандидат педагогических наук, доцент кафедры физики, математики и информатики, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-4770-4932; **Кац Леонид Кириллович**, студент 3 курса лечебного факультета, лаборант кафедры физики, математики и информатики, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-0434-0742.

### Information about authors

**Nikonorova Margarita L.**, Dr. of Sci. (Pedagogic), Associate Professor of the Department of Physics, Mathematics and Informatics, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-4770-4932; **Kats Leonid K.**, 3<sup>rd</sup> year Student, Laboratory Assistant of the Department of Physics, Mathematics and Informatics, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-0434-0742.



© Т. В. Пархоменко, О. В. Галибин, В. В. Томсон, 2023  
УДК 611-018.1 : 001.891.7  
DOI: 10.24884/1607-4181-2022-30-2-88-97

**Т. В. Пархоменко, О. В. Галибин, В. В. Томсон\***

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

## НЕИНВАЗИВНЫЙ МЕТОД МОНИТОРИНГА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЖИВЫХ КЛЕТОК

Поступила в редакцию 23.06.2023 г.; принята к печати 13.09.2023 г.

### Резюме

Статья посвящена обобщению сведений об использовании потенциал-чувствительных зондов (ПЧЗ) для оценки жизнеспособности и функционального состояния целой клетки. Применение синтетических зондов, чувствительных к мембранному потенциалу, имеет большое значение для мониторинга жизнеспособности и оценки функционального состояния донорских клеток и их структурных компонентов (митохондрий, ядер, цитоплазматических мембран, ионных каналов) до трансплантации, в ходе их хранения и при культивировании. Потенциальное преимущество такого подхода состоит в сохранении целостности донорских клеток. ПЧЗ позволяют оценивать состояние клеточной биоэнергетики, т. е. — баланс между продукцией и потреблением энергии в живых клетках. Продукция энергии в структурах митохондрий обеспечивает жизнеспособность клеток, а ее нарушения ведут к развитию различных заболеваний и старению. В клинической медицине этот метод может быть использован для оценки состояния донорских клеток перед их трансплантацией прежде всего в онкогематологии, лечении больных с тяжелыми ишемическими поражениями миокарда.

**Цель** — изучение результатов исследования применения потенциал-чувствительных зондов для оценки энергетического потенциала и жизнеспособности клеток.

**Ключевые слова:** энергетический статус, мембранный потенциал, транспорт электронов, митохондрии, жизнеспособность клеток, потенциал-чувствительные зонды

**Для цитирования:** Пархоменко Т. В., Галибин О. В., Томсон В. В. Неинвазивный метод мониторинга функционального состояния живых клеток. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2023;30(2):88–97. DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-2-88-97.

\* **Автор для связи:** Владимир Викторович Томсон, ФГБОУ ВО ПСПБГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: nic.spb@mail.ru.

**Tatyana V. Parkhomenko, Oleg V. Galibin, Vladimir V. Tomson\***

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

## NONINVASIVE METHOD OF MONITORING THE FUNCTIONAL STATE OF LIVING CELLS

Received 23.06.2023; accepted 13.09.2023

### Summary

The article is devoted to the generalization of information on the use of potential-sensitive probes (PSP) to assess the viability and functional state of an entire cell. Usage of membrane PSP is of great importance for assessing both the viability and functional integrity of the cells and their structural components (mitochondria, nuclei, cytoplasmic membranes, ion channels). Potential advantage of this approach includes studies of native viable cells in order to assess functional state of donor hematopoietic cells before transplantation as well as upon their storage and cultivation. These staining tools allow to assess the state of cellular bioenergetics, i.e., the balance between production and consumption of energy in living cells. The production of energy in mitochondrial structures ensures the cell viability, whereas its impairment leads to the development of different disorders and aging. In clinical medicine, this method can be used to assess the condition of donor cells before their transplantation, primarily in oncohematology, the treatment of patients with severe ischemic myocardial lesions.

**The purpose** of the work: to study the results of the research of the use of PSP to assess the energy potential and viability of cells.

**Keywords:** energy status, membrane potential, electron transport, mitochondria, cell viability, potential-sensitive probes

**For citation:** Parkhomenko T. V., Galibin O. V., Tomson V. V. Noninvasive method of monitoring the functional state of living cells. *The Scientific Notes of Pavlov University.* 2023;30(2):88–97. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-2-88-97.

\* **Corresponding author:** Vladimir V. Tomson, Pavlov University, 6-8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: nic.spb@mail.ru.

## ВВЕДЕНИЕ

Митохондрии (МХ) являются основным источником энергии в клетках, обеспечивая их жизнедеятельность и регуляцию клеточных функций [1, 2]. Одним из важных показателей функционального состояния МХ является трансмембранный потенциал, благодаря которому, согласно теории Питера Митчелла, осуществляется связь между процессами окисления субстратов и аккумуляции энергии в АТФ [3, 4]. Трансмембранный потенциал обнаружен не только в мембранах митохондрий, но и в мембранах хлоропластов, фотосинтезирующих бактерий и аэробных гетеротрофных бактерий, в мембранах эритроцитов и саркоплазматического ретикула мышца. Мембранный потенциал является универсальным продуктом систем энергетического сопряжения [5]. Нарушение функционального состояния МХ может привести к нарушению обмена веществ в клетках [6, 7]. Таким образом, поддержание мембранного потенциала служит показателем энергетического баланса МХ и уровня метаболической активности клеток [8, 9].

## ТРАНСПОРТ ЭЛЕКТРОНОВ И ИОННЫЕ КАНАЛЫ

В числе мембранных структур клетки отдельно рассматривают поверхностную плазматическую мембрану, отделяющую цитоплазму клетки от окружающей среды, и мембраны внутриклеточных органелл (ядра, эндоплазматического ретикула — ЭПР, аппарата Гольджи, МХ, везикул и др.) [10, 11]. Трансмембранный транспорт электронов в биологических системах исследуется уже на протяжении многих лет [12]. Перенос электронов через внутреннюю мембрану митохондрий происходит при формировании протон-движущей силы, необходимой для синтеза АТФ. Наряду с исследованиями митохондриального потенциала активно изучаются механизмы трансмембранного транспорта электронов через **поверхностную плазматическую мембрану** клеток [13]. С начала 1970-х гг. описаны ферменты, выделенные из плазматических мембран клеток млекопитающих, которые, используя НАДН в качестве внутриклеточного донора электронов, способны восстанавливать феррицианид. Было выдвинуто множество гипотез о роли таких окислительно-восстановительных ферментов: регуляция клеточной сигнализации, работы протонных помп, ионных каналов, апоптоза. Выполнение этих функций может быть результатом работы внутримембранных окислительно-восстановительных ферментов. За все время исследований в этой области было **установлено**, что многие **оксидоредуктазы присутствуют в плазматических мембранах от простейших до человека** [14]. В настоящее время также описаны электронтранспортные цепи плазматической мембраны, осуществляющие транспорт электронов от цитоплазматического НАДН к молекулярному

кислороду или дисульфидам [15]. В транспорте электронов через плазматическую мембрану участвуют несколько мембранных ферментов, наблюдается стимуляция активности электронтранспортной цепи в клетках при действии гормонов и факторов роста [16]. Вероятно, это связано с участием электрон-транспортной цепи в процессе регуляции роста клеток. Повышенная активность данной системы наблюдается также в клетках с **поврежденными митохондриями**. Так, в клетках лимфоцитарной линии rho 0 процессы окислительного фосфорилирования не протекают, а энергетические потребности клеток обеспечиваются в результате процессов гликолиза [17]. Во всех биологических мембранах работают **электрические помпы**, важной особенностью которых является наличие молекулярных протонных и ионных каналов [18, 19]. Пронизывающие мембрану трансмембранные белки образуют структуры, обеспечивающие движение ионов через мембрану — переносчики ионов и ионные каналы. К настоящему времени установлено, что ионные каналы — это большое семейство белков, более чем 40 молекул, кодирующихся 1–2 % генома человека. Ионные каналы клетки представляют собой сложные белковые структуры с молекулярными системами открытия, закрытия, селективности, инактивации и регуляции. Особое значение ионные каналы имеют в возбудимых клетках [20]. Ионные каналы обеспечивают основные свойства возбудимых клеток: формирование мембранного потенциала покоя, потенциала действия (ПД), межклеточную сигнализацию, регуляцию освобождения медиатора, генерацию постсинаптических потенциалов, активную и пассивную деполяризацию, генерацию рецепторных потенциалов в рецепторных клетках и др. [21]. С помощью методов молекулярной генетики и электрофизиологии показано, что многие нервные и мышечные расстройства, включая миопатии и периодические параличи, вызваны дисфункциями ионных каналов в мембране. В исследовании, опубликованном в 2022 г., продемонстрирована важная роль канала (SoCs), связанного с несколькими физиологическими ролями в эндотелиальной дисфункции и пролиферации гладкой мускулатуры сосудов, которые способствуют прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний [22], болезней системы крови [23]. При нарушении функционирования ионных каналов наблюдается не только дисфункция возбудимых клеток, но и нарушение ионного транспорта в невозбудимых тканях [24, 25].

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ФУНКЦИЙ ИОННЫХ КАНАЛОВ

Для исследования ионных каналов применяются различные методы: электрофизиологические, биохимические, фармакологические и др. При использовании электрофизиологических методов

регистрируются потенциалы и токи ионов с помощью металлических электродов или стеклянных микропипеток. Этот метод позволяет судить о функции каналов только косвенно, по изменению формы ПД [26]. Применять метод микроэлектродной регистрации не всегда возможно, поскольку происходят серьезные повреждения клетки и ее гибель.

**Изменения мембранного потенциала (МП) и, следовательно, активность ионных каналов** можно регистрировать с помощью потенциал-чувствительных красителей, спектральные характеристики которых изменяются при изменении величины потенциалов. Широко используются красители: di-4-ANEPPS [27], di-8-ANEPPS [28], RH237 [29], созданные на основе аминафтаилэтил пиридинума (ANEP), ANNINE-6plus [30]. Согласно существующей в настоящее время концепции, функциональное состояние живых клеток тесно связано с количеством активных митохондрий в цитоплазме, суммарным трансмембранным потенциалом на плазматических и митохондриальных мембранах, за изменениями которых можно следить с помощью потенциал-чувствительных флуоресцентных зондов [31, 32]. При оценке митохондриального энергетического обмена обычно исследуют **изолированные** МХ, выделенные из тканей, что может привести к необратимому образованию агрегатов и повреждению МХ в процессе их выделения [33]. При работе с интактными клетками, несмотря на то, что МХ остаются неповрежденными, внутри клеток клеточная мембрана может быть **непроницаема** для ряда веществ, необходимых в оценке митохондриальных функций. Мембранный потенциал МХ можно оценить при помощи проникающих через мембраны катионных флуоресцентных или фосфоресцентных красителей, которые распределяются в МХ по уравнению Нернста и позволяют выявить деполяризацию мембран МХ [34]. Часто используются флуоресцентные красители: сафранин О [35], родамин [36]; цианины DiOC2(3) [37], DiSC2 (3) [38].

Все упомянутые выше потенциал-чувствительные красители являются **токсичными** и сами влияют на энергетическое состояние живых клеток, что ограничивает их использование как витальных красителей. Использование флуоресцентных зондов, нековалентно взаимодействующих с мембранными системами, позволяет исследовать состояние биологических мембран в любых живых клетках, в том числе в митохондриях [39].

### ВЫБОР ЗОНДА ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО СТАТУСА КЛЕТОК

Зонд должен быть катионом, проникать в живые клетки, накапливаться в энергизированных структурах, флуоресцировать в них, не обладать токсическим действием и, по возможности, обладать полихромазией (создавать флуоресценцию

различного цвета в разных компонентах клетки). Примерами таких зондов являются иодид 2-[п-(диметиамино)стирил]-1-метилпиридиния (2-Di-1-ASP или DASPMI) и 4-(п-диметиламиностирил)-1-метилпиридиния (ДСМ). Оба эти зонда (2-Di-1-ASP и ДСМ) являются витальными и полихроматическими, позволяющими регистрировать митохондрии в разных энергетических состояниях, цитоплазматическую мембрану и ядро. При одной и той же длине волны возбуждения флуоресценция в разных субклеточных структурах различна по цвету и интенсивности. Впервые для исследования состояния митохондрий в культуре клеток сердца голубя зонд DASPMI был использован Берейтер-Ханом в 1976 г. [39]. Далее было установлено, что поглощение и интенсивность флуоресценции DASPMI в митохондриях является динамическим показателем мембранного потенциала, и влияние локального электрического поля на переходный дипольный момент зонда дает информацию об изменении энергетического статуса митохондрий в живых клетках [40]. В 1981 г. DASPMI был предложен в качестве зонда для оценки митохондриального потенциала [41]. При наблюдениях за изменениями в клетках HeLa, стимулированных индукторами апоптоза, были протестированы 3 флуоресцентных красителя: иодид 2-[п-(диметиамино)стирил]-1-метилпиридиния, родамин 123 и бромид этидия. Полученные результаты продемонстрировали преимущество катионных красителей для изучения мембранного транспорта [42].

В 1981 г. было исследовано родственное 2-Di-1-ASP соединение 4-(п-диметиламиностирил)-1-метилпиридиния (ДСМ), синтезированное в Институте органического синтеза АН Латвийской ССР, Рига [43]. С помощью зонда ДСМ была определена величина свободной энергии его аккумуляции в МХ лимфоцитов и величина трансмембранного и митохондриального потенциалов в интактных лимфоцитах без предварительного выделения из них МХ, описана методика определения величины трансмембранного и митохондриального потенциалов в интактных лимфоцитах с применением уравнения Нернста [44]. На образцах донорской крови был разработан метод оценки энергетического статуса лимфоцитов и нейтрофилов с помощью зонда ДСМ [45]. Особая важность и ценность этих исследований состоит в том, что в них наглядно продемонстрирована возможность работы с живыми клетками и МХ в их нативном состоянии. [46]. Соединения этого семейства были также исследованы на предмет связывания с двунитевыми структурами ДНК [47]. Исследования последних лет показывают, что снижение мембранного потенциала митохондрий Т-лимфоцитов ведет к их гибели и, возможно, к нарушению противоопухолевого иммунитета с повышенным риском развития опухолей [48].

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА РАЗЛИЧНЫЕ КЛЕТКИ

Применение флуоресцентных методов позволяет исследовать первичную реакцию клеток в нативном состоянии (Т-лимфоцитов и нейтрофилов) и после воздействия на них различных физико-химических факторов [49–51]. Красители на базе родаминовых производных позволяют оценить состояние митохондриальных функций и редокс-потенциала клеток [52]. Экспериментальные исследования с использованием флуоресцентных зондов позволили получить информацию о функциональной активности различных клеток, в том числе эритроцитов [53], миокардиоцитов [54], клеток иммунной системы [55], гладкомышечных клеток [56].

Нами было установлено, что эритропоэтин (ЭПО) оказывает активирующее воздействие на Т-лимфоциты (ТЛЦ), сопровождающееся увеличением количества флуоресцирующих митохондрий в клетке ( $n_{m/c}$ ), и увеличением суммарного трансмембранного потенциала на плазматической ( $\Delta\psi$ ) и митохондриальных мембранах ( $\Delta\psi_m$ ) [50].

Для ответа на вопрос, какой именно мембранный потенциал реагирует на воздействие ЭПО:  $\Delta\psi_m$ , или (и)  $\Delta\psi$ , мы использовали специфические ингибиторы реакций фосфорилирования в дыхательной цепи: динитрофенол (ДНФ) – ингибитор дыхательной цепи и разобщитель окислительного фосфорилирования; пентахлорфенол (ПХФ) – разобщитель окислительного фосфорилирования; дициклогексилкарбодимид (ДЦКД) – ингибитор мембрансвязанной части АТФ-азы митохондриальной мембраны, с помощью потенциал-чувствительного витального флуоресцентного зонда катиона 4-(*p*-диметиламиностирил)-1-метилпиридиния (ДСМ). В экспериментах с ТЛЦ из разных тимусов было зарегистрировано снижение  $n_{m/c}$  и флуоресценции ( $\bar{F}$ ) после инкубации со всеми использованными ингибиторами, причем степень и скорость снижения этих параметров зависела от типа ингибитора и длительности инкубации. Максимальное воздействие на ТЛЦ оказывал ДНФ. ЭПО не восстанавливает энергетику после воздействия ДНФ; максимальный восстанавливающий эффект ЭПО на тимоциты наблюдается после воздействия ДЦКД, ЭПО частично восстанавливает поляризацию мембран МХ после воздействия ДЦКД, при этом выявляется до 42 % светящихся МХ и 38 %  $\bar{F}$  от контрольного уровня. Эти данные могут свидетельствовать о том, что ЭПО влияет на метаболизм тимоцитов, связанный с энергетической активностью митохондрий [57]. Было также исследовано влияние ЭПО *in vitro* в препаратах нативной крови крыс на трансмембранные потенциалы гранулоцитов, которые являются одним из основных компонентов неспецифической фазы

иммунитета. В пробах крови, окрашенных зондом ДСМ, измерялась интенсивность свечения зонда до и после инкубации с ЭПО. Полученные нами данные позволяют предположить, что ЭПО, активируя физиологическую активность гранулоцитов, опосредованно воздействует на клетки иммунного ответа [58].

## ИССЛЕДОВАНИЕ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА С ПОМОЩЬЮ ЗОНДА 2-Di-1-ASP

В 2013 г. мы разработали и предложили метод с использованием витального флуоресцентного зонда 2-Di-1-ASP для оценки состояния клеток костного мозга (ККМ). Найдены оптимальные условия работы с зондом: температура, время инкубации, концентрация зонда. Экспериментально подтверждено, что тесты с 2-Di-1-ASP регистрируют изменения энергетического потенциала ККМ при воздействии на них различных факторов: криоконсервации с диметилсульфоксидом, размораживания, суспендирования в физиологическом растворе, среде Хенкса, среде стандартного стабилизатора, длительности хранения [59].

По разработанной методике была проведена оценка состояния трансплантатов ККМ по их энергетической активности для определения качества трансплантата и его сохранности. Объектом исследования служил костный мозг 20 здоровых доноров, взятый для аллогенной трансплантации. Получение суспензии ККМ проводили по стандартной методике [60].

Всего было исследовано 9130 клеток в 500 препаратах. В результате проведенных исследований было установлено, что во всех образцах ККМ через 3–3,5 часа хранения при комнатной температуре регистрировался рост интенсивности свечения зонда ( $\bar{F}$ ) [61]. В публикации немецких авторов [62] обсуждался вопрос жизнеспособности трансплантатов ККМ и стволовых клеток, выделенных из периферической крови (ПСК) при различных температурных режимах. Жизнеспособность клеток оценивали по активности маркерного энзима АДГ (альдегиддегидрогеназа). По данным этих авторов, число способных к делению клеток в трансплантатах ККМ оставалось неизменным в течение 72 часов при комнатной температуре, что согласуется с нашими данными. В опубликованных одновременно с нашими исследованиями были представлены сходные данные об энергетической активации клеток на начальной стадии митоза в суспензионных клеточных культурах Т-лимфоластоидных линий МТ 4 и СЕМ. Обнаруженные эффекты усиления свечения 2-Di-1-ASP на гемопоэтических клетках (через 3–3,5 часа) и ДСМ на лимфоластоидных клетках головного мозга хорька (через 6–12 часов) могут свидетельствовать о сходных процессах, происходящих в ядрах этих клеток, а именно – об их метаболической активации и пролиферации [63].

## МИКРОФЛУОРИМЕТРИЧЕСКИЕ И АВТОМАТИЗИРОВАННЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЖИВЫХ КЛЕТОК

Зонд DSM (4-(*p*-диметиламиностирил)-1-метилпиридиний) применяли для исследования лимфоцитов и нейтрофилов в цельной нативной крови микрофлуориметрическим методом. К гепаринизированной донорской крови добавляли водный раствор DSM в диапазоне концентраций от 0,2 до 20,0 мкМ, инкубировали при 37 °С, в течение 30 мин и исследовали на люминесцентном микроскопе «Люмам – Р8» (ЛОМО, Россия). Флуоресценцию зонда возбуждали ртутной лампой с длиной волны 405–436 нм. Для регистрации флуоресценции использовали фотометрическую насадку ФМЭЛ-1 и интерференционный фильтр с максимумом пропускания 585 нм. Максимум возбуждения и поглощения составлял 485 нм и 450 нм соответственно, при максимуме флуоресценции 590 нм. Оптимальными условиями окрашивания были следующие: для нейтрофилов – 1 мкМ DSM; для лимфоцитов – 10 мкМ зонда с последующей инкубацией в течение 30 мин при 37 °С. Нативные свойства мембран лимфоцитов и нейтрофилов и высокий энергетический статус МХ в них сохраняются при адекватном состоянии плазмы крови, при слабой фоновой флуоресценции красителя [45].

Эффективность флуоресцентного зонда 2-Di-1-ASP (йодид 2-[*p*-диметиламино)стирил]-1-этилпиридиния) проверяли на образцах клеток костного мозга (ККМ), хранящихся в стандартном стабилизирующем растворе при концентрации 2–3,10<sup>6</sup> клеток/мл при комнатной температуре (20–22 °С). В аликвоты клеток (30 мкл) добавляли 2-Di-1-ASP до конечной концентрации 40 мкМ и инкубировали при 37 °С в течение 60 мин. Флуоресценцию измеряли на люминесцентном микроскопе «Люмам – Р8» (ЛОМО, Россия) с фотометрической насадкой ФМЭЛ-1 и интерференционным фильтром с максимумом пропускания 585 нм. Максимум возбуждения и поглощения составлял 470 нм и 560 нм соответственно. Вручную тестировали от 70 до 100 клеток в каждом образце, и рассчитывали среднюю интенсивность флуоресценции (F, усл. ед.). Фотографические снимки окрашенных клеток выполняли камерой ТСА-5.0 с использованием программного обеспечения «Micro-Analysis View» (Микросистемы ООО «ЛОМО», Россия) [61].

Зонд RH237 применяли в экспериментах с мышинными плюрипотентными стволовыми клетками (ИПСК), индуцированными для дифференцировки, трансплантированными мышам с экспериментальным инфарктом миокарда. В предварительных тестах электрофизиологическая активность кластеризованных клеток биения, полученных из iPS, регистрировалась с помощью оптического картирования по системе, использующей чувствительный к напряжению краситель RH237

[29]. Кластеры клеток из 3–4-недельных культур инкубировали с красителем RH237 (1 мкМ) в течение 5 мин. Оптический сигнал возбуждался с помощью изготовленного на заказ светодиода и записывался с помощью высокочастотной ССД-камеры (710 кадров/с). Данные были обработаны с помощью алгоритма на платформе Matlab, и были построены фазовые карты. Эти результаты сравнивались с записями потенциалов действия целых клеток с использованием методики режима фиксации тока с помощью микропипеток усилителя Axon multiclamp 700 А и программного обеспечения patchclamp 10.0 от Molecular Devices, Калифорния, США.

Родамин-123 (Rh-123), хорошо известный краситель, был использован индийскими исследователями для определения токсического воздействия дихлорфена на лейкоциты крови крыс [36]. Выделенные из крови лейкоциты тестировали с помощью окрашивания йодидом пропидия для оценки распределения по клеточному циклу. Основанная на этом оценка мембранного потенциала митохондрий (Jm) была проведена с целью определения энергетического состояния клеток методом проточной цитометрии. Jm в отдельных клетках в результате изменений митохондрий после 60-минутной инкубации клеток с красителем родамином-123 (Rh-123) с использованием канала FITC на проточном цитометре FACS ARIA II. (Бектон Дикинсон, США). Лейкоциты были идентифицированы по характеристикам прямого и бокового рассеяния.

Зонд DSM применялся также для исследования суспензированных культур клеток Т-лимфобластоидных линий МТ4 и СЕМ на микрофлуориметре и на проточном цитофлуориметре Partec PAS (Германия). На проточном флуориметре данные получали в виде гистограмм распределения клеток одновременно по интенсивностям 3 типов флуоресценции зонда в последовательные моменты времени после добавления DSM к клеткам. Возбуждение флуоресценции в протоке проводили лазером при 488 нм. Разные спектральные области свечения в клетках выделяли с помощью разных интерференционных фильтров с максимумами пропускания 530 нм, 585 нм и 661 нм [64].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При исследованиях, проведенных с использованием потенциал-чувствительных зондов, показана возможность получать объективную информацию об энергетическом статусе живой клетки и ее функциональном состоянии. Особенно значимым это может быть при исследовании функционального состояния донорской клетки во время ее хранения, культивирования и перед трансплантацией, прежде всего в онкогематологии, кардиохирургии. Преимущество такого подхода состоит в сохранении целостности донорских клеток.

**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**

- Mitochondria and the heart. Developments in Cardiovascular Medicine / eds by J. Marin-Garcia. – New Jersey: Springer, 2005. – 400 p.
- Filippi M. D., Ghaffari S. Mitochondria in the maintenance of hematopoietic stem cells: new perspectives and opportunities // *Blood*. – 2019. – Vol. 133, № 18. – P. 1943–1952. DOI: 10.1182/blood-2018-10-808873.
- Mitchell P. Coupling of phosphorylation to electron and hydrogen transfer by chemiosmotic type of mechanism // *Nature*. – 1961. – Vol. 191. – P. 144–148. DOI: 10.1038/191144a0.
- Mitchell P., Moyle J. Estimation of membrane potential and pH difference across the cristae membrane of rat liver mitochondria // *Europ. J. Biochem.* – 1969. – Vol. 7, № 4. – P. 471–484. DOI: 10.1111/j.1432-1033.1969.tb19633.x.
- Skulachev V. P. Membrane-linked energy transductions. Bioenergetic functions of sodium: H<sup>+</sup> is not unique as a coupling ion // *Eur J Biochem.* – 1985. – Vol. 151, № 2. – P. 199–208. DOI: 10.1111/j.1432-1033.1985.tb09088.x.
- Brand M. D., Nicholls D. G. Assessing mitochondrial dysfunction in cells // *Biochem J.* – 2011. – Vol. 435. – P. 297–312. DOI: 10.1042/BJ20110162.
- Yin Y., Shen H. Common methods in mitochondrial research (Review) // *Int J Mol Med.* – 2022. – Vol. 50, № 4. – P. 1–29. DOI: 10.3892/ijmm.2022.5182.
- Morse P. T., Wan J., Bell J., Lee I., Goebel D. J. et al. Sometimes less is more: inhibitory infrared light during early reperfusion calms hyperactive mitochondria and suppresses reperfusion injury // *Biochem Soc Trans.* – 2022. – Vol. 50, № 5. – P. 1377–1388. DOI: 10.1042/BST20220446.
- Yoon Y., Lee H., Federico M., Sheu S.-S. Non-conventional mitochondrial permeability transition: Its regulation by mitochondrial dynamics // *Biochim Biophys Acta (Bioenergetics)*. – 2023. – Vol. 1864, № 1. – P. 148914. DOI: 10.1016/j.bbabi.2022.148914.
- Basic Neurochemistry. Molecular, Cellular and Medical Aspects / eds by G. J. Siegel, R. W. Albers, S. T. Brady, D. L. Price. 7th Ed. – Amsterdam: Elsevier Academic Press, 2006. – 992 p.
- Kandel E. R., Schwartz J. H., Jessel T. M. Principal of neural science. – New York: The McGraw-Hill Companies, 2002. – 1321 p.
- Jin X., Zhang P., Zhang Y., Zhou M., Liu B. et al. Light-driven proton transmembrane transport enabled by bio-semiconductor 2D membrane: A general peptide-induced WS2 band shifting strategy // *Biosensors and Bioelectronics*. – 2022. – Vol. 218. – P. 114741. DOI: 10.1016/j.bios.2022.114741.
- Kennett E. C., Kuchel P. W. Redox reactions and electron transfer across the red cell membrane // *IUBMB Life*. – 2003. – Vol. 55, № 7. – P. 375–385. DOI: 10.1080/152165403100015928438.
- Baker M. A., Lawen A. Plasma membrane NADH-oxido-reductase system. A critical review of the structural and functional data // *Antioxid. Redox. Signal.* – 2000. – Vol. 2, № 2. – P. 197–212. DOI: 10.1089/ars.2000.2.2-197.
- Morre D. M., Lenaz G., Morre D. J. Surface oxidase and oxidative stress propagation in aging // *J. Exp. Biol.* – 2000. – Vol. 203, № 10. – P. 1513–1521. DOI: 10.1242/jeb.203.10.1513.
- Freeman S. A., Grinstein S., Orłowski J. Determinants, maintenance, and function of organellar pH // *Physiol. Rev.* – 2023. – Vol. 103, № 1. – P. 515–606. DOI: 152/physrev.00009.2022.
- Larm J. A., Vaillant F., Linnane A. W., Lawen A. Up-regulation of the plasma membrane oxidoreductase as a prerequisite for the viability of human Namalwa rho O cells // *J. Biol. Chem.* – 1994. – Vol. 269, № 48. – P. 30097–30100. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)43779-9.
- Li B., Wang Y., Castro A., Ng C., Wang Z. et al. The roles of two extracellular loops in proton sensing and permeation in human Otop1 proton channel // *Communications Biology*. – 2022. – Vol. 5, № 1. – P. 1–13. DOI: 10.1038/s42003-022-04085-2.
- Guidelli R. A historical biophysical dogma vs. an understanding of the structure and function of voltage-gated tetrameric ion channels. A review // *Biochimica et Biophysica Acta – Biomembranes*. – 2022. – Vol. 1864, № 12. – P. 184046. DOI: 10.1016/j.bbamem.2022.184046.
- Abad-Rodriguez J., Brocca M. E., Higuero A. M. Glycans and carbohydrate-binding/transforming proteins in axon physiology // *Adv. Neurobiol.* – 2023. – Vol. 29. – P. 185–217. DOI: 07/978-3-031-12390-07.
- Montnach J., Blomer L. A., Lopez L., Filipis L., Meudal H. et al. In vivo spatiotemporal control of voltage-gated ion channels by using photoactivatable peptidic toxins // *Nature Communications*. – 2022. – Vol. 13, № 1. – P. 1–13. DOI: 10.1038/s41467-022-27974-w.
- Lu T., Zhang Y., Su Y., Zhou D., Xu Q. Role of store-operated Ca<sup>2+</sup> entry in cardiovascular disease // *Cell Communication and Signaling*. – 2022. – Vol. 20, № 1. – P. 1–10. DOI: 10.1186/s12964-022-00829-z.
- Zhu W., Guo S., Homilius M., Nsubuga C., Wright S. H. et al. PIEZO1 mediates a mechanothrombotic pathway in diabetes // *Science Translational Medicine*. – 2022. – Vol. 14, № 626. – P. 1707. DOI: 10.1126/scitranslmed.abk1707.
- Zhu Y., Sheng Z.-F., Yao H., Li D.-P. Emerging mechanisms involving brain Kv7 channel in the pathogenesis of hypertension // *Biochemical Pharmacology*. – 2022. – Vol. 206. – P. 115318. DOI: 10.1016/j.bcp.2022.
- Sasso E. M., Muraki K., Eaton-Fitch N., Smith P., Lesslar O. L. et al. Transient receptor potential melastatin 3 dysfunction in post COVID-19 condition and myalgic encephalomyelitis / chronic fatigue syndrome patients // *Molecular Medicine*. – 2022. – Vol. 28, № 1. – P. 1–14. DOI: 10.1186/s10020-022-00528-y.
- Nichols J. G., Martin A. R., Bruce G., Wollace D. G., Fuchs P. A. From neuron to brain. – Sinauer Associates, 2003. – 671 p.
- Furuta A., Miyoshi S., Itabashi Y., Shimizu T., Kira S. et al. Pulsatile cardiac tissue grafts using a novel three-dimensional cell sheet manipulation technique functionally integrates with the host heart, in vivo // *Circulation research*. – 2006. – Vol. 98, № 5. – P. 705–712.

28. Jewell S. A., Petrov P. G., Winlove C. P. The effect of oxidative stress on the membrane dipole potential of human red blood cells // *Biochim Biophys Acta*. – 2013. – Vol. 1828, № 4. – P. 1250–8. DOI: 10.1016/j.bbame.2012.12.019.
29. Wang H., Xi Y., Zheng Y., Wang X., Cooney A. J. Generation of electrophysiologically functional cardiomyocytes from mouse induced pluripotent stem cells // *Stem Cell Res.* – 2016. – Vol. 16, № 2. – P. 522–30. DOI: 10.1016/j.scr.2016.02.032.
30. Bu G., Adams H., Berbari E. J., Rubart M. Uniform action potential repolarization within the sarcolemma of in situ ventricular cardiomyocytes // *Biophys. J.* – 2009. – Vol. 96, № 6. – P. 25–32. DOI: 10.1016/j.bpj.2008.12.3896.
31. Добрецов Г. Е. Флуоресцентные зонды в исследовании клеток, мембран и липопротеинов. – М.: Наука, 1989. – 277 с.
32. Vida T. A., Emr S. D. A new vital stain visualizing vacuolar membrane dynamics and endocytosis in yeast // *J. Cell. Biol.* – 1995. – Vol. 28, № 5. – P. 779–792. DOI: 10.1083/jcb.128.5.779.
33. Brand M. D., Nicholls D. G. Assessing mitochondrial dysfunction in cells // *Biochemical Journal*. – 2011. – Vol. 435. – P. 297–312. DOI: 10.1042/BJ20110162.
34. Lemasters J. J., Ramshesh V. K. Imaging of mitochondrial polarization and depolarization with cationic fluorophores // *Methods in cell biology*. – 2007. – Vol. 80. – P. 283–295. DOI: 10.1042/BJ20110162.
35. Figueira T. R., Melo D. R., Vercesi A. E., Castilho R. F. Safranin as a fluorescent probe for the evaluation of mitochondrial membrane potential in isolated organelles and permeabilized cells // *Methods Mol. Biol.* – 2012. – Vol. 810. – P. 103–17. DOI: 10.1007/978-1-61779-382-07.
36. Lone M. I., Nabi A., Dar N. J., Hussain A., Nazam N. et al. Toxicogenetic evaluation of dichlorophene in peripheral blood and in the cells of the immune system using molecular and flow cytometric approaches // *Chemosphere*. – 2017. – Vol. 167. – P. 520–529. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2016.08.131.
37. Kataoka M., Fukura Y., Shinohara Y., Baba Y. Analysis of mitochondrial membrane potential in the cells by microchip flow cytometry // *Electrophoresis*. – 2005. – Vol. 26, № 15. – P. 3025–31. DOI: 10.1002/elps.200410402. PMID: 16078196.
38. Garcia G. Jr., Chakravarty N., Abu A. E., Jeyachandran A. V., Takano K. A. et al. Replication-deficient zika. Vector-based vaccine provides maternal and fetal protection in mouse model // *Microbiol. Spectr.* – 2022. – Vol. 10, № 5. – P. e0113722. DOI: 10.1128/spectrum.01137-22.
39. Bereiter-Hahn Y. Dimethylaminostyrylmethylpyridiniumiodine (DASPMI) as a fluorescent probe for mitochondria in situ // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 1976. – Vol. 423, № 1. – P. 1–14. DOI: 10.1016/0005-2728(76)90096-7.
40. Ramadass R., Bereiter-Hahn J. How DASPMI reveals mitochondrial membrane potential: fluorescence decay kinetics and steady-state anisotropy in living cells // *Biophys J.* – 2008. – Vol. 95, № 8. – P. 4068–4076. DOI: 10.1529/biophysj.108.135079.
41. Mewes H. L., Rafael J. The 2-(dimethylaminostyryl)-1-methylpyridinium cation as indicator of the mitochondrial membrane potential // *FEBS Lett.* – 1981. – Vol. 131, № 1. – P. 7–10. DOI: 10.1016/0014-5793(81)80875-7.
42. Gibbons B. A., Kharel P., Robinson L. C., Synowicki R. A., Model M. A. Volume measurements and fluorescent staining indicate an increase in permeability for organic cation transporter substrates during apoptosis // *Experimental cell research*. – 2016. – Vol. 344, № 1. – P. 112–119. DOI: 10.1016/j.yexcr.2016.03.018.
43. Морозова Г. И., Добрецов Г. Е., Дубур Г. Я., Дубуре Р. Р., Голицын В. М. и др. Флуоресценция 4-(п-диметиламиностирил)-1-метилпиридиния в живой клетке // *Цитология*. – 1981. – Т. 23, № 8. – С. 916–923. DOI: 10.1155/2022/7908357.
44. Добрецов Г. Е., Косников В. В., Морозова Г. И., Лихачева Л. М., Айдыралиев Р. К., Владимиров Ю. А. Измерение градиента концентрации в цельной нативной зонда-катиона ДСМ на плазматической и митохондриальной мембранах лимфоцита // *Биологические мембраны*. – 1986. – Т. 3, № 3. – С. 266–274.
45. Морозова Г. И., Онищенко Н. А., Оржеховская И. Г., Полосина О. В., Байжиева Ф. Х., Баукина О. В. Микрофлуориметрическая идентификация и оценка физиологического состояния лимфоцитов и нейтрофилов в цельной нативной крови с помощью флуоресцентного зонда-катиона DSM: клинические и экспериментальные данные // *Гематология и трансфузиология*. – 1997. – Т. 42, № 3. – С. 43–47.
46. Морозова Г. И., Корнилова Г. В., Гринкевич О. М., Аскарлова К. З., Лопатина О. А., Фирсова Е. Л. Трансмембранные потенциалы и митохондриальная активность онкоклеток культуры HELA в процессе размораживания и при инфицировании аденовирусом // *Актуальные вопросы биологической физики и химии*. – 2021. – Т. 6, № 4. – С. 630–635.
47. Xie X., Zuffo M., Teulade-Fichou M. P., Granzhan A. Identification of optimal fluorescent probes for G-quadruplex nucleic acids through systematic exploration of mono- and distyryl dye libraries // *Beilstein J Org Chem*. – 2019. – Vol. 15. – P. 1872–1889. DOI: 10.3762/bjoc.15.183.
48. Zhang L., Zhang W., Li Z., Lin S., Zheng T. et al. Mitochondria dysfunction in CD8+ T cells as an important contributing factor for cancer development and a potential target for cancer treatment: a review // *J Exp Clin Cancer Res*. – 2022. – Vol. 41, № 1. – P. 227. DOI: 10.1186/s13046-022-02439-6.
49. Kosnikov V. V., Dobretsov G. E. Depolarizing action of allergens on passive sensitized lymphocytes // *Int. Arch. Allergy. Appl. Immunol.* – 1991. – Vol. 95, № 1. – P. 42–47. DOI: 10.1159/000235452.
50. Morozova G. I., Parkhomenko T. V., Klitsenko O. A., Tomson V. V. Stimulating effect of erythropoietin on thymocyte energetic established in vitro with a potential-sensitive fluorescent probe in the mitochondria // *Biochem. Suppl. Series A: Membr Cell Biology*. – 2007. – Vol. 1, № 4. – P. 325–330. DOI: 10.1134/S1990747807040083.
51. Deng X., Deng T., Ni Y., Zhan Y., Huang W. et al. Cytochrome c modulates the mitochondrial signaling pathway and polymorphonuclear neutrophil apoptosis in bile duct-ligated rats // *Exp Ther Med*. – 2016. – Vol. 12, № 1. – P. 333–342. DOI: 10.3892/etm.2016.3313.
52. Kaur A., Jankowska K., Pilgrim C., Fraser S. T., New E. J. Studies of Hematopoietic cell differentiation with a ratiometric and reversible sensor of mitochondrial reactive oxygen species // *Antioxid Redox Signal*. – 2016. – Vol. 24, № 13. – P. 667–679. DOI: 10.1089/ars.2015.6495.
53. Петров В. А., Добрецов Г. Е., Вундерлих З., Пликетт Ф., Гласс К. Обнаружение кластеров отрицательных зарядов на поверхности плазматических мембран эритроцитов с помощью флуоресцентных зондов // *Биофизика*. – 1983. – Т. 28, № 3. – С. 501–502.
54. Parkhomenko T. V., Klytsenko O. A., Tomson V. V. Erythropoietin stimulates aerobic and anaerobic processes in rat cardiomyocytes // *Focus uni-luebeck*. – 2012. – Suppl. – P. 37.
55. Artuhov V. G., Putinzeva O. V., Bragina V. A., Pashkov M. V., Vasilenko D. V. Fluorescent methods in the research induced by UV radiation changes of structural and functional state of human blood lymphocytes // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2012. – Vol. 153, № 6. – P. 891–895. DOI: 10.1007/s10517-012-1856-8.
56. Wandelt B., Mielniczak A., Turkewitsch P., Darling G. D., Stranix B. R. Substituted 4-[4-dimethylamino)

styril]pyridinium salt as a fluorescent probe for cell microviscosity // *Biosensors Bioelectronics*. – 2003. – Vol. 18. – P. 465–471. DOI: 016/s0956-5663(02)00156-2.

57. Parkhomenko T. V., Tomson V. V., Galibin O. V. In vitro modifying effect of erythropoietin upon thymic lymphocytes: an inhibitor analysis // *Cell Therapy Transplant*. – 2018. – Vol. 7, № 4. – P. 83–88. DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-2018-7-4-83-88.

58. Parkhomenko T. V., Morozova G. I., Klitsenko O. A., Tomson V. V. Erythropoietin (EPO) is the stimulus of non-specific immunity (experimental evaluation) // *Annals of Hematology*. – 2006. – Vol. 85, № 9. – P. 663.

59. Пархоменко Т. В., Михайлова Н. Б., Афанасьев Б. В., Галибин О. В., Томсон В. В. Оценка состояния клеток костного мозга по изменению интенсивности свечения флуоресцентного потенциал-чувствительного зонда иодид 2-[п-(диметиламино)стирил]-1-метилпиридиния // *Клинико-лабораторный консилиум*. – 2014. – Т. 48, № 1. – С. 88–93.

60. Lannert H., Able T., Becker S., Sommer M., Braun M. et al. Optimizing BM harvesting from normal adult donors // *Bone Marrow Transplantation*. – 2008. – Vol. 42. – P. 443–447.

61. Parkhomenko T. V., Galibin O. V., Verbitskaya E. V., Tomson V. V. Evaluation of energy potential of fresh and stored bone marrow cells using a fluorescent potential-sensitive probe // *Cell Therapy Transplant*. – 2016. – Vol. 5, № 2. – P. 60–65. DOI: 10.18620/1866-8836-2016-5-2-60-66.

62. Lioznov M. V., Freiberger P., Kroger N., Zander A. R., Fehse B. Aldehyde dehydrogenase activity as a marker for the quality of hematopoietic stem cell transplants // *Bone Marrow Transplantation*. – 2005. – Vol. 35, № 9. – P. 909–914. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704928.

63. Морозова Г. И., Лопатина О. А., Михайлова Г. Р., Данлыбаева Г. А., Подчерняева Р. Я., Егорочкин Ю. В. Сравнительное исследование эффектов частотно-резонансных воздействий и голографической информативной копии на модели клеток мозга хорька с применением потенциалчувствительного флуоресцентного зонда // *Биомедицинская радиоэлектроника*. – 2013. – № 5. – С. 28–35.

64. Морозова Г. И., Корнилаева Г. В., Подчерняева Р. Я., Кулинич Т. М., Боженко В. К. Исследование влияния КВЧ-излучения миллиметрового диапазона на мембранные структуры в культуре Т-лимфобластоидных клеток с помощью флуоресцентного зонда-катиона ДСМ // *Биомедицинская радиоэлектроника*. – 2014. – № 11. – С. 31–37.

## REFERENCES

1. Mitochondria and the heart. Developments in Cardiovascular Medicine / eds by J. Marin-Garcia. New Jersey, Springer, 2005:400.

2. Filippi M. D., Ghaffari S. Mitochondria in the maintenance of hematopoietic stem cells: new perspectives and opportunities // *Blood*. 2019;133(18):1943–1952. DOI: 10.1182/blood-2018-10-808873.

3. Mitchell P. Coupling of phosphorylation to electron and hydrogen transfer by chemiosmotic type of mechanism // *Nature*. 1961;191:144–148. DOI: 10.1038/191144a0.

4. Mitchell P., Moyle J. Estimation of membrane potential and pH difference across the cristae membrane of rat liver mitochondria // *Europ. J. Biochem*. 1969;7(4):471–484. DOI: 10.1111/j.1432-1033.1969.tb19633.x.

5. Skulachev V. P. Membrane-linked energy transductions. Bioenergetic functions of sodium: H<sup>+</sup> is not unique as a coupling ion // *Eur J Biochem*. 1985;151(2):199–208. DOI: 10.1111/j.1432-1033.1985.tb09088.x.

6. Brand M. D., Nicholls D. G. Assessing mitochondrial dysfunction in cells // *Biochem J*. 2011;435:297–312. DOI: 10.1042/BJ20110162.

7. Yin Y., Shen H. Common methods in mitochondrial research (Review) // *Int J Mol Med*. 2022;50(4):1–29. DOI: 10.3892/ijmm.2022.5182.

8. Morse P. T., Wan J., Bell J., Lee I., Goebel D. J. et al. Sometimes less is more: inhibitory infrared light during early reperfusion calms hyperactive mitochondria and suppresses reperfusion injury // *Biochem Soc Trans*. 2022;50(5):1377–1388. DOI: 10.1042/BST20220446.

9. Yoon Y., Lee H., Federico M., Sheu S.-S. Non-conventional mitochondrial permeability transition: Its regulation by mitochondrial dynamics // *Biochim Biophys Acta (Bioenergetics)*. 2023;1864(1):148914. DOI: 10.1016/j.bbabi.2022.148914.

10. Basic Neurochemistry. Molecular, Cellular and Medical Aspects / eds by G. J. Siegel, R. W. Albers, S. T. Brady, D. L. Price. 7th Ed. Amsterdam, Elsevier Academic Press, 2006:992.

11. Kandel E. R., Schwartz J. H., Jessel T. M. Principal of neural science. New York, The McGraw-Hill Companies, 2002:1321.

12. Jin X., Zhang P., Zhang Y., Zhou M., Liu B. et al. Light-driven proton transmembrane transport enabled by bio-semiconductor 2D membrane: A general peptide-induced WS2 band shifting strategy // *Biosensors and Bioelectronics*. 2022;218:114741. DOI: 10.1016/j.bios.2022.114741.

13. Kennett E. C., Kuchel P. W. Redox reactions and electron transfer across the red cell membrane // *IUBMB Life*. 2003;55(7):375–385. DOI: 10.1080/152165403100015928438.

14. Baker M. A., Lawen A. Plasma membrane NADH-Oxidoreductase System. A critical review of the structural and functional data // *Antioxid. Redox. Signal*. 2000;2(2):197–212. DOI: 10.1089/ars.2000.2.2-197.

15. Morre D. M., Lenaz G., Morre D. J. Surface oxidase and oxidative stress propagation in aging // *J. Exp. Biol*. 2000;203(10):1513–1521. DOI: 10.1242/jeb.203.10.1513.

16. Freeman S. A., Grinstein S., Orłowski J. Determinants, maintenance, and function of organellar pH // *Physiol. Rev*. 2023;103(1):515–606. DOI: 152/physrev.00009.2022.

17. Larm J. A., Vaillant F., Linnane A. W., Lawen A. Up-regulation of the plasma membrane oxidoreductase as a prerequisite for the viability of human Namalwa rho O cells // *J. Biol. Chem*. 1994;269(48):30097–30100. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)43779-9.

18. Li B., Wang Y., Castro A., Ng C., Wang Z. et al. The roles of two extracellular loops in proton sensing and permeation in human Otop1 proton channel // *Communications Biology*. 2022;5(1):1–13. DOI: 10.1038/s42003-022-04085-2.

19. Guidelli R. A historical biophysical dogma vs. an understanding of the structure and function of voltage-gated tetrameric ion channels. A review // *Biochimica et Biophysica Acta – Biomembranes*. 2022;1864(12):184046. DOI: 10.1016/j.bbamem.2022.184046.

20. Abad-Rodriguez J., Brocca M. E., Higuero A. M. Glycans and carbohydrate-binding/transforming proteins in axon physiology // *Adv. Neurobiol*. 2023;29:185–217. DOI: 07/978-3-031-12390-07.

21. Montnach J., Blomer L. A., Lopez L., Filipis L., Meudal. H. et al. In vivo spatiotemporal control of voltage-gated ion channels by using photoactivatable peptidic toxins // *Nature Communications*. 2022;13(1):1–13. DOI: 10.1038/s41467-022-27974-w.

22. Lu T., Zhang Y., Su Y., Zhou D., Xu. Q. Role of store-operated Ca<sup>2+</sup> entry in cardiovascular disease // *Cell Communication and Signaling*. 2022;20(1):1–10. DOI:10.1186/s12964-022-00829-z.

23. Zhu W., Guo S., Homilius M., Nsubuga C., Wright S. H. et al. PIEZO1 mediates a mechanothrombotic pathway in di-

- abetes // *Science Translational Medicine*. 2022;14(626):1707. DOI: 10.1126/scitranslmed.abk1707.
24. Zhu Y., Sheng Z.-F., Yao H., Li D.-P. Emerging mechanisms involving brain Kv7 channel in the pathogenesis of hypertension // *Biochemical Pharmacology*. 2022;206:115318. DOI: 10.1016/j.bcp.2022.
25. Sasso E. M., Muraki K., Eaton-Fitch N., Smith P., Lesslar O. L. et al. Transient receptor potential melastatin 3 dysfunction in post COVID-19 condition and myalgic encephalomyelitis / chronic fatigue syndrome patients // *Molecular Medicine*. 2022;28(1):1–14. DOI: 10.1186/s10020-022-00528-y.
26. Nichols J. G., Martin A. R., Bruce G., Wollace D. G., Fuchs P. A. From neuron to brain. Sinauer Associates, 2003:671.
27. Furuta A., Miyoshi S., Itabashi Y., Shimizu T., Kira S. et al. Pulsatile cardiac tissue grafts using a novel three-dimensional cell sheet manipulation technique functionally integrates with the host heart, in vivo // *Circulation research*. 2006;98(5):705–712.
28. Jewell S. A., Petrov P. G., Winlove C. P. The effect of oxidative stress on the membrane dipole potential of human red blood cells // *Biochim Biophys Acta*. 2013;1828(4):1250–8. DOI: 10.1016/j.bbamem.2012.12.019.
29. Wang H., Xi Y., Zheng Y., Wang X., Cooney A. J. Generation of electrophysiologically functional cardiomyocytes from mouse induced pluripotent stem cells // *Stem Cell Res*. 2016;16(2):522–30. DOI: 10.1016/j.scr.2016.02.032.
30. Bu G., Adams H., Berbari E. J., Rubart M. Uniform action potential repolarization within the sarcolemma of in situ ventricular cardiomyocytes // *Biophys. J*. 2009;96(6):25–32. DOI: 10.1016/j.bpj.2008.12.3896.
31. Dobretsov G. E. Fluorescent probes in the study of cells, membranes and lipoproteins. Moscow, Nauka, 1989: 277. (In Russ.).
32. Vida T. A., Emr S. D. A new vital stain visualizing vacuolar membrane dynamics and endocytosis in yeast // *J. Cell. Biol*. 1995;28(5):779–792. DOI: 10.1083/jcb.128.5.779.
33. Brand M. D., Nicholls D. G. Assessing mitochondrial dysfunction in cells // *Biochemical Journal*. 2011;435:297–312. DOI: 10.1042/BJ20110162.
34. Lemasters J. J., Ramshesh V. K. Imaging of mitochondrial polarization and depolarization with cationic fluorophores // *Methods in cell biology*. 2007;80:283–295. DOI: 10.1042/BJ20110162.
35. Figueira T. R., Melo D. R., Vercesi A. E., Castilho R. F. Safranin as a fluorescent probe for the evaluation of mitochondrial membrane potential in isolated organelles and permeabilized cells // *Methods Mol. Biol*. 2012;810:103–17. DOI: 10.1007/978-1-61779-382-07.
36. Lone M. I., Nabi A., Dar N. J., Hussain A., Nazam N. et al. Toxicogenetic evaluation of dichlorophene in peripheral blood and in the cells of the immune system using molecular and flow cytometric approaches // *Chemosphere*. 2017;167:520–529. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2016.08.131.
37. Kataoka M., Fukura Y., Shinohara Y., Baba Y. Analysis of mitochondrial membrane potential in the cells by microchip flow cytometry // *Electrophoresis*. 2005;26(15):3025–31. DOI: 10.1002/elps.200410402. PMID: 16078196.
38. Garcia G. Jr., Chakravarty N., Abu A. E., Jeyachandran A. V., Takano K. A. et al. Vector-based vaccine provides maternal and fetal protection in mouse model // *Microbiol. Spectr*. 2022;10(5):e0113722. DOI: 10.1128/spectrum.01137-22.
39. Bereiter-Hahn Y. Dimethylaminostyrylmethylpyridinium iodine (DASPMI) as a fluorescent probe for mitochondria in situ // *Biochimica et Biophysica Acta*. 1976;423(1):1–14. DOI: 10.1016/0005-2728(76)90096-7.
40. Ramadass R., Bereiter-Hahn J. How DASPMI reveals mitochondrial membrane potential: fluorescence decay kinetics and steady-state anisotropy in living cells // *Biophys J*. 2008;95(8):4068–4076. DOI: 10.1529/biophysj.108.135079.
41. Mewes H. L., Rafael. J. The 2-(dimethylaminostyryl)-1-methylpyridinium cation as indicator of the mitochondrial membrane potential // *FEBS Lett*. 1981;131(1):7–10. DOI: 10.1016/0014-5793(81)80875-7.
42. Gibbons B. A., Kharel P., Robinson L. C., Synowicki R. A., Model M. A. Volume measurements and fluorescent staining indicate an increase in permeability for organic cation transporter substrates during apoptosis // *Experimental cell research*. 2016;344(1):112–119. DOI: 10.1016/j.yexcr.2016.03.018.
43. Morozova G. I., Dobretsov G. E., Dubur G. Ya., Dubur R. R., Golitsin V. M. et al. Fluorescence of 4-(p-dimethylaminostyryl)-1-methylpyridinium in the live cell // *Cytology*. 1981;23(8):916–923. DOI: 10.1155/2022/7908357. (In Russ.).
44. Dobretsov G. E., Kosnikov V. V., Morozova G. I., Likhacheva L. M., Aidyraliev R. K., Vladimirov Yu. A. DSM fluorescent cation probe concentration gradient measurement across lymphocyte plasma and mitochondrial membranes // *Biological membranes*. 1986;3(3):266–274. (In Russ.).
45. Morozova G. I., Onishchenko N. A., Orzhekhovskaya I. G., Korobkova E. N., Polosina O. V. et al. Microfluorimetric method of identification and evaluation of the physiological state of lymphocytes and neutrophils in whole native blood using a fluorescent probe—the DSM cation (in an experiment and clinic) // *Hematology and transfusiology*. 1997;42(3): 43–47. (In Russ.).
46. Morozova G. I., Kornilaeva G. V., Grinkevich O. M., Askarova K. Z., Lopatina O. A., Firsova E. L. Transmembrane potentials and mitochondrial activity of HeLa culture oncocytes during defrosting and during infection with adenovirus // *Topical issues of biological physics and chemistry*. 2021;6(4):630–635. (In Russ.).
47. Xie X., Zuffo M., Teulade-Fichou M. P., Granzhan A. Identification of optimal fluorescent probes for G-quadruplex nucleic acids through systematic exploration of mono- and distyryl dye libraries // *Beilstein J Org Chem*. 2019;15:1872–1889. DOI: 10.3762/bjoc.15.183.
48. Zhang L., Zhang W., Li Z., Lin S., Zheng T. et al. Mitochondria dysfunction in CD8+ T cells as an important contributing factor for cancer development and a potential target for cancer treatment: a review // *J Exp Clin Cancer Res*. 2022;41(1):227. DOI: 10.1186/s13046-022-02439-6.
49. Kosnikov V. V., Dobretsov G. E. Depolarizing action of allergens on passive sensitized lymphocytes // *Int. Arch. Allergy. Appl. Immunol*. 1991;95(1):42–47. DOI: 10.1159/000235452.
50. Morozova G. I., Parkhomenko T. V., Klitsenko O. A., Tomson V. V. Stimulating effect of erythropoietin on thymocyte energetic established in vitro with a potential-sensitive fluorescent probe in the mitochondria // *Biochem. Suppl. Series A: Membr Cell Biology*. 2007;1(4):325–330. DOI: 10.1134/S1990747807040083.
51. Deng X., Deng T., Ni Y., Zhan Y., Huang W. et al. Cytochrome c modulates the mitochondrial signaling pathway and polymorphonuclear neutrophil apoptosis in bile duct-ligated rats // *Exp Ther Med*. 2016;12(1):333–342. DOI: 10.3892/etm.2016.3313.
52. Kaur A., Jankowska K., Pilgrim C., Fraser S. T., New E. J. Studies of hematopoietic cell differentiation with a ratiometric and reversible sensor of mitochondrial reactive oxygen species // *Antioxid Redox Signal*. 2016;24(13):667–679. DOI: 10.1089/ars.2015.6495.
53. Petrov V. A., Dobretsov G. E., Wunderlich Z., Plikett F., Glass K. Detection of negative charge clusters on

the surface of plasma membranes of erythrocytes using fluorescent probes // *Biophysics*. 1983;28(3):501–502. (In Russ.).

54. Parkhomenko T. V., Klytsenko O. A., Tomson V. V. Erythropoietin stimulates aerobic and anaerobic processes in rat cardiomyocytes // *Focus uni-luebeck*. 2012;Suppl.:37.

55. Artuhov V. G., Putinzetva O. V., Bragina V. A., Pashkov M. V., Vasilenko D. V. Fluorescent methods in the research induced by UV radiation changes of structural and functional state of human blood lymphocytes // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2012;153(6):891–895. DOI: 10.1007/s10517-012-1856-8.

56. Wandelt B., Mielniczak A., Turkewitsch P., Darling G. D., Stranix B. R. Substituted 4-[4-dimethylamino]styryl] pyridinium salt as a fluorescent probe for cell microviscosity // *Biosensors Bioelectronics*. 2003;18:465–471. DOI: 016/s0956-5663(02)00156-2.

57. Parkhomenko T. V., Tomson V. V., Galibin O. V. In vitro modifying effect of erythropoietin upon thymic lymphocytes: an inhibitor analysis // *Cell Therapy Transplant*. 2018;7(4):83–88. DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-2018-7-4-83-88.

58. Parkhomenko T. V., Morozova G. I., Klitsenko O. A., Tomson V. V. Erythropoietin (EPO) is the stimulus of non-specific immunity (experimental evaluation) // *Annals of Hematology*. 2006;85(9):663.

59. Parkhomenko T. V., Mikhailova N. B., Afanasyev B. V., Galibin O. V., Thomson V. V. Assessment of the state of bone marrow cells by changing the intensity of the fluorescent potential-sensitive probe iodide 2-[p-(dimethyl-

amino)styryl]-1-methylpyridinium // *Clinical and laboratory consultation*. 2014;48(1):88–93. (In Russ.).

60. Lannert H., Able T., Becker S., Sommer M., Braun M. et al. Optimizing BM harvesting from normal adult donors // *Bone Marrow Transplantation*. 2008;42:443–447.

61. Parkhomenko T. V., Galibin O. V., Verbitskaya E. V., Tomson V. V. Evaluation of energy potential of fresh and stored bone marrow cells using a fluorescent potential-sensitive probe // *Cell Therapy Transplant*. 2016;5(2):60–65. DOI: 10.18620/1866-8836-2016-5-2-60-66.

62. Lioznov M. V., Freiburger P., Kroger N., Zander A. R., Fehse B. Aldehyde dehydrogenase activity as a marker for the quality of hematopoietic stem cell transplants // *Bone Marrow Transplantation*. 2005;35(9):909–914. DOI: 0.1038/sj.bmt.1704928.

63. Morozova G. I., Lopatina O. A., Mikhailova G. R., Danlybaeva G. A., Podchernyaeva R. Y., Egorochkin Y. V. Comparative study of the effects of frequency resonance effects and holographic information copy on ferret brain cell models using a potential-sensitive fluorescent probe // *Bio-medical Radioelectronics*. 2013;(5):28–35. (In Russ.).

64. Morozova G. I., Kornilaeva G. V., Podchernyaeva R. Ya., Kulinich T. M., Bozhenko V. K. Investigation of the effect of UHF radiation of the millimeter range on membrane structures in the culture of T-lymphoblastoid cells using a fluorescent probe-the DSM cation // *Biomedical radio electronics*. 2014;(11):31–37. (In Russ.).

### Информация об авторах

**Пархоменко Татьяна Васильевна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научной лаборатории патоморфологии Научно-клинического центра патоморфологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Галибин Олег Всеволодович**, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории геномной и клеточной терапии отдела биотехнологий Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Томсон Владимир Викторович**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры патологической анатомии с патологоанатомическим отделением, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия).

### Information about authors

**Parkhomenko Tatyana V.**, Dr. of Sci. (Biol.), Senior Research Fellow of the Scientific Laboratory of Pathomorphology, Scientific-Clinical Center of Pathomorphology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Galibin Oleg V.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Research Fellow of the Laboratory of Gene and Cell Therapy of the Biotechnology Department, R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Tomson Vladimir V.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Pathological Anatomy with the Pathology Department, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia).

## 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 диссертационных 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 экспертную 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, высылается 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 публикации».

#### 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 исследование, 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 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 помогли 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 изменению 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.):

Дулаев А. Л., Цег А. Н., Усубалиев Л. Н., Ильющенко К. Г., Муштин Н. Е. 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., Tsed A. N., Usubaliev K. T., Iljushchenko N. E., Mushtin N. E. Results of primary hip endoprosthesis 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, прилагаемой 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 \*.jpeg, \*.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 подрисуючную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст (пример: Рис. 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 С. 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 send 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 stated 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.sciencedirect.com/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 contain 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., Usabaliev, 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. – 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., Usabaliev 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 repeated 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 corresponded 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](mailto: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:* 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6-8

*Телефон:* (812) 338-70-07

*Факс:* (812) 338-66-77

Компьютерная верстка и подготовка оригинал-макета *А. А. Чиркова*  
Корректор *В. В. Бутакова*

---



Журнал зарегистрирован  
Государственным комитетом Российской Федерации по печати.  
Свидетельство ПИ № ФС 77 - 83642 от 26 июля 2022 г.  
Подписано в печать 29.11.2023 г. Формат бумаги 60×90<sup>1/8</sup>.  
Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 13,25. Тираж 1000 экз. № 242/23.  
РИЦ ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова,  
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8.

© УЧЁНЫЕ ЗАПИСКИ ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, 2023