



*Н.в. 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 · № 3 · 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 · № 3 · 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

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

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

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

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

**Беженарь Виталий Фёдорович** – 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. Никитина» 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

**Зайчулина 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 пропаганды 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

*Незванов 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 Институт фармакологии им. А. В. Вальдмана, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

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

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

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

*Тотолян 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

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

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

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

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

*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

## Организация здравоохранения

Попов Д. Н., Корольков А. Ю., Беженарь В. Ф., Логвин Л. А., Багненко С. Ф.

|                                                                                                                                                   |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| НЕОТЛОЖНАЯ ХИРУРГИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ У БЕРЕМЕННЫХ И РОЖЕНИЦ:<br>АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И ПОТОКОВ МАРШРУТИЗАЦИИ<br>В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ ..... | 10 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## Обзоры и лекции

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

|                                                                                          |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ФУНКЦИЯ ЛИПОПРОТЕИНОВ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ<br>ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ ..... | 16 |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----|

Калинин С. А., Шаронова Т. В., Малкова А. М., Агеев С. В., Семёнов К. Н., Шаройко В. В.

|                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ IX И XII ИЗОФОРМ КАРБОАНГИДРАЗЫ<br>В ОНКОЛОГИИ ..... | 22 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|

Васина Л. В., Галевская Л. В., Галкин М. А., Соловьева М. А., Тарасова Ю. В.

|                                                                                                                                                 |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ФОСФОЛИПАЗА А <sub>2</sub> ЯДА ГАДЮКОВЫХ. БИОХИМИЧЕСКИЕ МИШЕНИ ДЛЯ ДЕЙСТВИЯ<br>БЕЛКА В КРОВЯНОМ РУСЛЕ ЧЕЛОВЕКА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ЧАСТЬ 2 ..... | 36 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## Оригинальные работы

Семёнов К. Н., Агеев С. В., Юрьев Г. О., Молчанов О. Е., Майстренко Д. Н., Самбук Е. В.,  
Румянцев А. М., Мурин И. В., Шаройко В. В.

|                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------|----|
| ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ ОКСИДА ГРАФЕНА КАК СПОСОБ<br>УВЕЛИЧЕНИЯ БИОСОВМЕСТИМОСТИ ..... | 48 |
|---------------------------------------------------------------------------------|----|

Зайцева Ю. А., Бедров А. Я., Моисеев А. А., Кадинская М. И., Ковальчук Ю. П., Рыбаков Г. В.,  
Веремийчук В. Ю., Хубулава Г. Г.

|                                                                                                                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИНТРАОПЕРАЦИОННОГО УРОВНЯ D-ДИМЕРА<br>АРТЕРИАЛЬНОЙ КРОВИ ПРИ ОТКРЫТЫХ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЯХ<br>НА АОРТОПОДВЗДОШНОМ СЕГМЕНТЕ ..... | 58 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

Исаева Е. Р., Вандеева Е. Н., Пахомова Ф. В., Воротникова А. В., Книжникова А. А.

|                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------|----|
| ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ АСПЕКТ БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ ..... | 69 |
|-----------------------------------------------------------------|----|

Беженарь В. Ф., Паластин П. М., Иванов О. А., Дерий Э. К., Юкина Г. Ю., Сухорукова Е. Г.

|                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------|----|
| ВЛИЯНИЕ АРГОНОПЛАЗМЕННОЙ КОАГУЛЯЦИИ НА ХИРУРГИЧЕСКИЙ<br>ШОВНЫЙ МАТЕРИАЛ ..... | 76 |
|-------------------------------------------------------------------------------|----|

## Наблюдения из практики

Кириянов Ю. М., Тотолян Н. А.

|                                                                                                                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ТРАНЗИТОРНАЯ ГЛОБАЛЬНАЯ АМНЕЗИЯ У ПАЦИЕНТА С ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ<br>АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНОЙ АРТЕРИОПАТИЕЙ С ПОДКОРКОВЫМИ ИНФАРКТАМИ<br>И ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ (ЦАДАСИЛ) ..... | 84 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

Корженевская М. А., Кашина С. В., Гиндина Т. Л., Романова О. Л., Середина В. А., Лаптиев С. А.

|                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------|----|
| МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТКИ С ПРОГЕРОИДНЫМ ФЕНОТИПОМ ..... | 92 |
|----------------------------------------------------------------------|----|

|                           |     |
|---------------------------|-----|
| Правила для авторов ..... | 100 |
|---------------------------|-----|

# CONTENTS

## Health care organization

Popov D. N., Korolkov A. Yu., Bezhenar V. F., Logvin L. A., Bagnenko S. F.

|                                                                                                                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| EMERGENCY SURGICAL PATHOLOGY IN PREGNANT WOMEN AND WOMEN IN LABOR:<br>ANALYSIS OF THE STRUCTURE OF MORBIDITY AND ROUTING PATHS<br>IN ST. PETERSBURG ..... | 10 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## Reviews and lectures

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

|                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------|----|
| HIGH-DENSITY LIPOPROTEIN FUNCTION IN VARIOUS PATHOLOGICAL CONDITIONS ..... | 16 |
|----------------------------------------------------------------------------|----|

Kalinin S. A., Sharonova T. V., Malkova A. M., Ageev S. V., Semenov K. N., Sharoyko V. V.

|                                                                                                            |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| PROSPECTS FOR THE APPLICATION OF INHIBITORS OF CARBONIC ANHYDRASE<br>ISOFORMS IX AND XII IN ONCOLOGY ..... | 22 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

Vasina L. V., Galebskaya L. V., Galkin M. A., Solovyeva M. A., Tarasova Yu. V.

|                                                                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| VIPERIDAE SNAKE VENOM PHOSPHOLIPASE A <sub>2</sub> . BIOCHEMICAL TARGETS<br>IN THE HUMAN BLOOD CIRCULATORY SYSTEM. REVIEW. PART 2 ..... | 36 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## Original papers

Semenov K. N., Ageev S. V., Iurev G. O., Molchanov O. E., Maistrenko D. N., Sambuk E. V.,  
Rumyantsev A. M., Murin I. V., Sharoiko V. V.

|                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------|----|
| FUNCTIONALIZATION OF GRAPHENE OXIDE AS A WAY TO INCREASE BIOCOMPATIBILITY ..... | 48 |
|---------------------------------------------------------------------------------|----|

Zaitseva Yu. A., Bedrov A. Ia., Moiseev A. A., Kadinskaia M. I., Kovalchuk Iu. P., Rybakov G. V.,  
Veremiichuk V. Iu., Khubulava G. G.

|                                                                                                                                             |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| PROGNOSTIC VALUE OF THE INTRAOPERATIVE D-DIMER LEVEL IN ARTERIAL BLOOD<br>IN OPEN RECONSTRUCTIVE OPERATIONS ON THE AORTOILIAC SEGMENT ..... | 58 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

Isaeva E. R., Vandeeva E. N., Pakhomova F. V., Vorotnikova A. V., Knizhnikova A. A.

|                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------|----|
| PSYCHOLOGICAL ASPECT OF PAIN SYNDROME IN ENDOMETRIOSIS ..... | 68 |
|--------------------------------------------------------------|----|

Bezhenar V. F., Palastin P. M., Ivanov O. A., Deriy E. K., Yukina G. Yu., Sukhorukova E. G.

|                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------|----|
| THE EFFECT OF ARGON PLASMA COAGULATION ON SURGICAL SUTURE MATERIAL ..... | 76 |
|--------------------------------------------------------------------------|----|

## Observation from practice

Kyrianov Yu. M., Totolyan N. A.

|                                                                                                                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| TRANSIENT GLOBAL AMNESIA IN PATIENTS WITH CEREBRAL AUTOSOMAL<br>DOMINANT ARTERIOPATHY WITH SUBCORTICAL INFARCTS,<br>AND LEUKOENCEPHALOPATHY (CADASIL) ..... | 84 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

Korzhenevskaya M. A., Kashina S. V., Gindina T. L., Romanova O. L., Seredina V. A., Laptiev S. A.

|                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------|----|
| MORPHOLOGICAL FEATURES OF A PATIENT WITH PROGEROID PHENOTYPE ..... | 92 |
|--------------------------------------------------------------------|----|

|                               |     |
|-------------------------------|-----|
| Regulations for authors ..... | 100 |
|-------------------------------|-----|



© 2023 Коллектив авторов, 2023  
УДК 618.2/.3-089 : 614.88 (470.23-2)  
DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-3-10-15

Д. Н. Попов\*, А. Ю. Корольков, В. Ф. Беженарь, Л. А. Логвин, С. Ф. Багненко

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

## НЕОТЛОЖНАЯ ХИРУРГИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ У БЕРЕМЕННЫХ И РОЖЕНИЦ: АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И ПОТОКОВ МАРШРУТИЗАЦИИ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

Поступила в редакцию 03.08.2023 г.; принята к печати 06.12.2023 г.

### Резюме

**Введение.** На сегодняшний день, несмотря на развитие медицинских технологий и улучшение логистических аспектов здравоохранения, проблема единых лечебно-диагностических алгоритмов и алгоритмов маршрутизации беременных и рожениц с неотложной хирургической патологией остается до конца не решенной. Первым шагом на пути к ее решению является подробный анализ текущей структуры заболеваемости и путей маршрутизации.

**Цель** — проанализировать заболеваемость неотложной экстрагенитальной хирургической патологией и потоки маршрутизации у беременных и рожениц в городе Санкт-Петербург.

**Методы и материалы.** На основании базы данных о выставленных счетах страховых организаций Санкт-Петербурга на законченные случаи лечения произведен ретроспективный анализ данных беременных пациенток с экстрагенитальной хирургической патологией, госпитализированных в экстренном порядке в период с 2019 по 2021 г. Оценивались структура заболеваемости, сроки доставки в стационар, показания и спектр выполняемых оперативных вмешательств, исходы лечения.

**Выводы.** В структуре неотложных и экстренных госпитализаций у беременных экстрагенитальная хирургическая патология составляет 1 %. Общая доля оперативных вмешательств у пациенток с экстрагенитальной патологией составляет 35,1 %. Маршрутизация беременной с подозрением на хирургическую патологию путем первичного обращения в родильный дом достоверно увеличивает ( $p < 0,05$ ) среднее время до поступления в хирургический стационар.

**Ключевые слова:** беременность, роды, острая хирургическая патология, экстрагенитальная хирургическая патология, маршрутизация, структура заболеваемости

**Для цитирования:** Попов Д. Н., Корольков А. Ю., Беженарь В. Ф., Логвин Л. А., Багненко С. Ф. Неотложная хирургическая патология у беременных и рожениц: анализ структуры заболеваемости и потоков маршрутизации в Санкт-Петербурге. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2023; 30(3):10 – 15. DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-3-10-15.

\* **Автор для связи:** Дмитрий Николаевич Попов, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: [dimtryP@gmail.com](mailto:dimtryP@gmail.com).

Dmitry N. Popov\*, Andrey Yu. Korolkov, Vitaliy F. Bezhenar, Larisa A. Logvin,  
Sergey F. Bagnenko

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

## EMERGENCY SURGICAL PATHOLOGY IN PREGNANT WOMEN AND WOMEN IN LABOR: ANALYSIS OF THE STRUCTURE OF MORBIDITY AND ROUTING PATHS IN ST. PETERSBURG

Received 03.08.2023; accepted 06.12.2023

### Summary

**Relevance.** Today, despite the development of medical technologies and the improvement of the logistical aspects of healthcare, the problem of unified treatment, diagnostic and routing algorithms for pregnant women and women in labor

with urgent surgical pathology remains unresolved. The first step towards its solution is a detailed analysis of the current structure of incidence and routing paths.

The **objective** was to analyze the incidence of urgent extragenital surgical pathology and routing paths in pregnant women and women in labor in St. Petersburg.

**Methods and materials.** Based on the database of invoices issued by insurance organizations in St. Petersburg for completed cases of treatment, we performed a retrospective analysis of the data of pregnant patients with extragenital surgical pathology, hospitalized on an emergency basis in the period from 2019 to 2021. We assessed the structure of morbidity, terms of delivery to the hospital, indications and range of surgical interventions, treatment outcomes.

**Conclusions.** In the structure of urgent and emergency hospitalizations in pregnant women, extragenital surgical pathology is 1 %. The total proportion of surgical interventions in patients with extragenital pathology is 35.1 %. Routing of a pregnant woman with suspected surgical pathology through the primary visit to the maternity hospital significantly increases ( $p < 0.05$ ) the average time to admission to the surgical hospital.

**Keywords:** pregnancy, childbirth, acute surgical pathology, extragenital surgical pathology, routing, morbidity structure

**For citation:** Popov D. N., Korolkov A. Yu., Bezhenar V. F., Logvin L. A., Bagnenko S. F. Emergency surgical pathology in pregnant women and women in labor: analysis of the structure of morbidity and routing paths in St. Petersburg. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2023;30(3):10–15. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-3-10-15.

\* **Corresponding author:** Dmitry N. Popov, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: dimtryP@gmail.com.

## ВВЕДЕНИЕ

Охрана здоровья матери и ребенка является одной из самых важных и весомых проблем современной медицины. В последние десятилетия отмечается увеличение числа экстрагенитальных заболеваний, которые нередко дебютируют или обостряются во время беременности [1–3]. При этом острая хирургическая патология, как правило, оказывает негативное влияние на развивающийся плод и ухудшает перинатальные исходы [4, 5]. Так, почти в  $1/3$  случаев перинатальной смертности у беременных или рожениц выявляется экстрагенитальная патология [6, 7]. Таким образом, любое острое хирургическое заболевание, развивающееся у беременной женщины, следует рассматривать как критическое акушерское состояние [8, 9].

Заболеваемость «острым животом» у беременных составляет по разным данным 1 случай на 500–635 беременностей [6–8]. Оперативное вмешательство при возникновении во время беременности и в родах экстрагенитальной острой хирургической патологии требуется в 0,75–4,8 % случаев [9–12].

Н. Minkoff et al. (2002) и И. И. Кукарская (2012) в своих исследованиях указывают на ряд пациент-специфических факторов, которые повышают риск развития экстрагенитальных заболеваний и их осложнений во время беременности [13, 14]. Так, существует значимая корреляционная связь частоты летального исхода в акушерстве с миграцией населения, неудовлетворительными отношениями в семье, низким уровнем образования. При этом одним из наиболее значимых факторов является удаленность проживания беременной от крупного лечебно-профилактического учреждения. Отмечено, что расстояние более 50 км от лечебного учреждения и проживание в сельской местности в конечном итоге неблагоприятно влияют на течение экстрагенитальной патологии в период гестации и как итог — на исход беременности. Сравнение результатов лечения в муниципальных клиниках США и Индии показало десятикратное

увеличение материнской смертности по причине худшего дородового наблюдения, более позднего поступления в стационар и в более тяжелом состоянии по шкале APACHE [15].

На сегодняшний день, несмотря на развитие медицинских технологий и улучшение логистических аспектов здравоохранения, проблема единых лечебно-диагностических алгоритмов и алгоритмов маршрутизации беременных и рожениц с неотложной хирургической патологией остается до конца не решенной. Первым шагом на пути к ее решению является подробный анализ текущей структуры заболеваемости и путей маршрутизации.

**Цель** — проанализировать заболеваемость неотложной экстрагенитальной хирургической патологией и потоки маршрутизации у беременных и рожениц в городе Санкт-Петербург.

## МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Согласно актуальному Приказу МЗ РФ № 1130-н от 20.10.2020 г., при экстрагенитальных заболеваниях, требующих стационарного лечения, беременная направляется в профильное отделение медицинских организаций вне зависимости от срока беременности при условии совместного наблюдения и ведения врачом-специалистом по профилю заболевания и врачом — акушером-гинекологом [16].

В городе Санкт-Петербург маршрутизация беременных женщин с экстрагенитальной, в том числе и острой хирургической, патологией регламентирована Распоряжением Комитета по здравоохранению по Санкт-Петербургу № 644-р от 03.12.2019 г. [17]. В данном нормативном акте регламентирован перечень стационаров, в которые госпитализируются женщины в период гестации при наличии у них различной экстрагенитальной патологии. Отдельно отмечены лечебно-профилактические учреждения, которые оказывают специализированную медицинскую помощь пациенткам на сроке беременности после 22 недель — это перинатальные центры IIIБ уровня, крупные много-

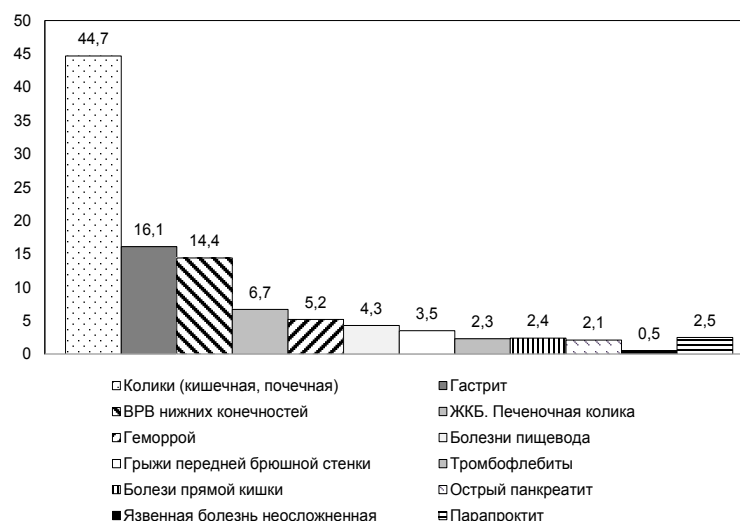


Рис. 1. Распределение по нозологиям беременных, госпитализированных в экстренном порядке с подозрением на острую хирургическую патологию, которые были пролечены консервативно (%)

Fig. 1. Distribution by nosology of pregnant women hospitalized in an emergency with suspected acute surgical pathology, who were treated conservatively (%)

профильные стационары, в структуре которых имеются акушерские клиники или отделения или лечебные учреждения, которые напрямую взаимодействуют с родильными домами или выездной городской акушерской бригадой.

На основании базы данных о выставленных счетах страховых организаций г. Санкт-Петербург на законченные случаи лечения произведен ретроспективный анализ данных беременных пациенток с экстрагенитальной хирургической патологией, госпитализированных в экстренном порядке в период с 2019 по 2021 г. в 14 стационарах. Оценивались структура заболеваемости, сроки доставки в стационар, показания и спектр выполняемых оперативных вмешательств, исходы лечения. На основании данных анамнеза истории болезни проанализирован путь маршрутизации от момента первичного обращения пациентки с жалобами до этапа формирования окончательного диагноза и

госпитализации в стационар. Не включались пациентки с острой гинекологической, урологической, сердечно-сосудистой (кроме осложнений варикозной болезни) патологиями, а также с травмами, ожогами и обморожениями.

Статистический анализ полученных данных проводился в программах Microsoft Excel 2018 и StatPlus ver 6.7.2.0, для определения статистической значимости различия использовался t-критерий Стьюдента ( $p < 0,05$ ). Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенного ретроспективного анализа было установлено, что в период с 2019 по 2021 г. в Санкт-Петербурге по экстренным показаниям в многопрофильные стационары и родовспомогательные учреждения были госпитализированы 698 444 беременных. Из них 6 834 были доставлены бригадами скорой медицинской помощи (СМП) с входящим диагнозом острого хирургического заболевания. Таким образом, в структуре неотложных и экстренных госпитализаций у беременных экстрагенитальная хирургическая патология составила лишь 1 %. Летальных исходов не было. Средний возраст госпитализированных женщин составил  $24,8 \pm 12,1$  лет.

Из 6 834 беременных, госпитализированных с подозрением на острую хирургическую патологию, оперативное лечение было проведено у 2 681 пациентки, что составило 35,1 %. Остальные (64,9 %) были пролечены консервативно. Наибольшую долю (44,7 %) среди последних составили бере-

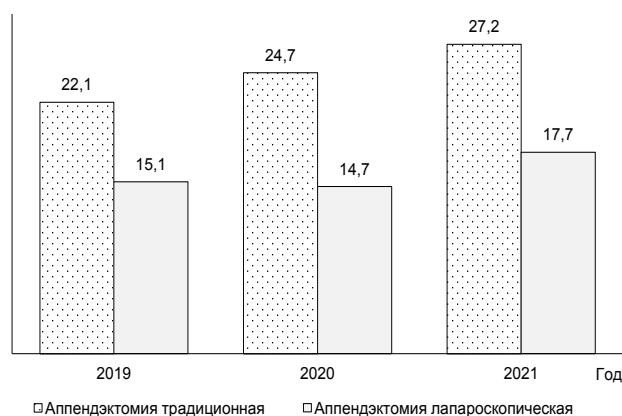


Рис. 2. Соотношение открытых и лапароскопических аппендэктомий (%)

Fig. 2. The ratio of open and laparoscopic appendectomies (%)

# Результаты анализа потоков маршрутизации беременных с подозрением на острую хирургическую патологию

## Results of the analysis of routing paths of pregnant women with suspected acute surgical pathology

|                                                      | СМП      | Женская консультация | Перевод из родильного дома | Самообращение | p     |
|------------------------------------------------------|----------|----------------------|----------------------------|---------------|-------|
| Доля пациенток, %                                    | 67,9 %   | 7,5 %                | 20,8 %                     | 5,7 %         | 0,034 |
| Время от начала заболевания до госпитализации, часов | 20,2±8,6 | 24,5±10,2            | 37,2±5,1                   | 23,2±14,6     | 0,027 |

менные с купированным болевым абдоминальным синдромом, расцененным как кишечная колика. Среди хирургической патологии, требующей консервативной терапии, большую долю составляли пациентки с варикозным расширением вен (ВРВ) нижних конечностей, осложненные тромбозами и тромбофлебитами (14,4 %), а также осложненное течение геморроя (5,2 %) и ЖКБ с печеночной коликой (6,7 %) (рис. 1).

В структуре выполненных оперативных вмешательств наибольшую долю составили аппендэктомии (34,1 %). При этом при анализе в течение 3 лет отмечается преобладание открытых вмешательств над лапароскопическими, однако также можно и отметить, что доля аппендэктомий выполненных эндоскопическим путем ежегодно растет (рис. 2).

Подобная тенденция отмечается и при анализе соотношения открытых и лапароскопических холецистэктомий. Так, последние стабильно преобладают в течение 3 лет в практически трехкратном размере (3,6 % против 9,0 %;  $p<0,05$ ).

Немалую долю в структуре оперативных вмешательств у беременных занимают и хирургические манипуляции на мягких тканях, а именно ПХО ран различных локализаций (17,2 % от общего числа). Из прочих операций на брюшной полости также стоит отметить достаточно большую долю диагностических лапароскопий — 8 % от общего числа.

После проведения оценки структуры заболеваемости и выполненных оперативных вмешательств были проанализированы потоки маршрутизации у беременных с подозрением на острую хирургическую патологию. Было установлено, что существует 4 возможных логистических варианта доставки беременной в хирургический стационар:

- первичное обращение пациентки в скорую медицинскую помощь (СМП) и доставка бригадой СМП в хирургический стационар;
- первичное обращение или доставка пациентки бригадой СМП в родовспомогательное учреждение с последующим осмотром консультирующего хирурга и переводом в хирургический стационар при выявлении соответствующих показаний;
- направление беременной из амбулаторного звена (женской консультации);
- обращение пациентки самостоятельно в приемный покой хирургического стационара.

При проведении анализа установлено, что большинство пациенток было доставлено в хирургический стационар при первичном обращении в СМП

(67,9 %), а при сравнении времени от момента начала заболевания до поступления в ЛПУ наибольшее время отмечалось в случае, когда беременная изначально доставлялась в родильный дом с последующим переводом в хирургический стационар (37,2±5,1 часов;  $p<0,05$ ) (таблица).

Помимо этого, отмечается общая тенденция позднего обращения беременных за медицинской помощью. Так, среднее время от начала заболевания до поступления в стационар составляет более суток (26,5±9,7 часов). Это может быть, вероятно, обусловлено пандемией COVID-19, пик которой пришелся на 2019—2021 гг. Данный факт, в свою очередь, неблагоприятно отражается на исходах заболевания и течения беременности.

## ВЫВОДЫ

1. В структуре неотложных и экстренных госпитализаций у беременных экстрагенитальная хирургическая патология составляет 1 %.

2. Наибольшую долю (44,7 %) среди пролеченных консервативно составляют беременные с купированным болевым абдоминальным синдромом, расцененным как кишечная колика. Среди хирургической патологии, требующей консервативной терапии, большую долю составляют ВРВ нижних конечностей, осложненные тромбозами и тромбофлебитами, а также осложненное течение геморроя и ЖКБ с печеночной коликой.

3. Общая доля оперативных вмешательств у пациенток с экстрагенитальной патологией составляет 35,1 %. При этом наибольшую долю в структуре операций занимают: открытая аппендэктомия — 27 %, ЛС аппендэктомия — 19 % и ПХО ран — 18 %.

4. Маршрутизация беременной с подозрением на хирургическую патологию путем первичного обращения в родильный дом достоверно увеличивает ( $p<0,05$ ) среднее время до поступления в хирургический стационар.

## 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. Беженарь В. Ф., Адамян Л. В., Филиппов О. С. и др. Материнская смертность в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации: сравнительный анализ 2018–2019 гг., концептуальные подходы к снижению // Проблемы репродукции. – 2020. – Т. 26, № 6 (2). – С. 32–40. DOI: 10.17116/repro20202606233.

2. McGory M. L., Zingmond D. S., Tillou A. et al. Negative appendectomy in pregnant women is associated with a substantial risk of fetal loss // J Am Coll Surg. – 2007. – Vol. 205, № 4. – P. 534–40. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.05.025.

3. Мурашко М. А., Сухих Г. Т., Пугачев П. С. и др. Международный и российский опыт мониторингирования критических акушерских состояний // Акушерство и гинекология. – 2021. – Т. 3. – С. 5–11. DOI: 10.18565/aig.2021.3.5-11.

4. Juhasz-Böss I., Laschke M. W., Müller F. et al. Endometriosis: Survey of current diagnostic and therapeutic options and latest research work // Geburtshilfe Frauenheilkd. – 2014. – Vol. 74, № 8. – P. 733–742. DOI: 10.1055/s-0034-1382884. PMID: 25221341; PMCID: PMC4153819.

5. Шень Н. П., Швечкова М. В., Кукарская И. И. Хирургическая патология у беременных: взгляд анестезиолога-реаниматолога на проблему // Трудный пациент. – 2013. – № 2–3. – С. 4–11.

6. Diegelmann L. Nonobstetric abdominal pain and surgical emergencies in pregnancy // Emerg Med Clin North Am. – 2012. – Vol. 30, № 4. – P. 885–901. DOI: 10.1016/j.emc.2012.08.012.

7. Беженарь В. Ф., Добровольская И. А., Левина Т. А. Исследование тяжелых материнских исходов по материалам судебно-медицинских экспертиз // РМЖ. Мать и дитя. – 2018. – Т. 1, № 1. – С. 18–25. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-18-25.

8. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Аудит критических акушерских состояний в Российской Федерации в 2016 г. (методическое письмо Минздрава РФ от 23 октября 2017 г. № 15-4/10/2-7340. URL: <http://docs.cntd.ru/document/556168785> (дата обращения: 10.01.24).

9. Sachs A., Guglielminotti J., Miller R. Risk factors and risk stratification for adverse obstetrical outcomes after appendectomy or cholecystectomy during pregnancy // JAMA Surgery. – 2017. – Vol. 152, № 5. – P. 436–441. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.5045.

10. Башмакова Н. В., Давыденко Н. Б., Мальгина Г. Б. Мониторинг акушерских «near miss» в стратегии развития службы родовспоможения // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. – Т. 19, № 3. – С. 5–10. DOI: 10.17116/rosakush2019190315.

11. Письмо Минздрава РФ № 15-4/383 от 11.03.2021 «О методических подходах к оценке и анализу критических состояний (near miss) на основании критериев ВОЗ». URL: <https://www.arfpoint.ru/docs/o-metodicheskikh-podhodah-k-ocenke-i-analizu-kriticheskikh-sostojanij-near-miss-na-osnovanii-kriteriev-voz/> (дата обращения: 10.01.24).

12. Evaluating the quality of care for severe pregnancy complications. The WHO near-miss approach for maternal

health. 2011. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44692> (accessed: 10.01.24).

13. Minkoff H. Maternal mortality in America: lessons from the developing world // J Am Med Womens Assoc (1972). – 2002. – Vol. 57, № 3. – P. 171–2. PMID: 12146611.

14. Кукарская И. И. Профилактика и резервы снижения материнской смертности в Тюменской области: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01. – М., Рос. ун-т дружбы народов, 2012. – 41 с.

15. Munnur U., Karnad D., Guntupalli K. K. Critically ill obstetric patients in an American and an Indian public hospital: Comparison of case-mix, organ dysfunction, intensive care requirements, and outcomes // Intensive Care Med. – 2005. – Vol. 31. – P. 1087–1094. DOI: 10.1007/s00134-005-2710-5.

16. Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (Приказ МЗ РФ от 20.10.20 г. № 1130н). URL: <http://sudact.ru/law/prikaz-minzdrava-rossii-ot-20102020-n-1130n/prilozhenie-n-1> (accessed: 10.01.24).

17. Распоряжение Комитета по здравоохранению от 03.12.2019 г. № 644-р «Об организации оказания медицинской помощи в Санкт-Петербурге по профилю Акушерство и гинекология». URL: <http://zdrav.spb.ru/ru/for-people/marshrut/> (accessed: 10.01.24).

## REFERENCES

1. Bezhenar V. F., Adamyan L. V., Filippov O. S. et al. Maternal mortality in the Northwestern Federal Region of the Russian Federation: a comparative analysis 2018–2019, conceptual approaches to reduction // Russian Journal of Human Reproduction. 2020;26(6–2):33–41. (In Russ.). DOI: 10.17116/repro20202606233.

2. McGory M. L., Zingmond D. S., Tillou A. et al. Negative appendectomy in pregnant women is associated with a substantial risk of fetal loss // J Am Coll Surg. – 2007; 205(4): 534–40. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.05.025.

3. Murasenko M. A., Sukhikh G. T., Pugachev P. S. et al. International and Russian experience in monitoring maternal near-miss cases // Obstetrics and gynecology. 2021;3:5–11. (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2021.3.5-11.

4. Juhasz-Böss I., Laschke M. W., Müller F. et al. Endometriosis: Survey of Current Diagnostic and Therapeutic Options and Latest Research Work // Geburtshilfe Frauenheilkd. 2014;74(8):733–742. DOI: 10.1055/s-0034-1382884. PMID: 25221341; PMCID: PMC4153819.

5. SHen' N. P., SHvechkova M. V., Kukarskaya I. I. Surgery in pregnancy: the view from anesthesiology and intensive care point // Difficult patient. 2013;(2–3):4–11. (In Russ.).

6. Diegelmann L. Nonobstetric abdominal pain and surgical emergencies in pregnancy // Emerg Med Clin North Am. 2012;30(4):885–901. DOI: 10.1016/j.emc.2012.08.012.

7. Bezhenar V. F., Dobrovolskaya I. A., Levina T. A. Investigation of severe maternal outcomes based on forensic medical examination // Russian journal of Woman and Child Health. 2018;1(1):18–25. (In Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-18-25.

8. Ministerstvo zdravooohraneniya Rossijskoj Federacii. Audit kriticheskikh akusherskikh sostojanij v Rossijskoj Federacii v 2016 g. (metodicheskoe pis'mo Minzdrava RF ot 23.10.2017. № 15-4/10/2-7340. URL: <http://docs.cntd.ru/document/556168785> (accessed: 10.01.24) (In Russ.).

9. Sachs A., Guglielminotti J., Miller R. Risk factors and risk stratification for adverse obstetrical outcomes after appendectomy or cholecystectomy during pregnancy // JAMA Surgery. 2017;152(5):436–441. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.5045.

10. Bashmakova N. V., Davydenko N. B., Malgina G. B. Maternal near-miss monitoring as part of a strategy for the improvement of obstetric care // Russian Bulletin of obstetrician-gynecologist. 2019;19(3):5–10. (In Russ.). DOI: 10.17116/rosakush2019190315.
11. Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation № 15-4/383 from 11.03.2021 “On methodological approaches to the assessment and analysis of critical conditions (near miss) based on WHO criteria”. URL: <https://www.arfpoint.ru/docs/o-metodicheskikh-podhodah-k-ocenke-i-analizu-kriticheskikh-sostojanij-near-miss-na-osnovanii-kriteriev-voz/> (accessed: 10.01.24).
12. Evaluating the quality of care for severe pregnancy complications. The WHO near-miss approach for maternal health. 2011. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44692> (accessed: 10.01.24).
13. Minkoff H. Maternal mortality in America: lessons from the developing world // J Am Med Womens Assoc (1972). 2002;57(3):171–2. PMID: 12146611.
14. Kukarskaya I. I. Prevention and reserves of reduction of maternal mortality in the Tyumen region: autoref. dis. ... Dr. of medical sciences: 14.01.01. M., People's Friendship, University of Russia 2012:41.
15. Munnur U., Karnad D., Guntupalli K. K. Critically ill obstetric patients in an American and an Indian public hospital: Comparison of case-mix, organ dysfunction, intensive care requirements, and outcomes: Intensive Care Med. 2005;31:1087–1094. DOI: 10.1007/s00134-005-2710-5.
16. Procedure for the provision of medical care in the profile “obstetrics and gynecology” (Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 20.10.20, No. 1130n). URL: <http://sudact.ru/law/prikaz-minzdrava-rossii-ot-20102020-n-1130n/prilozhenie-n-1> (accessed: 10.01.24).
17. Order of the Committee on Health of 03.12.2019 № 644-r “On the organization of medical care in St. Petersburg in the profile of Obstetrics and Gynecology”. URL: <http://zdrav.spb.ru/ru/for-people/marshrut/> (accessed: 10.01.24).

### Информация об авторах

**Попов Дмитрий Николаевич**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургии госпитальной № 2 с клиникой, заведующий хирургическим отделением № 4 (неотложной хирургии) НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-6995-4601; **Корольков Андрей Юрьевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии госпитальной № 2 с клиникой, руководитель отдела общей и неотложной хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7449-6908; **Беженар Виталий Федорович**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и неонатологии/репродуктологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-7807-4929; **Логвин Лариса Алексеевна**, врач-хирург хирургического отделения № 4 (неотложной хирургии) НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0008-4997-9543; **Багненко Сергей Федорович**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ректор, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6380-137X.

### Information about authors:

**Popov Dmitry N.**, Cand. of Sci. (Med), Assistant of the Hospital Surgery Department № 2 with Clinic, Head of the Surgical Department № 4 (emergency surgery) of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-6995-4601; **Korolkov Andrey Yu.**, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Hospital Surgery Department № 2 with Clinic, Head of the Department of General and Emergency Surgery of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7449-6908; **Bezhenar Vitaliy F.**, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology/Reproductive Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-7807-4929; **Logvin Larisa A.**, Surgeon of Surgical Department № 4 (emergency surgery) of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0008-4997-9543; **Bagnenko Sergey F.**, Dr. of Sci. (Med), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Rector, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6380-137X.



© 2023 Коллектив авторов, 2023  
УДК 616 : 612.397.3  
DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-3-16-21

Н. Н. Смирнова<sup>1\*</sup>, Н. Б. Купrienko<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

## ФУНКЦИЯ ЛИПОПРОТЕИНОВ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Поступила в редакцию ???.2023 г.; принята к печати 06.12.2023 г.

### Резюме

В обзоре рассмотрены изменения структуры и функции липопротеинов высокой плотности (ЛВП), играющие важную роль в патогенезе ряда хронических заболеваний, так или иначе стимулирующих развитие атеросклероза. Доказано, что функция ЛВП нарушается при ряде генетических и приобретенных заболеваний, ведущих к дислипидемии и связанных с повышенным сердечно-сосудистым риском, таких как семейная гиперхолестеринемия, ожирение, метаболический синдром, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, воспалительные и аутоиммунные заболевания.

**Ключевые слова:** липопротеины высокой плотности, атеросклероз, семейная гиперхолестеринемия, ожирение, хроническая болезнь почек, сахарный диабет

**Для цитирования:** Смирнова Н. Н., Купrienko Н. Б., Уразгильдеева С. А. Функция липопротеинов высокой плотности при различных патологических состояниях. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2023; 30(3):16–21. DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-3-16-21.

\* 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](mailto: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> Saint-Petersburg University, Saint Petersburg, Russia

## HIGH-DENSITY LIPOPROTEIN FUNCTION IN VARIOUS PATHOLOGICAL CONDITIONS

Received ???.2023; accepted 06.12.2023

### Summary

The review considers changes in the structure and function of high-density lipoproteins (HDL), which play an important role in the pathogenesis of a number of chronic diseases that somehow stimulate the development of atherosclerosis. HDL function has been shown to be impaired in a number of genetic and acquired diseases leading to dyslipidemia and associated with increased cardiovascular risk such as familial hypercholesterolemia, obesity, metabolic syndrome, chronic kidney disease, diabetes mellitus, inflammatory and autoimmune diseases

**Keywords:** high-density lipoproteins, atherosclerosis, familial hypercholesterinemia, obesity, chronic kidney disease, diabetes mellitus

**For citation:** Smirnova N. N., Kuprienko N. B., Urazgildeeva S. A. High-density lipoprotein function in various pathological conditions. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2023;30(3):16–21. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-3-16-21.

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

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время доказано, что определение количества липопротеинов, в частности липопротеинов высокой плотности, не вполне отражает липидный статус. Структура и функции ЛВП могут претерпевать определенные изменения при тех или иных патологических состояниях и играют важную роль в патогенезе ряда хронических заболеваний, так или иначе стимулирующих развитие атеросклероза. Наибольшее значение для поддержания липидного гомеостаза имеет функция обратного тока холестерина (ОТХ) ЛВП.

## ФУНКЦИЯ ОТХ ЛВП ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Клиническая значимость ОТХ ЛВП подтверждается многими исследованиями, в которых была обнаружена обратная зависимость между ОТХ и распространенностью атеросклероза, а также частотой сердечно-сосудистых событий, возникающих независимо от уровня ХС-ЛВП в плазме [1].

Значение функциональной способности ЛВП осуществлять отток ХС из макрофагов в защите от атеросклероза была впервые выявлена A. V. Khera et al. в 2011 г. [2]. Они оценили ОТХ ЛВП примерно у 1000 субъектов, продемонстрировав обратную зависимость между этим функциональным параметром и субклиническим атеросклерозом, не зависящую от уровня ХС-ЛВП в плазме. Доказана значимость кассетных транспортеров в ремоделировании ЛВП в плазме. В их числе АТФ-связывающий кассетный переносчик A1 (ABCA1), лецитин-холестерин-ацилтрансфераза (ЛХАТ), белок-переносчик эфира холестерина (СЕТР), печеночная липаза, белок-переносчик фосфолипидов, эндотелиальная липаза и сквенджер-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 ABCA1 [3].

Позже в исследовании «случай-контроль» были проанализированы 150 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), получавшие гиполипидемическую терапию и 110 здоровых взрослых без клинических проявлений ССЗ и не получавших лечение. В этом исследовании способность ЛВП к оттоку ХС измерялась с использованием макрофагов, обработанных флуоресцентно меченным холестерином. Было обнаружено, что у пациентов основной группы ОТХ ЛВП снижен по сравнению с контрольной группой и связан с более высокими шансами развития ОКС независимо от уровней ХС ЛВП в плазме [4]. Интересно, что после 6 месяцев стандартной терапии ОТХ ЛВП восстанавливался у пациентов с ОКС, что еще раз указывает на то, что этот функциональный параметр является хорошим

кандидатом для прогнозирования риска ССЗ. У пациентов с ССЗ ОТХ был снижен по сравнению со здоровым контролем несмотря на то, что первые имели более высокие уровни ХС-ЛВП в плазме [5]. Доказана прогностическая роль ОТХ ЛВП в отношении риска сердечно-сосудистых катастроф. Так, в исследовании PREDIMED у пациентов с высоким риском ССЗ более высокие показатели ОТХ были связаны с более низкой вероятностью ОКС и, в частности, с более низким риском инфаркта миокарда независимо от других факторов, включая уровень ХС-ЛВП в плазме [6].

Доказано, что ОТХ нарушается при ряде генетических заболеваний, ведущих к дислипидемии, а также при определенных патологических состояниях, связанных с повышенным сердечно-сосудистым риском, наиболее значимые из которых – семейная гиперхолестеринемия (СГХС), ожирение, метаболический синдром, хроническая болезнь почек, сахарный диабет.

СГХС определяется как фенотип, объединяющий мутации нескольких генов, регулирующих образование и функцию ЛНП, с пожизненным повышенным уровнем ХС-ЛНП, ксантомами сухожилий и чрезвычайно высоким риском преждевременных ССЗ атеросклеротического генеза. Несмотря на отсутствие прямых мутаций в генах, связанных с ЛВП, многие исследования показали, что СГХС обычно связана с количественными и качественными изменениями свойств ЛВП, негативно влияющими на их антиатерогенную роль ОТХ [7]. Повышенная атерогенность ЛНП и нарушенная функция ЛВП выявлены у детей с СГХС [8]. I. O. Ottestad et al. (2006) сообщили, что пациенты с СГХС с высоким содержанием ЛВП, богатыми ТГ, демонстрируют снижение противовоспалительных свойств ЛВП и способность стимулировать отток ХС из макрофагов [9].

Ожирение – признанный фактор высокого риска ССЗ. У пациентов с ожирением обычно наблюдается множество патологических состояний, включая атерогенную дислипидемию с низким уровнем ЛВП, измененным распределением подклассов ЛВП, составом и функциями, а также повышенным содержанием липопротеинов, перегруженных ТГ [10]. Показано, что ОТХ связан с ключевыми звеньями патогенеза ожирения: с индексом массы тела (ИМТ) [11], с эндотелиальной дисфункцией [12], с низким уровнем адипонектина [13].

Метаболический синдром (МС) представляет собой совокупность патологических состояний, включая ожирение, гипертонию, неалкогольную жировую болезнь печени, инсулинорезистентность, гипертриглицеридемию и дислипидемию, что приводит к двукратному увеличению риска ССЗ. В настоящее время существует как минимум 7 альтернативных критериев диагностики МС (WHO-World Health Organization; EGIR-European

Group for the Study of Insulin Resistance; NCEP-ATP III-National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III; AACE-American Association of Clinical Endocrinologists; IDF International Diabetes Federation; Международного института метаболического синдрома, «Рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома») [14]. У пациентов с МС имеют место не только аномальные уровни ЛВП, но и нарушения их структуры и функции [15]. При МС обычно увеличивается число мелких плотных частиц ЛЛВП и пре-ЛВП вместе с уменьшением зрелых ЛВП вследствие измененного внутрисосудистого ремоделирования ЛВП. Нарушен баланс между отдельными этапами оттока ХС. Увеличенный ABCA1-зависимый отток ХС не может компенсировать снижение ABCG1- и SR-BI-опосредованного ОТХ [16]. Инсулинорезистентность признана центральным звеном патогенеза МС. В ряде последних публикаций предлагается соотношение ТГ/ЛВП как компонент и маркер инсулинорезистентности при МС в педиатрической практике [17, 18].

*Хроническая болезнь почек* (ХБП) признана фактором риска ССЗ независимо от других традиционных факторов риска [19]. ХБП сопровождается нарушением метаболизма липопротеинов, которое приводит к дислипидемии. Происходит не только снижение уровней ЛВП, но и изменение в структуре и составе ЛВП [20]. В ряде ранних публикаций утверждалось, что у пациентов с ХБП снижена интенсивность ОТХ. Однако более поздние исследования показали, что снижение ОТХ отмечено только при 3–5 стадиях ХБП и у пациентов на гемодиализе. Авторы предполагают, что нарушение ОТХ может не играть основной роли в патогенезе атеросклероза на более ранних стадиях заболевания почек [21]. При сравнении ОТХ у нескольких групп обследованных — у здоровых субъектов, у пациентов с одним фактором риска ССЗ, у пациентов с установленной ишемической болезнью и у пациентов с 3–5 стадиями ХБП — оказалось, что по сравнению со здоровыми субъектами во всех группах снижена способность сыворотки доставлять ХС в печень через SR-BI [22]. Авторы предположили, что именно нарушения в последнем этапе реутилизации ХС способствуют повышению риска ишемической болезни при ХБП.

*Воспаление* — термин, охватывающий широкий и сложный комплекс процессов, развивающихся за счет активации клеток естественной и/или адаптивной иммунной системы в ответ на патоген или что-то, воспринимаемое как патоген, и на повреждение тканей. Активация иммунных клеток связана с секрецией нескольких растворимых медиаторов и экспрессией рецепторов, участвующих не только в перекрестном взаимодействии с другими иммунными клетками, но и в регуляции неиммунных клеток, в том числе адипоцитов и гепатоцитов. Воспаление влияет на уровни и состав

циркулирующих липопротеинов и на гомеостаз клеточного ХС через регуляцию переносчиков клеточного ХС [23]. Однако такая взаимосвязь, по-видимому, является двунаправленной, поскольку дисфункциональные сывороточные липопротеины, в частности ЛВП, и дисбаланс клеточного ХС могут быть важными факторами, генерирующими или усиливающими провоспалительные сигналы. Более того, нарушение оттока ХС и накопление его в дендритных клетках способствуют активации Т-клеток и потере иммунной толерантности [24]. Действительно, клинические данные подтверждают связь между нарушением ОТХ ЛВП и воспалением в нескольких состояниях, таких как острая фаза воспалительной реакции и ревматологические заболевания.

*Острая фаза воспалительной реакции* (ОФВ) является системным защитным ответом хозяина против инфекционных агентов или других вредных патогенов и часто связана с сепсисом. Во время ОФВ, и особенно при сепсисе, уровни ЛВП низкие, возможно, из-за увеличения клиренса и уменьшения синтеза частиц ЛВП. Кроме того, происходят глубокие модификации состава ЛВП с вытеснением апоА-1 [25, 26].

*Ревматологические аутоиммунные заболевания* связаны с ускоренным атеросклерозом и повышенным риском ССЗ за счет различных механизмов, включающих традиционные и специфические факторы риска [27]. Липидный метаболизм может нарушаться по 2 вариантам в зависимости от активности заболевания и лечения. В некоторых случаях повышается содержание проатерогенных липопротеинов и снижается уровень ЛВП аналогично общей популяции с высоким риском ССЗ. Чаще, особенно во время вспышек активности заболевания, типичный липидный профиль характеризуется снижением общего ХС и ХС-ЛНП, ХС-ЛВП при сниженном или нормальном уровне ТГ. Однако эта картина не является защитной с точки зрения риска ССЗ. Сообщалось о нарушении ОТХ ЛВП при различных ревматологических аутоиммунных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит и системная красная волчанка [29, 30]. У пациентов с этой патологией ОТХ ЛВП был обратно связан с субклиническим атеросклерозом сонных артерий [31].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отток ХС из макрофагов в печень, осуществляемый ЛВП, — сложный процесс, состоящий из многих звеньев, каждое из которых вносит свой вклад в предотвращение либо в прогрессирование атеросклероза и может быть целью для терапевтического воздействия. Доказана значимость определения обратного тока ХС в патогенезе таких состояний, как ожирение, метаболический синдром, хроническая болезнь почек, активное воспаление, ревматологическая патология. Определение функ-

ции липопротеинов в норме и патологии — новая глава в изучении патогенеза атеросклероза и путей его профилактики.

### 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. Soria-Flórido M. T., Schröder H., Grau M. et al. 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.
2. Khera A. V., Cuchel M., de la Llera-Moya M. et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364. – P. 127–135. DOI: 10.1056/NEJMoa1001689.
3. Перова Н. В. Атеромаркеры липопротеинов высокой плотности. Часть I. Липопротеины высокой плотности: структура, состав, физико-химические и физиологические антиатерогенные свойства, их механизмы и маркеры (обзор литературы) // *Профилактическая медицина*. – 2017. – Т. 20, № 3. – С. 47–54.
4. Agarwala A. P., Rodrigues A., Risman M. 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. Thakkar H., Vincent V., Roy A et al. HDL functions and their interaction in patients with ST elevation myocardial infarction: A case control study // *Lipids Health Dis.* – 2020. – Vol. 19. – P. 75. DOI: 10.1186/s12944-020-01260-4.
6. Agarwala A. P., Rodrigues A., Risman M. 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.
7. Soria-Flórido M. T., Castañer O., Lassale C. et al. Dysfunctional high-density lipoproteins are associated with a greater incidence of acute coronary syndrome in a population at high cardiovascular risk: a nested case-control study // *Circulation*. – 2020. – Vol. 141, № 6. – P. 444–453. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041658.
8. Christensen J. J., Narverud I., Ruuth M. et al. Children with familial hypercholesterolemia display changes in LDL and HDL function: A cross-sectional study // *J Intern Med.* – 2021. – Vol. 290, № 5. – P. 1083–1097. DOI: 10.1111/joim.13383.
9. Ottestad I. O., Halvorsen B., Balstad T. R. et al. Triglyceride-rich HDL3 from patients with familial hypercholesterolemia are less able to inhibit cytokine release or to promote cholesterol efflux // *J. Nutr.* – 2006. – Vol. 136. – P. 877–881. DOI: 10.1093/jn/136.4.877.
10. Hussein H., Saheb S., Couturier M. et al. Small, dense high-density lipoprotein 3 particles exhibit defective antioxidative and anti-inflammatory function in familial hypercholesterolemia: Partial correction by low-density lipoprotein apheresis // *J Clin Lipidol.* – 2016. – Vol. 10, № 1. – P. 124–33. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.10.006.
11. Talbot C. P. J., Plat J., Joris P. J. et al. HDL cholesterol efflux capacity and cholesteryl ester transfer are associated with body mass, but are not changed by diet-induced weight loss: A randomized trial in abdominally obese men // *Atherosclerosis*. – 2018. – Vol. 274. – P. 23–28. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.04.029.12.
12. Vazquez E., Sethi A. A., Freeman L. et al. High-density lipoprotein cholesterol efflux, nitration of apolipoprotein A-I, and endothelial function in obese women // *Am. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 109. – P. 527–532. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.10.008.
13. Marsche G., Zelzer S., Meinitzer A. et al. Adiponectin predicts high-density lipoprotein cholesterol efflux capacity in adults irrespective of body mass index and fat distribution // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2017. – Vol. 102. – P. 4117–4123. DOI: 10.1210/je.2017-00933.
14. Успенский Ю. П., Петренко Ю. В., Гулунов З. Х. и др. Метаболический синдром. Учебное пособие. – СПб., 2017. – 60 с.
15. Stadler J. T., Marsche G. Obesity-related changes in high-density lipoprotein metabolism and function // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21. – P. 8985. DOI: 10.3390/ijms21238985.
16. Wang H. H., Lee D. K., Liu M. et al. Novel insights into the pathogenesis and management of the metabolic syndrome // *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* – 2020. – Vol. 23. – P. 189–230. DOI: 10.5223/pghn.2020.23.3.189.
17. Gall J., Frisdal E., Bittar R. et al. Association of cholesterol efflux capacity with clinical features of metabolic syndrome: Relevance to atherosclerosis // *J. Am. Heart Assoc.* – 2016. – Vol. 5. – P. 1–13. DOI: 10.1161/JAHA.116.004808.1007/s00592-015-0824-y.
18. Nur Zati Iwani A. K., Jalaludin M. Y., Yahya A. et al. TG: HDL-C ratio as insulin resistance marker for metabolic syndrome in children with obesity // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2022. – Vol. 13. – P. 852290. DOI: 10.3389/fendo.2022.852290.
19. Podkowińska A., Formanowicz D. Chronic kidney disease as oxidative stress-and inflammatory-mediated cardiovascular disease // *Antioxidants*. – 2020. – Vol. 9. – P. 752. DOI: 10.3390/antiox9080752.
20. Rysz J., Gluba-Brzózka A., Rysz-Górczyńska M., Franczyk B. The role and function of HDL in patients with chronic kidney disease and the risk of cardiovascular disease // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21. – P. 601. DOI: 10.3390/ijms21020601.
21. Meier S. M., Wulsch A., Hollaus M. et al. Effect of chronic kidney disease on macrophage cholesterol efflux // *Life Sci.* – 2015. – Vol. 136. – P. 1–6. DOI: 10.1016/j.lfs.2015.06.005.
22. Gipson G. T., Carbone S., Wang J. et al. Impaired delivery of cholesterol effluxed from macrophages to hepatocytes by serum from CKD patients may underlie increased cardiovascular disease risk // *Kidney Int. Reports*. – 2020. – Vol. 5. – P. 199–210. DOI: 10.1016/j.ekir.2019.11.003.
23. Lightbody R. J., Taylor J. M. W., Dempsey Y., Graham A. MicroRNA sequences modulating inflammation and

lipid accumulation in macrophage “foam” cells: Implications for atherosclerosis // *World J. Cardiol.* – 2020. – Vol. 12. – P. 303–333. DOI: 10.4330/wjc.v12.i7.303.

24. Nazir S., Jankowski V., Bender G. et al. Interaction between high-density lipoproteins and inflammation: Function matters more than concentration! // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2020. – Vol. 159. – P. 94–119. DOI: 10.1016/j.addr.2020.10.006.

25. Tanaka S., Couret D., Tran-Dinh A. et al. High-density lipoproteins during sepsis: From bench to bedside // *Crit. Care.* – 2020. – Vol. 24. – P. 1–11. DOI: 10.1186/s13054-020-02860-3.

26. Sharma N. K., Tashima A. K., Brunialti M. K. C. et al. Proteomic study revealed cellular assembly and lipid metabolism dysregulation in sepsis secondary to community-acquired pneumonia // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7. – P. 1–13. DOI: 10.1038/s41598-017-15755-1.

27. Quevedo-Abeledo J. C., Sánchez-Pérez H., Tejera-Segura B. et al. Differences in HDL-cholesterol efflux capacity between patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis // *Arthritis Care Res.* – 2021. – Vol. 73, № 11. – P. 1590–1596. DOI: 10.1002/acr.24407.

28. Hollan I., Meroni P. L., Ahearn J. M. et al. Cardiovascular disease in autoimmune rheumatic diseases // *Autoimmun. Rev.* – 2013. – Vol. 12. – P. 1004–1015. DOI: 10.1016/j.autrev.2013.03.013.

29. Ferraz-Amaro I., Hernández-Hernández M. V., Armas-González E. et al. HDL cholesterol efflux capacity is related to disease activity in psoriatic arthritis patients // *Clin. Rheumatol.* – 2020. – Vol. 39. – P. 1871–1880. DOI: 10.1007/s10067-020-04961-4.

30. Sánchez-Pérez H., Quevedo-Abeledo J. C., de Armas-Rillo L. et al. Impaired HDL cholesterol efflux capacity in systemic lupus erythematosus patients is related to subclinical carotid atherosclerosis // *Rheumatology.* – 2020. – Vol. 59. – P. 2847–2856. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa038.

## REFERENCES

1. Soria-Flórido M. T., Schröder H., Grau M. et al. 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.

2. Khera A. V., Cuchel M., de la Llera-Moya M. et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis // *N. Engl. J. Med.* 2011;364:127–135. DOI: 10.1056/NEJMoa1001689.

3. Perova N. V. Atheromarkers of high-density lipoproteins. Part 1. 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.

4. Agarwala A. P., Rodrigues A., Risman M. 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. Thakkar H., Vincent V., Roy A et al. HDL functions and their interaction in patients with ST elevation myocardial infarction: A case control study // *Lipids Health Dis.* 2020;19:75. DOI: 10.1186/s12944-020-01260-4.

6. Agarwala A. P., Rodrigues A., Risman M. 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.

7. Soria-Flórido M. T., Castañer O., Lassale C. et al. Dysfunctional high-density lipoproteins are associated with a greater incidence of acute coronary syndrome in a population at high cardiovascular risk: a nested case-control study // *Circulation.* 2020;444–453. DOI: 10.1161/CIRCULATION-AHA.119.041658.

8. Christensen J. J., Narverud I., Ruuth M. et al. Children with familial hypercholesterolemia display changes in LDL and HDL function: A cross-sectional study // *J Intern Med.* 2021;290(5):1083–1097. DOI: 10.1111/joim.13383.

9. Ottestad I. O., Halvorsen B., Balstad T. R. et al. Triglyceride-rich HDL3 from patients with familial hypercholesterolemia are less able to inhibit cytokine release or to promote cholesterol efflux // *J. Nutr.* 2006;136:877–881. DOI: 10.1093/jn/136.4.877.

10. Hussein H., Saheb S., Couturier M. et al. Small, dense high-density lipoprotein 3 particles exhibit defective anti-oxidative and anti-inflammatory function in familial hypercholesterolemia: Partial correction by low-density lipoprotein apheresis // *J Clin Lipidol.* 2016;10(1):124–33. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.10.006.

11. Talbot C. P. J., Plat J., Joris P. J. et al. HDL cholesterol efflux capacity and cholesteryl ester transfer are associated with body mass, but are not changed by diet-induced weight loss: A randomized trial in abdominally obese men // *Atherosclerosis.* 2018;274:23–28. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.04.029.12.

12. Vazquez E., Sethi A. A., Freeman L. et al. High-density lipoprotein cholesterol efflux, nitration of apolipoprotein A-I, and endothelial function in obese women // *Am. J. Cardiol.* 2012;109:527–532. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.10.008.

13. Marsche G., Zelzer S., Meinitzer A. et al. Adiponectin predicts high-density lipoprotein cholesterol efflux capacity in adults irrespective of body mass index and fat distribution // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017;102:4117–4123. DOI: 10.1210/je.2017-00933.

14. Uspensky Y. P., Petrenko Y. V., Gulunov Z. H. et al. Metabolic syndrome. Study guide. St. Petersburg, 2017:60.

15. Stadler J. T., Marsche G. Obesity-related changes in high-density lipoprotein metabolism and function // *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:8985. DOI: 10.3390/ijms21238985.

16. Wang H. H., Lee D. K., Liu M. et al. Novel insights into the pathogenesis and management of the metabolic syndrome // *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* 2020;23:189–230. DOI: 10.5223/pghn.2020.23.3.189.

17. Gall J., Frisdal E., Bittar R. et al. Association of cholesterol efflux capacity with clinical features of metabolic syndrome: Relevance to atherosclerosis // *J. Am. Heart Assoc.* 2016;5:1–13. DOI: 10.1161/JAHA.116.004808.1007/s00592-015-0824-y.

18. Nur Zati Iwani A. K., Jalaludin M. Y., Yahya A. et al. TG: HDL-C ratio as insulin resistance marker for metabolic syndrome in children with obesity // *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:852290. DOI: 10.3389/fendo.2022.852290.

19. Podkowińska A., Formanowicz D. Chronic kidney disease as oxidative stress-and inflammatory-mediated cardiovascular disease // *Antioxidants.* 2020;9:752. DOI: 10.3390/antiox9080752.

20. Rysz J., Gluba-Brzóška A., Rysz-Górczyńska M., Franczyk B. The role and function of HDL in patients with chronic kidney disease and the risk of cardiovascular disease // *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:601. DOI: 10.3390/ijms21020601.

21. Meier S. M., Wultsch A., Hollaus M. et al. Effect of chronic kidney disease on macrophage cholesterol efflux // *Life Sci.* 2015;136:1–6. DOI: 10.1016/j.lfs.2015.06.005.

22. Gipson G. T., Carbone S., Wang J. et al. Impaired delivery of cholesterol effluxed from macrophages to hepatocytes by serum from CKD patients may underlie increased

cardiovascular disease risk // *Kidney Int. Reports.* 2020; 5:199–210. DOI: 10.1016/j.ekir.2019.11.003.

23. Lightbody R. J., Taylor J. M. W., Dempsie Y., Graham A. MicroRNA sequences modulating inflammation and lipid accumulation in macrophage “foam” cells: Implications for atherosclerosis // *World J. Cardiol.* 2020;12:303–333. DOI: 10.4330/wjc.v12.i7.303.

24. Nazir S., Jankowski V., Bender G. et al. Interaction between high-density lipoproteins and inflammation: Function matters more than concentration! // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2020;159:94–119. DOI: 10.1016/j.addr.2020.10.006.

25. Tanaka S., Couret D., Tran-Dinh A. et al. High-density lipoproteins during sepsis: From bench to bedside // *Crit. Care.* 2020;24:1–11. DOI: 10.1186/s13054-020-02860-3.

26. Sharma N. K., Tashima A. K., Brunialti M. K. C. et al. Proteomic study revealed cellular assembly and lipid metabolism dysregulation in sepsis secondary to community-acquired pneumonia // *Sci. Rep.* 2017;7:1–13. DOI: 10.1038/s41598-017-15755-1.

27. Quevedo-Abeledo J. C., Sánchez-Pérez H., Tejera-Segura B. et al. Differences in HDL-cholesterol efflux capacity between patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis // *Arthritis Care Res.* 2021;73(11):1590–1596. DOI: 10.1002/acr.24407.

28. Hollan I., Meroni P. L., Ahearn J. M. et al. Cardiovascular disease in autoimmune rheumatic diseases // *Autoimmun. Rev.* 2013;12:1004–1015. DOI: 10.1016/j.autrev.2013.03.013.

29. Ferraz-Amaro I., Hernández-Hernández M. V., Armas-González E. et al. HDL cholesterol efflux capacity is related to disease activity in psoriatic arthritis patients // *Clin. Rheumatol.* 2020;39:1871–1880. DOI: 10.1007/s10067-020-04961-4.

30. Sánchez-Pérez H., Quevedo-Abeledo J. C., de Armas-Rillo L. et al. Impaired HDL cholesterol efflux capacity in systemic lupus erythematosus patients is related to subclinical carotid atherosclerosis // *Rheumatology.* 2020;59:2847–2856. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa038.

### Информация об авторах

**Смирнова Наталия 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, 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, SPIN: 3394-8106; **Уразгильдеева Сорея 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, 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, SPIN: 4518-0640; **Kuprienko Natalia B.**, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Pediatrics, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-2054-3419, SPIN: 3394-8106; **Urazgildeeva Soreia A.**, Cand. of Sci. (Med), Leading Research Fellow of Atherosclerosis Department, Scientific, Clinical and Educational Center «Cardiology», St Petersburg University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-3046-372X, SPIN: 1322-4940.



© Коллектив авторов, 2023  
УДК 616-006-08 : 577.112.3 : 661.847  
DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-3-22-35

С. А. Калинин<sup>1</sup>, Т. В. Шаронова<sup>1,3</sup>, А. М. Малкова<sup>1,2</sup>, С. В. Агеев<sup>1,2</sup>, К. Н. Семёнов<sup>1,2</sup>,  
В. В. Шаройко<sup>1,2,4\*</sup>

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

<sup>2</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>3</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тольяттинский государственный университет», г. Тольятти, Россия

## ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ IX И XII ИЗОФОРМ КАРБОАНГИДРАЗЫ В ОНКОЛОГИИ

Поступила в редакцию 28.10.2023 г.; принята к печати 06.12.2023 г.

### Резюме

Изоформы IX и XII карбоангидразы человека играют ключевую роль в поддержании кислотно-основного равновесия в солидных опухолях, формируя благоприятное микроокружение для роста, инвазии и метастазирования опухолевых клеток. В последние несколько лет рядом научных групп опубликованы результаты о том, что ингибирование изоформ IX и XII значительно повышает эффективность классической химиотерапии, позволяет подавлять резистентность опухолевых клеток к химиотерапии и повысить их чувствительность к применяемым препаратам (в том числе снижение дозы цитостатиков). В обзоре нами проведен анализ научной литературы о роли изоформ IX и XII карбоангидразы в канцерогенезе и по комбинированному действию ингибиторов карбоангидраз с противоопухолевыми препаратами.

**Ключевые слова:** ингибиторы карбоангидраз, сульфонамиды, онкологические заболевания

**Для цитирования:** Калинин С. А., Шаронова Т. В., Малкова А. М., Агеев С. В., Семёнов К. Н., Шаройко В. В. Перспективы применения ингибиторов IX и XII изоформ карбоангидразы в онкологии. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2023; 30(3):22–35. DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-3-22-35.

\* Автор для связи: Владимир Владимирович Шаройко, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: [sharoyko@gmail.com](mailto:sharoyko@gmail.com).

Stanislav A. Kalinin<sup>1</sup>, Tatiana V. Sharonova<sup>1,3</sup>, Anna M. Malkova<sup>1,2</sup>, Sergei V. Ageev<sup>1,2</sup>,  
Konstantin N. Semenov<sup>1,2</sup>, Vladimir V. Sharoyko<sup>1,2,4\*</sup>

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

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

<sup>3</sup> Petrov National Medical Research Center for Oncology, Saint Petersburg, Russia

<sup>4</sup> Tolyatti State University, Center for Medicinal Chemistry, Tolyatti, Russia

## PROSPECTS FOR THE APPLICATION OF INHIBITORS OF CARBONIC ANHYDRASE ISOFORMS IX AND XII IN ONCOLOGY

Received 28.10.2023; accepted 06.12.2023

### Summary

Human carbonic anhydrase isoforms IX and XII play a key role in maintaining acid-base balance in solid tumors, creating a favorable microenvironment for the growth, invasion and metastasis of tumor cells. In the last few years, a number of scientific groups have published results that inhibition of isoforms IX and XII significantly increases the effectiveness of classical chemotherapy, makes it possible to suppress the resistance of tumor cells to chemotherapy and increase their sensitivity to the used drugs (including reducing the dose of cytostatics). In the review, we analyzed the scientific literature on the role of carbonic anhydrase isoforms IX and XII in carcinogenesis and on the combined effect of carbonic anhydrase inhibitors with antitumor drugs.

**Keywords:** carbonic anhydrase inhibitors, sulfonamides, oncological diseases

**For citation:** Kalinin S. A., Sharonova T. V., Malkova A. M., Ageev S. V., Semenov K. N., Sharoyko V. V. Prospects for the application of inhibitors of carbonic anhydrase isoforms IX and XII in oncology. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2023;30(3):22–35. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-3-22-35.

\* **Corresponding author:** Vladimir V. Sharoyko, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: sharoyko@gmail.com.

## ВВЕДЕНИЕ

Карбоангидразы человека (КАЧ) представляют собой семейство цинксодержащих металлоферментов, катализирующих обратимую реакцию гидратации диоксида углерода до бикарбонат-иона и иона водорода в живых организмах [1]. Данная реакция контролирует кислотно-основное равновесие как во внутриклеточном, так и во внеклеточном пространстве и важна для протекания многих физиологических процессов. Известно 15 изоформ КАЧ, которые обладают высокой гомологией в строении активного центра, однако демонстрируют тканеспецифичность экспрессии, различаются по каталитической активности и субклеточной локализации [2]. Существуют цитоплазматические (I, II, III, VII, VIII, X, XI, XIII), митохондриальные (VA, VB), секретируемые (VI) и поверхностные трансмембранные (IV, IX, XII, XIV) изоформы КАЧ [3]. КАЧ играют важную роль в фундаментальных физиологических процессах, таких как регуляция гомеостаза и pH, электролитный баланс, глюконеогенез, липогенез, резорбция костной ткани и др. [4]. Известно, что аномальная активность или профили экспрессии КАЧ связаны с рядом заболеваний, таких как глаукома, отек, ожирение, невропатическая боль и онкологические заболевания. Таким образом, ряд изоформ КАЧ признаны как ключевые терапевтические мишени; также появляются новые

сообщения о роли КАЧ в различных патологических процессах [5].

Изоформы IX и XII КАЧ являются мембраносвязанными; их строение характеризуется наличием внеклеточного каталитического домена, короткого трансмембранного домена и короткого внутриклеточного домена. Однако существенным отличием в строении активного центра распространенных цитоплазматических изоформ КАЧ (например, КАЧ II) от трансмембранных КАЧ IX и XII является наличие у последних 4 разных неконсервативных аминокислот в положении 67, 91, 131 и 135 [6]. Кроме того, дополнительный протеогликаноподобный домен (PG-подобный домен), присутствующий только у изоформы IX КАЧ на N-конце, выполняет важные функции, связанные с инвазией и прогрессией опухоли (рис. 1) [7, 8].

Следует отметить, что мембранные изоформы IX и XII КАЧ экспрессируются в опухолевых клетках и практически не экспрессируются в нормальных (исключение составляют клетки эпителия желудка и желчного пузыря), поэтому они могут относиться к опухоли-ассоциированным ферментам. Повышенная экспрессия изоформ IX и XII КАЧ в опухолях объясняется тем, что эти ферменты функционально активны в областях, характеризующихся гипоксией и ацидозом, где они оказывают значительное влияние на регуляцию внутриклеточного pH ( $pH_i$ ) и внеклеточного pH ( $pH_e$ ) [10].

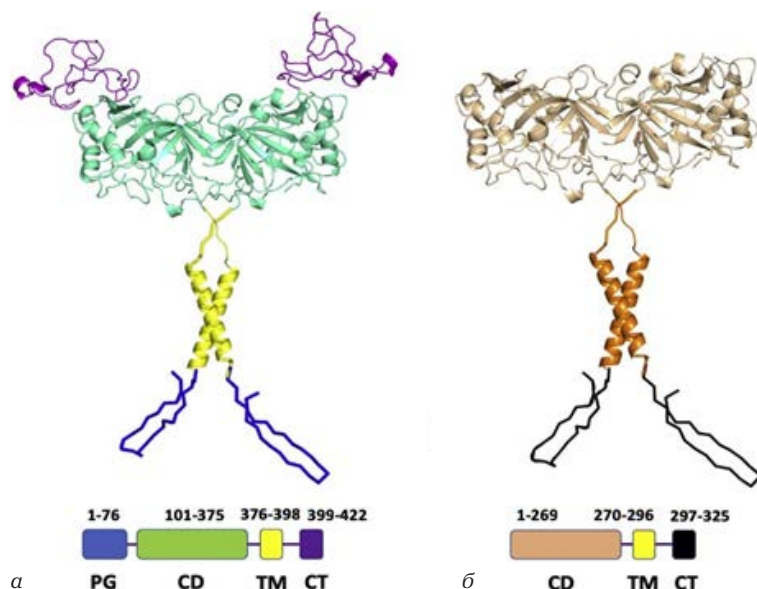


Рис. 1. Структура изоформ IX КАЧ (а) и XII КАЧ (б): CD — каталитический домен; CT — С-концевой домен; PG — протеогликаноподобный домен; TM — трансмембранный домен [9]

Fig. 1. Structure of HCA isoforms IX (a) and XII (б): CD — catalytic domain; CT — C-terminal domain; PG — proteoglycan-like domain; TM — transmembrane domain [9]

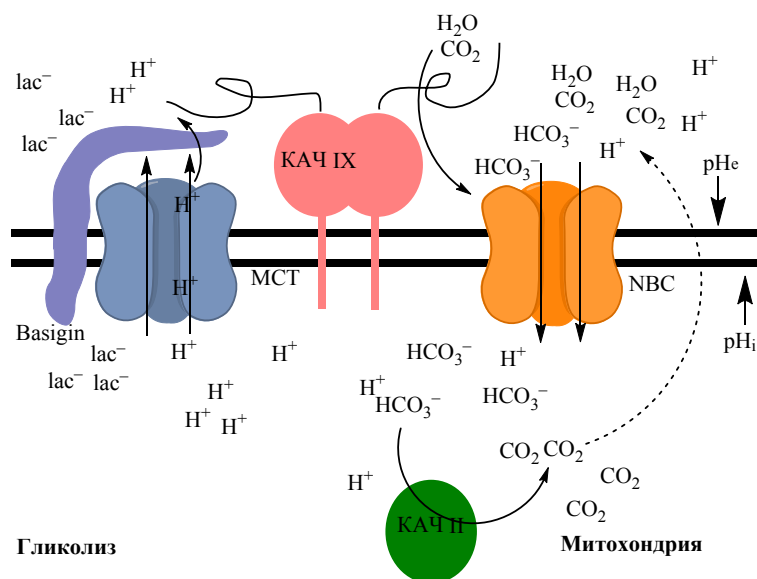


Рис. 2. Роль изоформы IX КАЧ в регуляции pH в условиях гипоксии [13]: МСТ — монокарбоксилатный транспортер; NBC — котранспортер бикарбонат ионов; lac<sup>-</sup> — лактат-ион; basigin — внеклеточная матриксная металлопротеиназа

Fig. 2. The role of HCA isoform IX in pH regulation under hypoxia [13]: MCT — monocarboxylate transporter; NBC — bicarbonate ion cotransporter; lac<sup>-</sup> — lactate ion; basigin — extracellular matrix metalloproteinase

## МЕТОДИКА ПОИСКА ЛИТЕРАТУРЫ

Поиск оригинальных статей осуществлялся по ключевым словам: синтез, ингибиторы карбоангидраз, сульфонамиды, онкологические заболевания, комбинированная терапия. Таким образом были отобраны и изучены оригинальные исследования, опубликованные на электронных ресурсах PubMed, Elsevier с 2001 по 2023 г., с применением химических баз данных ZINC, SciFinder, Reaxys и PubChem.

## СВЯЗЬ ИЗОФОРМ IX И XII КАЧ С ГИПОКСИЕЙ И АЦИДОЗОМ

Основной особенностью солидных опухолей является их гетерогенность, благодаря которой онкологические заболевания трудно поддаются лечению. Условия микроокружения опухоли являются ключевыми факторами гетерогенности. Наличие гипоксических зон и/или областей ацидоза, а также недостаточная васкуляризация опухоли приводят к изменению метаболизма в пользу гликолиза [11]. Измененный метаболизм опухолевых клеток, формируемый гликолизом, генерирует избыток кислых конечных продуктов метаболизма. Поэтому в условиях гипоксии и ацидоза опухолевые клетки адаптируются для выживания, активируя фактор, индуцируемый гипоксией (HIF) [12].

В условиях гипоксии HIF (1α и 2α) действуют через α-субъединицы, которые стабилизируются и активируются. После димеризации с β-субъединицей факторы транскрипции HIF связываются с другими коактиваторами транскрипции и активируют или индуцируют их транс-

крипцию, что приводит к экспрессии различных белков, участвующих в ангиогенезе, анаэробном гликолизе, миграции клеток и регуляции pH. Такой сигнальный путь усиливает экспрессию изоформы IX КАЧ. Далее изоформа IX КАЧ принимает участие в нейтрализации избытка кислых конечных продуктов гликолитического метаболизма в цитозольном пространстве для предотвращения формирования внутриклеточного ацидоза. Изоформа IX КАЧ согласованно действует с котранспортерами бикарбоната натрия (NBC), а также монокарбоксилатными транспортерами (МСТ) для выведения кислых продуктов из внутриклеточного пространства с целью обеспечения выживания опухолевых клеток. Изоформа IX КАЧ и бикарбонатный котранспортер функционируют в виде комплекса и осуществляют преобразование внеклеточного CO<sub>2</sub> в протоны и HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (рис. 2).

HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> захватываются соседними NBC и транспортируются через плазматическую мембрану в цитоплазму. Внутри клетки ионы HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> вступают в реакцию с внутриклеточными протонами, образуя CO<sub>2</sub> в результате различных метаболических процессов. Эта реакция (возможно, катализируемая цитоплазматической изоформой II КАЧ) приводит к генерации CO<sub>2</sub>, который покидает клетку путем диффузии. Нейтрализация внутриклеточных протонов импортируемыми ионами HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> способствует повышению pH<sub>i</sub> до значений, благоприятных для метаболических процессов, реализации сигнальных путей и пролиферации клеток (pH<sub>i</sub> 7,2). С другой стороны, внеклеточные протоны, образующиеся в результате той же реакции, катализируемой изоформой IX КАЧ,

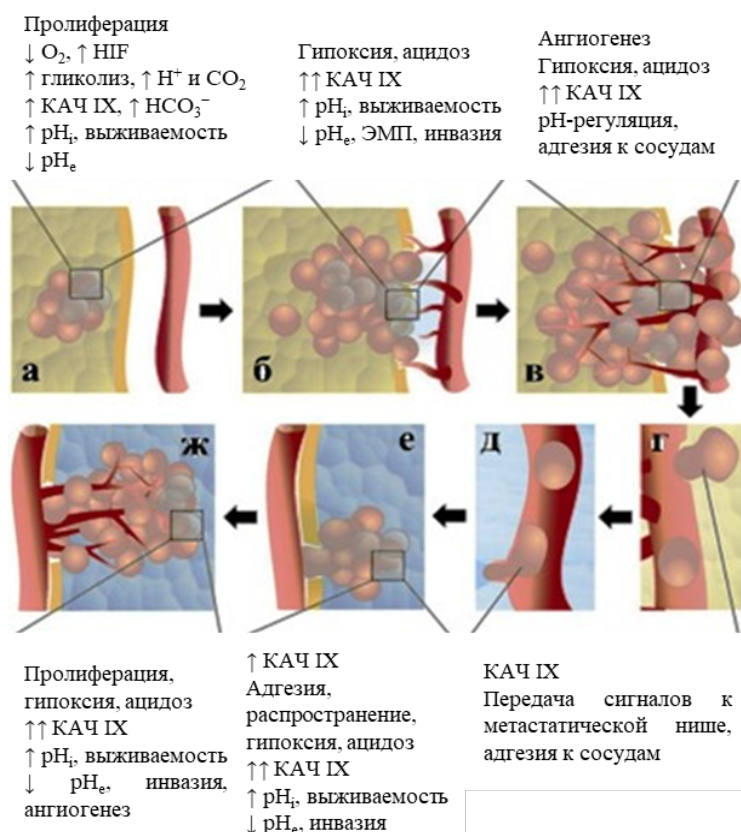


Рис. 3. Участие изоформа IX КАЧ в канцерогенезе [13]

Fig. 3. Participation of HCA isoform IX in carcinogenesis [13]

остаются вне клетки и способствуют закислению внеклеточной среды (рН<sub>e</sub> 6,8) [14]. Хотя каталитическая активность КАЧ IX является ключевой для этих процессов, PG-подобный домен также может действовать посредством некаталитического механизма, в котором он служит некой антенной, усиливающей экспорт протонов, связанных с облегченным экспортом лактат-ионов через монокарбоксилатные транспортеры, которые работают по градиенту концентрации (рис. 2) [13]. Соответственно, каталитическая активность изоформы IX КАЧ вызывает ацидоз, который возникает в микроокружении опухоли, поскольку кислые продукты метаболизма не могут эффективно выводиться слаборазвитой сосудистой сетью опухоли [15]. Опухолевые клетки с активированным механизмом регулирования рН могут противостоять токсическому воздействию внеклеточного ацидоза, вызванного онкогенным метаболизмом, а также формировать более агрессивные фенотипы. Следовательно, опухолевые клетки обладают преимуществом против окружающих нормальных клеток, которые не могут адаптироваться к ацидозу [16]. Также низкий рН микроокружения опухоли подавляет экспрессию Е-кадгерина и/или вызывает его деградацию, способствуя пролиферации опухолевых клеток [17]. Более того, в результате ацидоза, вызванного каталитической активностью изоформой IX КАЧ, межклеточные контакты становятся слабее, что способствует

высвобождению кластеров опухолевых клеток в кровотоки из первичной опухолевой массы. В кровеносной системе кластеры клеток выживают в неадгезивных условиях, а затем метастазируют в другие ткани и органы [17]. Поэтому возникающий ацидоз является важнейшей характеристикой микроокружения опухоли, который вносит значительный вклад в формирование различных негативных эффектов: (а) уменьшение действия лекарственных препаратов на опухолевые клетки из-за протонирования препаратов; (б) формирование агрессивных фенотипов и устойчивости опухолевых клеток к химио- и радиотерапии; (в) усиление инвазии и метастатических процессов за счет нарушения клеточной адгезии посредством Е-кадгерина; (г) активация ангиогенеза посредством синтеза фактора роста эндотелия сосудов VEGF в результате экспрессии генов, опосредованной фактором транскрипции HIF.

В этом контексте были определены многочисленные роли изоформы IX КАЧ на различных этапах развития неоплазий (рис. 3) [13]. Экспрессия изоформы IX КАЧ индуцируется локальной гипоксией и через регуляцию рН участвует в адаптации к метаболизму, генерирующему избыток кислых продуктов метаболизма. Это обеспечивает выживание и пролиферацию опухолевых клеток (рис. 3, а). В растущей опухоли изоформа IX КАЧ дополнительно защищает опухолевые клетки от гипоксии и внутриклеточного закисления. Более

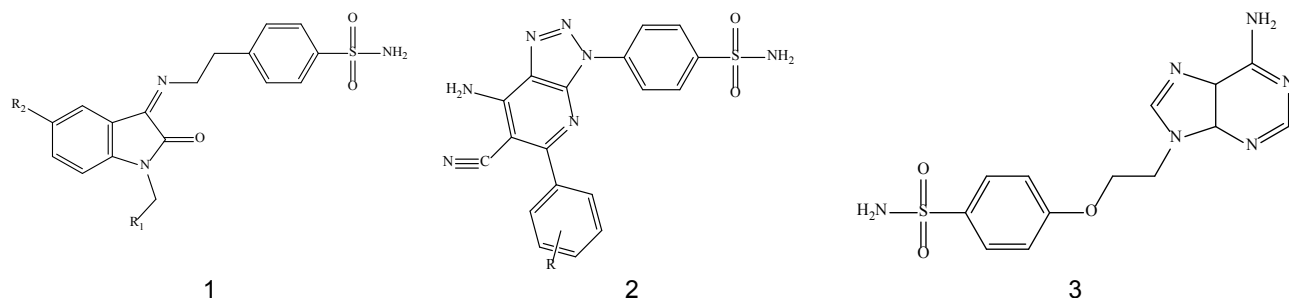


Рис. 4. Структуры бензолсульфонамид-содержащих ингибиторов 1, 2, 3  
Fig. 4. Structures of benzenesulfonamide-containing inhibitors 1, 2, 3

того, усиливая внеклеточный ацидоз, изоформа IX КАЧ активирует протеазы, способные расщеплять белки внеклеточного матрикса, а также способствует ангиогенезу, эпителиально-мезенхимальному переходу и инвазии (рис. 3, б, в). Изоформа IX КАЧ опосредует адгезию опухолевых клеток к сосудам и с помощью внеклеточного ацидоза обеспечивает миграцию в просвет между нормальными клетками. Далее изоформа IX КАЧ способствует метастазированию кластеров опухолевых клеток (рис. 3, г, г). Также изоформа IX КАЧ способствует нарушению клеточной адгезии и распространению опухолевых клеток, а начальное метастазирование происходит за счет регуляции pH, которую опосредует КАЧ IX (рис. 3, е). Прогрессирование метастазов протекает в условиях, схожих с теми, что характерны для первичной опухоли, где изоформа IX КАЧ защищает клетки от гипоксии и ацидоза (рис. 3, ж) [13].

Роль изоформы XII КАЧ в онкогенезе менее изучена, однако этот фермент так же, как и изоформа IX КАЧ, рассматривается как мишень для агентов противоопухолевой терапии. Повышенная экспрессия изоформы XII КАЧ при различных типах рака объясняется тем же механизмом, что и экспрессия изоформы IX КАЧ: вследствие плохой васкуляризации происходит смена метаболического пути на гликолитический. Дальнейший каскад реакций также приводит к изменению pH микроокружения, вызывая ацидоз, тем самым способствуя инвазии и миграции опухолевых клеток [18]. Ввиду того, что изоформы IX КАЧ принимают участие практически на всех стадиях онкогенеза, эти изоформы считаются достаточно валидированными мишенями для терапии некоторых видов опухолей, а разработка новых ингибиторов изоформ IX и XII КАЧ представляется актуальной задачей.

### ИНГИБИТОРЫ ИЗОФОРМ IX И XII КАЧ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРОТИВО-ОПУХОЛЕВЫЕ АГЕНТЫ

По причине специфической повышенной экспрессии изоформ IX и XII КАЧ в солидных опухолях эти ферменты уже на протяжении 40 лет рассматриваются как мишени действия терапевтических агентов при лечении неоплазий. За по-

следнее десятилетие был достигнут значительный прогресс в разработке противоопухолевых средств на основе направленных ингибиторов изоформ IX и/или XII КАЧ [19]. К настоящему времени проведено большое количество исследований и открыто много новых ингибиторов изоформ IX и XII КАЧ. Самым распространенным хемотипом среди ингибиторов КАЧ являются первичные сульфонамиды. Получен широкий спектр ингибиторов изоформ IX и XII КАЧ с бензолсульфонамидным фрагментом. Например, в 2018 г. N. M. Eldehna et al. описали серию бензолсульфонамидов, связанных с привилегированным изатинным скаффолдом 1 (рис. 4) [20].

Так, соединение 1 ( $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = \text{Br}$ ) обладало высокой селективностью к целевым изоформам IX и XII КАЧ ( $K_i = 9,9$  и  $7,1$  нМ соответственно), а антипролиферативная активность в отношении клеточной линии MCF-7 (эпителиоподобная клеточная линия, полученная из инвазивной аденокарциномы протоков молочной железы человека) оказалась достаточно выраженной ( $IC_{50} = 56,1$  мкМ) [20].

Другое семейство ингибиторов изоформ IX и XII КАЧ на основе бензолсульфонамида содержит [1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридиновый фрагмент (структура 2, рис. 4). Значения  $K_i$  (КАЧ IX) для соединений с общей структурой 2 находятся в наномолярном диапазоне. Выбранные на основе ингибиторного профиля [1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридиновые бензолсульфонамиды 2 показали антипролиферативную активность *in vitro* на панели из 57 линий опухолевых клеток человека [21].

В серии бензолсульфонамидов, включающих азотистые основания, также были обнаружены эффективные ингибиторы изоформ IX и XII КАЧ. Например, опубликованы соединения с пуриновыми/пиримидиновыми остатками (такие как 3), некоторые из которых демонстрируют преимущественное ингибирование изоформы IX КАЧ ( $K_i = 29,9$  нМ). Исследование цитотоксической активности *in vitro* в отношении клеточной линии HT-29 (колоректальная карцинома человека) подтвердило наличие антипролиферативных свойств для нескольких производных, в том числе и для соединения 3 [22].

Другими интересными хемотипами ингибиторов КАЧ, отличными от сульфаниламидов и их

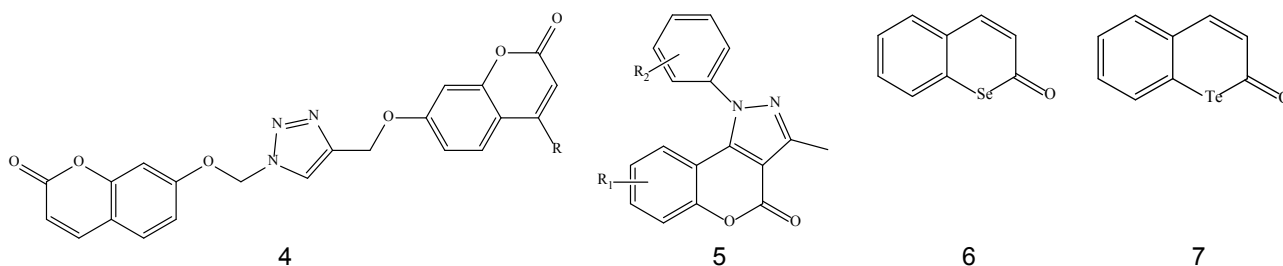


Рис. 5. Структуры кумариновых и гетерокумариновых ингибиторов КАЧ 4, 5, 6 и 7

Fig. 5. Structures of coumarin and heterocoumarin inhibitors of the HCA 4, 5, 6 and 7

биоизостеров, являются кумарины, тиокумарины, сульфокумарины, а также соединения, содержащие отличные от первичной сульфонамидной, цинк-связывающие группы, такие как карбоновые кислоты, селеназол и др. [23]. Помимо того, что кумарины обладают перспективными профилями ингибирования КАЧ, некоторые их производные также оказывают сильное воздействие на подавление роста первичной опухоли, образование метастазов и снижение числа опухолевых стволовых клеток. Так, например, В. Z. Kurt et al. (2019) представили серию наномолярных ингибиторов изоформ IX и XII КАЧ 4, содержащих 2 кумариновых фрагмента (рис. 5). Антипролиферативные свойства этих соединений в отношении клеточной линии MDA-MB-231 (аденокарцинома молочной железы человека) оцениваются как высокие ( $IC_{50}$  составляло от 1 до 13 мкМ) [24].

А. Bonardi et al. (2018) опубликовали новые структуры ингибиторов на основе хромено[4,3-с]пиразол-4-онов 5 (рис. 5). Большая часть соединений типа 5 оказалась potentными ингибиторами изоформ IX и XII КАЧ, но лишь некоторые производные продемонстрировали избирательное действие в отношении изоформы IX КАЧ. Исследования антипролиферативных свойства ингибиторов 5 (7 или 8 замещенных) (рис. 5) на клеточной линии HT-29 в гипоксических условиях показали, что только одно производное типа 5 ( $R_1 = 8\text{-NHCOAg}$ ,  $R_2 = H$ ) подавляет клеточный рост на 60 % при концентрации 100 мкМ [25].

В 2018 г. А. Angeli et al. описали новую серию различных халькогенкумаринов с  $K_i$  в наномолярном диапазоне в отношении опухолеспецифических изоформ IX и XII КАЧ. Молекулы 6 и 7 (рис. 5) были исследованы *in vitro* на антипролиферативную активность. Соединение 6 ( $K_i = 26,3$  и  $22,9$  нМ для изоформ IX и XII КАЧ соответственно) после 48 часов инкубации с клеточной линией MDA-MB-231 показало выраженный антипролиферативный эффект в гипоксических условиях (клеточная выживаемость составляла 45 % при концентрации ингибитора 30 мкМ). Интересно, что теллурукумарин 7 (рис. 5) обладал выраженным антипролиферативным профилем в гипоксических условиях по отношению к обоим опухолевым клеточным линиям, используемым в эксперименте: выживаемость

составила 40 % и 25 % при концентрации 100 мкМ для PC-3 (аденокарцинома простаты) и MDA-MB-231 соответственно [26].

Другим перспективным подходом к разработке potentных ингибиторов изоформ IX/XII КАЧ является использование вместо сульфаниламидов других структурных фрагментов, способных координировать ион цинка в каталитическом центре фермента, например, карбоновых кислот и их сложных эфиров. В 2017 г. R. Cadoni et al. (2017) [27] сообщили о синтезе ингибиторов на основе 3-(1*H*-индол-3-ил)-1*H*-пиразол-5- карбоновых кислот и их сложных эфиров.

Среди ряда соединений 8 (рис. 6) лишь один ингибитор ( $R_1 = i\text{-Pr}$ ,  $R_2 = H$ ,  $R_3 = Me$ ) с  $K_i = 7,36$  мкМ и 0,21 мкМ (для изоформ IX и XII КАЧ соответственно) был исследован на противоопухолевую активность. При обработке этим сложным эфиром в концентрации 100 мкМ клеточной линии SH-SY5Y (нейробластома человека) в гипоксических условиях выживаемость клеток составила 20 % [27]. 2 годами позже А. Nocentini et al. [28] изучили ингибиторный профиль и антипролиферативные свойства  $\beta$ -кетокислот и их этиловых эфиров 9 (рис. 6). Почти все соединения группы 9 оказались низконаномолярными ингибиторами изоформ IX и XII КАЧ ( $K_i = 11,3\text{--}37,9$  и  $7,5\text{--}34,6$  нМ соответственно). Исследования на цитотоксичность в отношении 2 клеточных линий остеосаркомы MG63 и HOS показали, что лишь одно производное 9 ( $R_1 = \alpha\text{-нафтил}$ ,  $R_2 = C_2H_5$ ) подавляет клеточный рост обеих линий более чем на 80 % при концентрации 25 мкМ [28].

К новым хемотипам ингибиторов КАЧ также относятся и производные сахараина [29]. Производные сахараина 10, включающие амидные заместители (рис. 6), проявили ингибирующие свойства в отношении КАЧ. Так, производные типа 10 эффективно ингибировали трансмембранные изоформы IX и XII КАЧ со значениями  $K_i$  в диапазоне 27,2–231,0 нМ и 35,9–670,0 нМ соответственно. Однако выраженные антипролиферативные свойства в отношении клеточной линии HT-29 были зафиксированы только для 2 соединений ряда 10 ( $R = m\text{-ClC}_6H_4$  и  $R = Me$ ) со значениями  $IC_{50'}$  равными 44,10 мкМ и 50,97 мкМ соответственно [30].

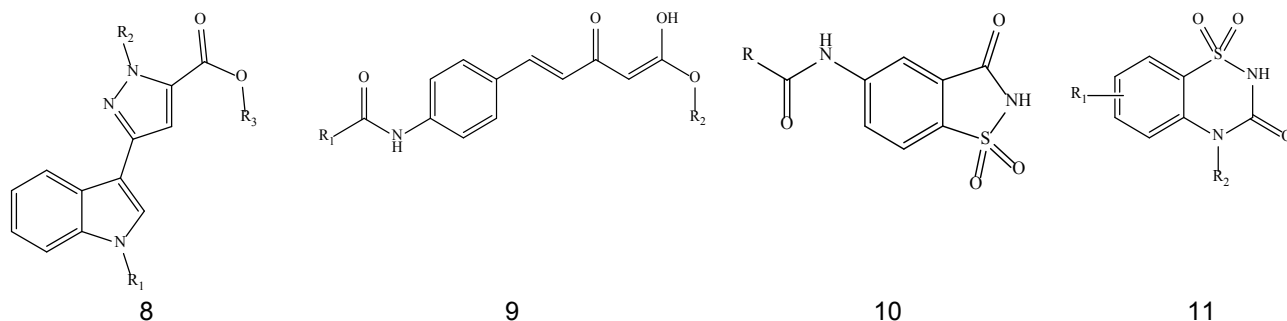


Рис. 6. Примеры новых хемотипов ингибиторов КАЧ на основе карбоновых кислот и их сложных эфиров 8, 9, а также производных сахарина и ацесульфаме 10, 11

Fig. 6. Examples of new chemotypes of HCA inhibitors based on carboxylic acids and their esters 8, 9, as well as derivatives of saccharin and acesulfame 10, 11

В другом исследовании S. Bua et al. (2020) [31] было представлено большое количество новых сульфаниламидов на основе ацесульфаме 11 (рис. 6), которые оказались достаточно активными в отношении изоформ IX и XII КАЧ. Более активные ингибиторы изоформ IX и XII КАЧ были исследованы на противоопухолевую активность в отношении трех линий клеток: A549 (аденокарцинома легкого), PC-3 и HT-116 (колоректальная карцинома). Так, например, соединение 11 (R<sub>1</sub> = 5-Cl, R<sub>2</sub> = H) обладает выраженным антипролиферативным действием и имеет значения  $IC_{50}$  равные 7,35 мкМ для A549, 3,52 мкМ для PC-3 и 7,57 мкМ для HT-116 соответственно [31].

### ИНГИБИТОРЫ ИЗОФОРМ IX И XII КАЧ, НАХОДЯЩИЕСЯ НА СТАДИИ КЛИНИЧЕСКИХ И ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ В ОБЛАСТИ ОНКОЛОГИИ

Несмотря на огромное число высокоактивных ингибиторов изоформ IX и XII КАЧ, описанных в литературе, лишь немногие соединения были подробно исследованы на животных моделях опухолей, и только одно соединение SLC-0111 (рис. 7) дошло до стадии клинических испытаний [23].

A. Riemann et al. (2018) [32] показали, что SLC-0111 эффективен в подавлении новообразований простаты. A. R. L. Bernardino et al. (2019) [33] использовали SLC-0111 для демонстрации участия митохондриальной изоформы КАЧ VB в биосинтетических процессах, приводящих к образованию лактата в клетках Сертоли. Эти и другие исследования подтвердили эффективность и отсутствие токсичности SLC-0111 как противоопухолевого/антиметастатического препарата. Кроме того, в 2020 г. были опубликованы результаты I фазы клинических испытаний, целью которых было определение безопасности и переносимости SLC-0111 у пациентов с распространенными типами солидных опухолей. В исследование были включены 3 когорты пациентов, для каждой когорты были установлены для ежедневного перорального приема дозы в 500 мг, 1000 мг и 2000 мг, соответственно. При применении более низких доз (500 или

1000 мг/день) токсичности не наблюдалось [34]. В целом, препарат оказался безопасным, и рекомендуемая доза для последующих клинических исследований составила 1000 мг/день.

Низконаномолярный ингибитор изоформ IX и XII КАЧ S4 (рис. 7), включающий сульфаматный фрагмент в качестве цинк-связывающей группы вместо сульфаниламидного, присутствующего во многих других ингибиторах КАЧ, был разработан при сотрудничестве 2 исследовательских групп из Флоренции и Манчестера [35, 36]. S4 показал значительное снижение роста первичной опухоли и метастазов в опухоли карциномы молочной железы MDA-MB-231 у мышей при дозе 10 мг/кг [35]. Кроме того, S4 был активен на модели мелкоклеточного рака легких у мышей [36].

Таким образом, в литературе представлено колоссальное количество сообщений о разработках новых ингибиторов изоформ IX и XII КАЧ на основе различных хемотипов, часть из которых приведена выше. Однако лишь малая группа потенциальных ингибиторов изоформ IX/XII КАЧ обладает выраженными антипролиферативными свойствами. Более того, из всего массива разработанных в настоящее время ингибиторов только один противоопухолевый агент (SLC-011) дошел до стадии клинических испытаний. Такие наблюдения позволили предположить, что ингибиторы изоформ IX и XII КАЧ в качестве индивидуальных противоопухолевых агентов способны лишь несколько тормозить развитие неоплазий, однако не подавлять их полностью. Со временем стали появляться сообщения о противоопухолевом потенциале ингибиторов изоформ IX и XII КАЧ в составе комбинированной терапии.

### ИНГИБИТОРЫ ИЗОФОРМ IX КАЧ КАК КАНДИДАТЫ ДЛЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЯХ

В последнее время в литературе стремительно растет число публикаций, где сообщается, что ингибирование изоформы IX КАЧ в опухолевых клетках не только увеличивает эффективность стандартной химиотерапии при солидных опухолях, но

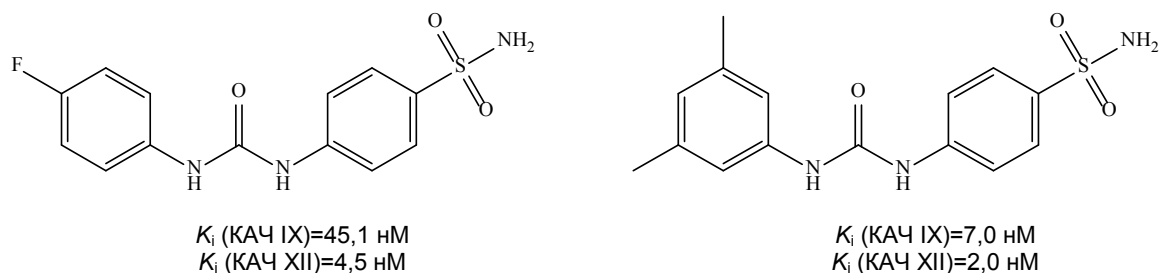


Рис. 7. Ингибиторы изоформ IX и XII КАЧ на стадии клинических исследований SLC-0111 (а) и доклинических исследований S4 (б)

Fig. 7. Inhibitors of HCA isoforms IX and XII at the stage of clinical studies SLC-0111 (a) and preclinical studies S4 (б)

также помогает преодолеть вызванную ацидозом резистентность уже известных противоопухолевых препаратов. Кроме того, препятствование гликолитическому метаболизму, обусловленному гипоксией, путем предотвращения сдвига  $pH_{iv}$  щелочную область в высокоагрессивных фенотипах, считается эффективным инструментом для преодоления инвазии и метастазирования опухолевых клеток [37]. В связи с этими фактами возрастает интерес исследователей к использованию ингибиторов изоформы IX КАЧ уже в качестве комбинированных, а не индивидуальных противоопухолевых агентов.

Ярким примером служит селективный ингибитор изоформы IX КАЧ SLC-0111, который сначала прошел клинические испытания как индивидуальный противоопухолевый агент, а недавно вступил в фазу Ib/II клинических испытаний как комбинированный агент [38]. E. Andreucci et al. (2019) [39] провели детальное исследование *in vitro* по потенцированию эффективности цитотоксических агентов в присутствии SLC-0111. Для этого были использованы клеточные линии A375-M6 (меланома человека), MCF-7 и HCT-116 [39]. Авторы продемонстрировали, что SLC-0111 заметно увеличивал процент гибели клеток, поздний апоптоз и некроз в клетках меланомы A375-M6 при совместном использовании с гуанинметилирующими агентами (дакарбазином или темозоломидом). Аналогичное действие оказывала комбинация SLC-0111 и доксорубина на клетки MCF-7. Кроме того, все комбинации эффективно блокировали образование колоний опухолевых клеток. Однако это не относится к комбинации SLC-0111 и 5-фторурацила, которая не влияла на жизнеспособность клеточной линии HCT-116. Таким образом, SLC-0111 продемонстрировал потенциал сенсibilизации опухолевых клеток к обычным цитостатическим агентам, что было свойственно для слабоосновных препаратов, но не для слабой кислоты 5-фторурацила [39].

N. M. Boyd et al. (2017) [40] изучили способность SLC-0111 усиливать эффективность темозоломида в отношении глиобластомы *in vitro* и *in vivo*. Исследование показало, что применение SLC-0111 или темозоломида в качестве индивидуальных

противоопухолевых средств значительно снизило рост клеток глиобластомы в условиях нормоксии и гипоксии, тогда как комбинация этих препаратов вызвала дальнейшее снижение роста клеток, но не увеличила токсичность темозоломида в отношении здоровых астроцитов. Было показано, что комбинация SLC-0111 + темозоломид индуцирует остановку клеточного цикла через повреждение ДНК и снижает внутриклеточный pH в опухолевых клетках. Кроме того, данная комбинация препаратов была высокоэффективной *in vivo* при введении голым мышам, имеющим ксенотрансплантат опухоли. Фактически, комбинация SLC-0111 + темозоломид вызывала заметную регрессию опухоли в ксенотрансплантатах, и этот эффект был явно выше, чем у индивидуальных препаратов. Таким образом, результаты, полученные N. M. Boyd, свидетельствуют о значительном преимуществе добавления SLC-0111 к традиционному лечению глиобластомы с помощью темозоломида [40].

S. J. Van Kuijk et al. (2016) [41] провели исследование с использованием ингибитора изоформы IX КАЧ S4 в комбинации с доксорубицином. Ранее было установлено, что этот сульфаматный аналог SLC-0111 обладает значительной антипролиферативной активностью *in vitro* в отношении различных моделей опухолей рака молочной железы [42]. Однако следует отметить, что, несмотря на обнадеживающие результаты *in vitro*, эффективность S4 *in vivo* оставалась неоднозначной. Так, S4 оказался неэффективным в подавлении роста первичной опухоли *in vivo*, хотя и вызывал снижение спонтанного формирования метастазов в легких при раке молочной железы MDA-MB-231 [35]. В дальнейшем мышам с опухолью MDA-MB-231 вводили комбинацию S4 + доксорубин, чтобы оценить ее эффективность *in vivo*. К сожалению, совместное применение S4 отменяло эффект доксорубина в данной модели, и причины этого явления остались неясными [41].

Вскоре после этого появилось исследование противоопухолевой активности комбинации S4 с цисплатином в отношении мелкоклеточного рака легких. J. L. Bryant et al. (2018) [36] сообщили, что S4 + цисплатин снижает жизнеспособность клеток для 2 клеточных линий мелкоклеточного рака лег-

ких человека DMS-79 и COR-L24. Более того, у голых мышей с ксенотрансплантом опухоли DMS-79 комбинация S4 + цисплатин значительно замедляла рост опухоли. Следует отметить значительное уменьшение очага некроза (почти 50 % площади опухоли составляли некрозы) в группе комбинированной терапии. Таким образом, резистентность к терапии не была приобретена во время этого эксперимента. В свою очередь, ксенотрансплантаты опухолей COR-L24 продемонстрировали исключительную чувствительность к S4, сохраняя размеры опухолей на уровне около 250 мм<sup>3</sup> в течение 4-недельного курса S4. Ксенотрансплантаты опухолей COR-L24 также оказались более чувствительными к цисплатину, чем к DMS 79, но лечение плохо переносилось. Для этой модели комбинация препаратов дала несколько лучший ответ на лечение, чем агенты по отдельности, при этом регрессия опухоли COR-L24 наблюдалась у 3 из 4 мышей с выраженным ответом. Гистологический анализ показал значительное снижение экспрессии изоформы IX КАЧ и уменьшение областей гипоксии в опухолевых ксенотрансплантатах COR-L24 в ответ на введение S4 [36].

В 2019 г. Р. С. McDonald et al. [43] оценили потенциал SLC-0111 в составе комбинированной терапии в отношении аденокарциномы поджелудочной железы, экспрессирующей мутированную форму онкогена Ki-ras2 Kirsten саркомы крысы (KRAS) [44]. Проведенные авторами исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что в аденокарциноме поджелудочной железы преобладает гликолитический метаболизм и опухоль нуждается в определенном содержании бикарбонат-анионов во внутриклеточном пространстве, регуляцию содержания которых осуществляет изоформа IX КАЧ. В свете этих фактов стало крайне важным оценить потенциал ингибиторов изоформы IX КАЧ для сенсibilизации мутантных клеток KRAS к химиотерапевтическим агентам, в частности к гемцитабину, который обычно используется при лечении данного типа рака. J. Kleeff et al. (2016) [44] сообщили о значительном снижении внутриклеточного pH и уменьшении выживаемости клеток аденокарциномы поджелудочной железы, которые подверглись обработке комбинацией SLC-0111 + гемцитабин. В ксенотрансплантатах аденокарциномы поджелудочной железы с мутантным KRAS, экспрессирующих изоформу IX КАЧ, применение комбинации препаратов в течение 16 недель привело к заметному увеличению выживаемости мышей: 100 % мышей, получивших комбинацию, остались живы, а у одного животного после лечения опухоль не была обнаружена вовсе [45]. Также в процессе лечения не наблюдалось значительного влияния на количество T-клеток. Таким образом, подавляя рост опухоли, гликолитическую метаболическую адаптацию и увеличивая выживаемость *in vivo*, комбинация

препаратов не оказывала негативного влияния на иммунное микроокружение [43].

М. Petrenko et al. [46] в 2021 г. представили результаты исследования комбинации ингибитора изоформы IX КАЧ октилдисульфамата с пентациклическим тритерпеном 3-О-ацетилбетулином, пролекарством бетулиновой кислоты, которые демонстрируют селективную цитостатическую активность в отношении линии опухолевых клеток человека *in vitro* и *in vivo*. При совместном использовании октилдисульфамата и 3-О-ацетилбетулина проявлялась значительная антипролиферативная активность и подавление миграции клеток MDA-MB-231 и MCF-7. Оба эффекта были значительно выше в случае их комбинации, чем при применении индивидуального препарата. Впоследствии SLC-0111 был также протестирован с 3-О-ацетилбетулином в отношении MDA-MB-231 и MCF-7. Эта комбинация препаратов вызвала значительное снижение уровня выживаемости клеток. Кроме того, в культурах клеток MDA-MB-231, но не MCF-7, под воздействием лечения SLC-0111 с 3-О-ацетилбетулином наблюдалось повышение чувствительности клеток к воздействию радиации [46].

Е. М. Е. Hedlund et al. (2019) [47] недавно сообщили об исследовании комбинации антиангиогенного ингибитора тирозинкиназы сунитиниба и SLC-0111. Для тестирования комбинации препаратов авторы использовали ксенотрансплантаты высокометастатической трижды отрицательной опухоли молочной железы человека MDA-MB-231. Интересно, что, хотя монотерапия сунитинибом значительно подавляла рост первичной опухоли, она усугубляла ее гипоксию и увеличивала метастазирование. Важно отметить, что экспрессия изоформы IX КАЧ была повышена как в первичной опухоли, так и в метастазах в ответ на воздействие сунитиниба. С другой стороны, использование индивидуального SLC-0111 привело лишь к незначительному подавлению роста опухоли, хотя и значительно уменьшило количество метастазов в других органах. Однако при совместном применении эти 2 агента вызвали большое уменьшение объема опухоли и метастатических процессов у мышей. Впоследствии авторы продемонстрировали, что основным результатом блокирования функции изоформы IX КАЧ является уменьшение количества кровеносных сосудов в первичной опухоли, которое сопровождается снижением проницаемости оставшейся сосудистой сети. Это имеет большое значение, поскольку сунитиниб как моноагент в значительной степени увеличивал проницаемость кровеносных сосудов, тем самым способствуя повышению частоты метастазирования. Более того, обнаружилась экспрессия изоформы IX КАЧ в клетках аденокарциномы молочной железы, которые метастазировали в печень и легкие, что позволяет сделать предположение о наличии дополнительных механизмов наблю-

даемого эффекта SLC-0111. В итоге авторы продемонстрировали глубокое ингибирование роста высокометастатической трижды отрицательной опухоли молочной железы человека MDA-MB-231 *in vivo*, а также значительное снижение частоты метастазирования в ответ на комбинацию сунитиниб + SLC-0111, что было недостижимо в рамках монотерапии [47].

Помимо изучения комбинаций препаратов, интерес представляет исследование действия ингибиторов изоформы IX КАЧ в комбинации с агентами, влияющими на различные HIF-индуцированные клеточные процессы, в том числе аутофагию, ангиогенез и гликолиз [48, 49]. Также выбор комбинаций лекарственных средств, включающих ингибиторы изоформы IX КАЧ, может осуществляться с помощью экспериментов по нокауту генов, которые выявляют синтетические летальные пары генов в опухолевых клетках [50]. Совсем недавно S. C. Chafe et al. (2021) [50] выявили группу генных сетей, на которые значительно влияет потеря изоформы IX КАЧ, связанных с: а) цитоскелетом; б) клеточным циклом и митозом, биогенезом рибосом, процессингом РНК, репарацией ДНК и метаболизмом нуклеиновых кислот; в) окислительно-восстановительным гомеостазом: тиоредоксином (TXN), глутатион S-трансферазой (GSTM2 и GSTM5), глутатион редуктазой (GSR) и кофактором молибдена (MOCS3), биогенезом железо-серных кластеров: цистеиновой десульфуразой (NFS1); г) белком железо-серного кластера (ISCA2) и глутаредоксином 5 (GLRX5). Одним из наиболее значимых синтетических летальных генов оказался NFS1, кодирующий цистеиновую десульфуразу. Этот митохондриальный фермент катализирует образование кофакторов, содержащих железо в белках, участвующих в ряде клеточных функций. Кроме того, цистеиновая десульфурaza играет важную роль в защите клеток от ферроптоза (рис. 8).

S. C. Chafe et al. показали, что совместное использование ингибитора изоформ КАЧ SLC-0111 и гена-супрессора NFS1 эрастина привело к увеличению гибели опухолевых клеток. Наблюдаемый синергический эффект при совместном использовании агентов авторы объясняют тем, что эрастин стимулировал ферроптоз через ингибирование гена-супрессора NFS1, а SLC-0111 способствовал внутриклеточному ацидозу, который повышает чувствительность клеток к ферроптозу, синтезу жирных кислот, глутаминолизу и аутофагии (рис. 8) [50].

Таким образом, в ряде публикаций последних лет подчеркивалось, что ингибиторы изоформ IX и XII КАЧ могут значительно влиять на патогенетические механизмы, связанные с жизнеспособностью опухолевых клеток, а также использоваться в комбинированной терапии с новыми мишенями, которые можно идентифицировать с использова-

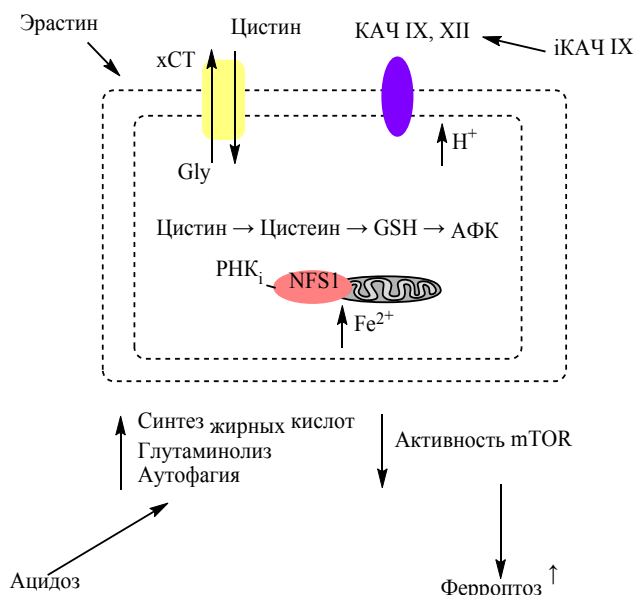


Рис. 8. Схема исследования синтетических летальных взаимодействий генов [50]: АФК — активные формы кислорода; GSH — глутатион; mTOR — серин-треониновая протеинкиназа, мишень рапамицина; NFS — цистеиновая десульфурaza

Fig. 8. Scheme for the study of synthetic lethal gene interactions [50]: АФК — reactive oxygen species; GSH — glutathione; mTOR — serine threonine protein kinase, target of rapamycin; NFS — cysteine desulfurase

нием геномного скрининга синтетической летальности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многочисленные научные исследования демонстрируют, что роль изоформ IX и XII КАЧ в развитии, пролиферации, инвазии и метастазировании солидных опухолей чрезвычайно велика. В связи с этим синтезирован и исследован широкий спектр высокоактивных ингибиторов изоформ IX и XII КАЧ различных хемотипов в качестве индивидуальных противоопухолевых агентов. Однако лишь малая часть этих ингибиторов проявляет выраженные противоопухолевые свойства и зачастую при высоких концентрациях (около 100 мкМ). Так, из всего разнообразия структур только бензолсульфонамид SLC-0111 перешел на стадию клинических испытаний в качестве индивидуального терапевтического агента. Однако новые открытия в области комбинированной терапии при лечении неоплазий показали, что SLC-0111 в комбинации с гемцитабином значительно потенцирует действие последнего, приводя к существенно лучшему результату, чем тот, который достигается при применении индивидуальных агентов. Кроме того, не менее перспективным направлением в противоопухолевой терапии является разработка мультитаргетных препаратов, направленных на несколько мишеней, участвующих в онкогенезе, включая изоформы IX и XII КАЧ. Поэтому поиск новых комбинаций ингибиторов изоформ IX и XII КАЧ с другими цитостатическими агентами

или создание гибридных молекул и изучение их противоопухолевого потенциала является актуальной задачей современной медицинской химии. В частности, совместно с Институтом химии Санкт-Петербургского государственного университета и Центром медицинской химии Тольяттинского государственного университета на кафедре общей и биоорганической химии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова проводятся исследования по синтезу, изучению молекулярно-клеточных механизмов действия и биологической активности ингибиторов карбоангидраз. Был проведен скрининг 90 терапевтически релевантных изоформ КАЧ. Показано, что полученные соединения на основе сульфонамидов с пиразолом, 1,2,3-триазолом и тетразолом обладают селективной ингибирующей активностью в отношении опухоли-ассоциированных изоформ КАЧ. Скрининг цитотоксичности *in vitro* новых ингибиторов изоформы IX КАЧ выявил ряд соединений-лидеров, обладающих цитостатической активностью в комбинации с гефитинибом. На данном этапе нами проводятся эксперименты *in vivo* на модели мелко-клеточного рака легких у мышей.

#### Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

#### Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

#### Соответствие нормам этики

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

#### Compliance with ethical principles

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

#### Финансирование

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 21-73-20264 «Комплексный подход к разработке адъювантных агентов на основе ингибиторов IX изоформы карбоангидразы человека для комбинированной терапии онкологических заболеваний»).

#### Financing

The work was supported by the Russian Science Foundation (project № 21-73-20264 "The integrated approach to the development of adjuvant agents based on inhibitors IX of human carbonic anhydrase isoform for combination therapy of oncological diseases").

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Neri D., Supuran C. T. Interfering with pH regulation in tumours as a therapeutic strategy // *Nature Reviews Drug Discovery*. Nature Publishing Group. – 2011. – Vol. 10. – № 10. – P. 767–777.

2. Benej M., Pastorekova S., Pastorek J. Carbonic Anhydrase IX: regulation and role in cancer // *Subcell. Biochem.* – 2014. – Vol. 75. – P. 199–219.

3. Gilmour K. M. Perspectives on carbonic anhydrase // *Comp. Biochem. Physiol. Part A Mol. Integr. Physiol.* – 2010. – Vol. 157, № 3. – P. 193–197.

4. McKenna R., Frost S. C. Overview of the carbonic anhydrase family // *Sub-cellular biochemistry*. United States. – 2014. – Vol. 75. – P. 3–5.

5. Zamanova S., Shabana A. M., Mondal U. K., Ilies M. A. Carbonic anhydrases as disease markers // *Expert Opin. Ther. Pat.* – 2019. – Vol. 29, № 7. – P. 509–533.

6. Lomelino C. L., Andring J. T., McKenna R. Crystallography and Its Impact on Carbonic Anhydrase Research // *Int. J. Med. Chem.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 1–21.

7. Alterio V., Hilvo M., Di Fiore A. et al. Crystal structure of the catalytic domain of the tumor-associated human carbonic anhydrase IX // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2009. – Vol. 106, № 38. – P. 16233–16238.

8. Whittington D. A., Waheed A., Ulmasov B. et al. Crystal structure of the dimeric extracellular domain of human carbonic anhydrase XII, a bitopic membrane protein overexpressed in certain cancer tumor cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2001. – Vol. 98, № 17. – P. 9545–9550.

9. Ilies M. A., Winum J. Y. Carbonic anhydrase inhibitors for the treatment of tumors: Therapeutic, immunologic, and diagnostic tools targeting isoforms IX and XII // *Carbonic Anhydrases: Biochemistry and Pharmacology of an Evergreen Pharmaceutical Target*. Elsevier Inc. – 2019. – Vol. 2. – P. 331–365.

10. Chiche J., Ilc K., Laferrère J. et al. Hypoxia-inducible carbonic anhydrase IX and XII promote tumor cell growth by counteracting acidosis through the regulation of the intracellular pH // *Cancer Res.* – 2009. – Vol. 69, № 1. – P. 358–368.

11. Terry S., Faouzi Zaarour R., Hassan Venkatesh G. et al. Role of hypoxic stress in regulating tumor immunogenicity, resistance and plasticity // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19, № 10. – P. 3044–3063.

12. Parks S. K., Chiche J., Pouyssegur J. pH control mechanisms of tumor survival and growth // *J. Cell. Physiol.* United States. – 2011. – Vol. 226, № 2. – P. 299–308.

13. Pastorekova S., Gillies R. J. The role of carbonic anhydrase IX in cancer development: links to hypoxia, acidosis, and beyond // *Cancer Metastasis Rev. Cancer and Metastasis Reviews.* – 2019. – Vol. 38, № 1–2. – P. 65–77.

14. Ames S., Pastorekova S., Becker H. M. The proteoglycan-like domain of carbonic anhydrase IX mediates non-catalytic facilitation of lactate transport in cancer cells // *Oncotarget.* – 2018. – Vol. 9, № 46. – P. 27940–27957.

15. Raghunand N., Gatenby R. A., Gillies R. J. Microenvironmental and cellular consequences of altered blood flow in tumours // *Br. J. Radiol. England.* – 2003. – Vol. 76. – P. 11–22.

16. Gatenby R. A., Gillies R. J. A microenvironmental model of carcinogenesis // *Nat. Rev. Cancer. England.* – 2008. – Vol. 8, № 1. – P. 56–61.

17. Riemann A., Rauschner M., Gießelmann M. et al. Extracellular acidosis modulates the expression of Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) markers and adhesion of epithelial and tumor cells // *Neoplasia.* – 2019. – Vol. 21, № 5. – P. 450–458.

18. Tonissen K. F., Poulsen S. A. Carbonic anhydrase XII inhibition overcomes P- glycoprotein-mediated drug resistance: A potential new combination therapy in cancer // *Cancer Drug Resist.* – 2021. – Vol. 4, № 2. – P. 343–355.

19. Supuran C. T. Advances in structure-based drug discovery of carbonic anhydrase inhibitors // *Expert Opin. Drug Discov.* Taylor & Francis. – 2017. – Vol. 12, № 1. – P. 61–88.

20. Eldehna W. M., Nocentini A., Al-Rashood S. T. et al. Tumor-associated carbonic anhydrase isoform IX and XII inhibitory properties of certain isatin-bearing sulfonamides endowed with in vitro antitumor activity towards colon cancer // *Bioorg. Chem. Elsevier.* – 2018. – Vol. 81. – P. 425–432.
21. El-Gazzar M. G., Nafie N. H., Nocentini A. et al. Carbonic anhydrase inhibition with a series of novel benzenesulfonamide-triazole conjugates // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* Taylor & Francis. – 2018. – Vol. 33, № 1. – P. 1565–1574.
22. Nocentini A., Bua S., Lomelino C. L. et al. Discovery of new sulfonamide carbonic anhydrase IX inhibitors incorporating nitrogenous bases // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2017. – Vol. 8, № 12. – P. 1314–1319.
23. Supuran C. T. Carbonic anhydrase inhibitors as emerging agents for the treatment and imaging of hypoxic tumors // *Expert Opin. Investig. Drugs. England.* – 2018. – Vol. 27, № 12. – P. 963–970.
24. Kurt B. Z., Dag A., Doğan B. et al. Synthesis, biological activity and multiscale molecular modeling studies of bis-coumarins as selective carbonic anhydrase IX and XII inhibitors with effective cytotoxicity against hepatocellular carcinoma // *Bioorg. Chem. Elsevier.* – 2019. – Vol. 87. – P. 838–850.
25. Bonardi A., Falsini M., Catarzi D. et al. Structural investigations on coumarins leading to chromeno[4,3-*c*]pyrazol-4-ones and pyrano[4,3-*c*]pyrazol-4-ones: New scaffolds for the design of the tumor-associated carbonic anhydrase isoforms IX and XII // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – Vol. 146. – P. 47–59.
26. Angeli A., Trallori E., Carta F. et al. Heterocoumarins Are Selective Carbonic Anhydrase IX and XII Inhibitors with Cytotoxic Effects against Cancer Cells Lines // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2018. – Vol. 9, № 9. – P. 947–951.
27. Cadoni R., Pala N., Lomelino C. et al. Exploring Heteroaryl-pyrazole Carboxylic Acids as Human Carbonic Anhydrase XII Inhibitors // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2017. – Vol. 8, № 9. – P. 941–946.
28. Nocentini A., Lucidi A., Perut F. et al.  $\alpha$ -diketocarboxylic acids and their esters act as carbonic anhydrase IX and XII selective inhibitors: rapid-communication // *ACS Med. Chem. Lett. American Chemical Society.* – 2019. – Vol. 10, № 4. – P. 661–665.
29. Ivanova J., Leitans J., Tanc M. et al. X-ray crystallography-promoted drug design of carbonic anhydrase inhibitors // *Chem. Commun. Royal Society of Chemistry.* – 2015. – Vol. 51, № 33. – P. 7108–7111.
30. Coviello V., Marchi B., Sartini S. et al. 1,2-benzisothiazole derivatives bearing 4-, 5-, or 6- alkyl/arylcarboxamide moieties inhibit Carbonic Anhydrase Isoform IX (CAIX) and cell proliferation under hypoxic conditions // *J. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 59, № 13. – P. 6547–6552.
31. Bua S., Lomelino C. L., Murray A. B. et al. “a Sweet Combination”: developing saccharin and acesulfame K structures for selectively targeting the tumor-associated carbonic anhydrases IX and XII // *J. Med. Chem.* – 2020. – Vol. 63, № 1. – P. 321–333.
32. Riemann A., Güttler A., Haupt V. et al. Inhibition of Carbonic Anhydrase IX by Ureidosulfonamide Inhibitor U104 Reduces prostate cancer cell growth, but does not modulate daunorubicin or cisplatin cytotoxicity // *Oncol. Res.* – 2018. – Vol. 26. – № 2. – P. 191–200.
33. Bernardino R. L., Dias T. R., Moreira B. P. et al. Carbonic anhydrases are involved in mitochondrial biogenesis and control the production of lactate by human Sertoli cells // *FEBS J. England.* – 2019. – Vol. 286, № 7. – P. 1393–1406.
34. McDonald P. C., Chia S., Bedard P. L. et al. A phase 1 study of SLC-0111, a novel inhibitor of carbonic anhydrase IX, in patients with advanced solid tumors // *Am. J. Clin. Oncol.* – 2020. – Vol. 43, № 7. – P. 484–490.
35. Gieling R. G., Babur M., Mamnani L. et al. Antimetastatic effect of sulfamate carbonic anhydrase IX inhibitors in breast carcinoma xenografts // *J. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 55, № 11. – P. 5591–5600.
36. Bryant J. L., Gieling R. G., Meredith S. L. et al. Novel carbonic anhydrase IX-targeted therapy enhances the anti-tumour effects of cisplatin in small cell lung cancer // *Int. J. Cancer. United States.* – 2018. – Vol. 142, № 1. – P. 191–201.
37. Cuffaro D., Nuti E., Rossello A. An overview of carbohydrate-based carbonic anhydrase inhibitors // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem. Taylor & Francis.* – 2020. – Vol. 35, № 1. – P. 1906–1922.
38. Supuran C. T. Carbonic anhydrase inhibitors: an update on experimental agents for the treatment and imaging of hypoxic tumors // *Expert Opin. Investig. Drugs. Taylor & Francis.* – 2021. – Vol. 30, № 12. – P. 1197–1208.
39. Andreucci E., Ruzzolini J., Peppicelli S. et al. The carbonic anhydrase IX inhibitor SLC-0111 sensitises cancer cells to conventional chemotherapy // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem. Taylor & Francis.* – 2019. – Vol. 34, № 1. – P. 117–123.
40. Boyd N. H., Walker K., Fried J. et al. Addition of carbonic anhydrase 9 inhibitor SLC-0111 to temozolomide treatment delays glioblastoma growth in vivo // *JCI Insight.* – 2017. – Vol. 2, № 24. – P. 1–16.
41. Van Kuijk S. J., Gieling R. G., Niemans R. et al. The sulfamate small molecule CAIX inhibitor S4 modulates doxorubicin efficacy // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, № 8. – P. 1–14.
42. Ward C., Meehan J., Mullen P. et al. Evaluation of carbonic anhydrase IX as a therapeutic target for inhibition of breast cancer invasion and metastasis using a series of in vitro breast cancer models // *Oncotarget.* – 2015. – Vol. 6, № 28. – P. 24856–24870.
43. McDonald P. C., Chafe S. C., Brown W. S. et al. Regulation of pH by Carbonic Anhydrase 9 Mediates Survival of Pancreatic Cancer Cells With Activated KRAS in Response to Hypoxia // *Gastroenterology.* – 2019. – Vol. 157, № 3. – P. 823–837.
44. Kleeff J., Korc M., Apte M. et al. Pancreatic cancer // *Nat. Rev. Dis. Prim. Macmillan Publishers Limited.* – 2016. – Vol. 2. – P. 1–23.
45. Lee K. E., Spata M., Bayne L. J. et al. Hif1a deletion reveals pro-neoplastic function of B cells in pancreatic neoplasia // *Cancer Discov.* – 2016. – Vol. 6, № 3. – P. 256–269.
46. Petrenko M., Güttler A., Funtan A. et al. Combined 3-O-acetylbetulin treatment and carbonic anhydrase IX inhibition results in additive effects on human breast cancer cells // *Chem. Biol. Interact.* – 2021. – Vol. 333. – P. 109326–109335.
47. Hedlund E. M. E., McDonald P. C., Nemirovsky O. et al. Harnessing induced essentiality: Targeting carbonic anhydrase IX and angiogenesis reduces lung metastasis of triple negative breast cancer xenografts // *Cancers (Basel).* – 2019. – Vol. 11, № 7. – P. 1002–1020.
48. Chiche J., Brahimi-Horn M. C., Pouyssegur J. Tumour hypoxia induces a metabolic shift causing acidosis: A common feature in cancer // *J. Cell. Mol. Med.* – 2010. – Vol. 14, № 4. – P. 771–794.
49. Bellot G., Garcia-Medina R., Gounon P. et al. Hypoxia-induced autophagy is mediated through hypoxia-inducible factor induction of BNIP3 and BNIP3L via their BH3 domains // *Mol. Cell. Biol.* – 2009. – Vol. 29, № 10. – P. 2570–2581.
50. Chafe S. C., Vizeacoumar F. S., Venkateswaran G. et al. Genome-wide synthetic lethal screen unveils novel CAIX-NFS1/xCT axis as a targetable vulnerability in hypoxic solid tumors // *Sci. Adv.* – 2021. – Vol. 7, № 35. – P. 1–16.

## REFERENCES

1. Neri D., Supuran C. T. Interfering with pH regulation in tumours as a therapeutic strategy // *Nature Reviews Drug Discovery*. Nature Publishing Group. 2011;10(10):767–777.
2. Benej M., Pastorekova S., Pastorek J. Carbonic Anhydrase IX: regulation and role in cancer // *Subcell. Biochem.* 2014;75:199–219.
3. Gilmour K. M. Perspectives on carbonic anhydrase // *Comp. Biochem. Physiol. Part A Mol. Integr. Physiol.* 2010;157(3):193–197.
4. McKenna R., Frost S. C. Overview of the carbonic anhydrase family // *Sub-cellular biochemistry*. United States. 2014;75:3–5.
5. Zamanova S., Shabana A. M., Mondal U. K., Ilies M. A. Carbonic anhydrases as disease markers // *Expert Opin. Ther. Pat.* 2019;29(7):509–533.
6. Lomelino C. L., Andring J. T., McKenna R. Crystallography and Its Impact on Carbonic Anhydrase Research // *Int. J. Med. Chem.* 2018;2018:1–21.
7. Alterio V., Hilvo M., Di Fiore A. et al. Crystal structure of the catalytic domain of the tumor-associated human carbonic anhydrase IX // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2009;106(38):16233–16238.
8. Whittington D. A., Waheed A., Ulmasov B. et al. Crystal structure of the dimeric extracellular domain of human carbonic anhydrase XII, a bitopic membrane protein overexpressed in certain cancer tumor cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2001;98(17):9545–9550.
9. Ilies M. A., Winum J. Y. Carbonic anhydrase inhibitors for the treatment of tumors: Therapeutic, immunologic, and diagnostic tools targeting isoforms IX and XII // *Carbonic Anhydrases: Biochemistry and Pharmacology of an Evergreen Pharmaceutical Target*. Elsevier Inc. 2019;2:331–365.
10. Chiche J., Ilc K., Laferrière J. et al. Hypoxia-inducible carbonic anhydrase IX and XII promote tumor cell growth by counteracting acidosis through the regulation of the intracellular pH // *Cancer Res.* 2009;69(1):358–368.
11. Terry S., Faouzi Zaarour R., Hassan Venkatesh G. et al. Role of hypoxic stress in regulating tumor immunogenicity, resistance and plasticity // *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(10):3044–3063.
12. Parks S. K., Chiche J., Pouyssegur J. pH control mechanisms of tumor survival and growth // *J. Cell. Physiol.* United States. 2011;226(2):299–308.
13. Pastorekova S., Gillies R. J. The role of carbonic anhydrase IX in cancer development: links to hypoxia, acidosis, and beyond // *Cancer Metastasis Rev. Cancer and Metastasis Reviews*. 2019;38(1–2):65–77.
14. Ames S., Pastorekova S., Becker H. M. The proteoglycan-like domain of carbonic anhydrase IX mediates non-catalytic facilitation of lactate transport in cancer cells // *Oncotarget*. 2018;9(46):27940–27957.
15. Raghunand N., Gatenby R. A., Gillies R. J. Microenvironmental and cellular consequences of altered blood flow in tumours // *Br. J. Radiol. England*. 2003;76:11–22.
16. Gatenby R. A., Gillies R. J. A microenvironmental model of carcinogenesis // *Nat. Rev. Cancer. England*. 2008;8(1):56–61.
17. Riemann A., Rauschner M., Gießelmann M. et al. Extracellular acidosis modulates the expression of Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) markers and adhesion of epithelial and tumor cells // *Neoplasia*. 2019;21(5):450–458.
18. Tonissen K. F., Poulsen S. A. Carbonic anhydrase XII inhibition overcomes P-glycoprotein-mediated drug resistance: A potential new combination therapy in cancer // *Cancer Drug Resist.* 2021;4(2):343–355.
19. Supuran C. T. Advances in structure-based drug discovery of carbonic anhydrase inhibitors // *Expert Opin. Drug Discov.* Taylor & Francis. 2017;12(1):61–88.
20. Eldehna W. M., Nocentini A., Al-Rashood S. T. et al. Tumor-associated carbonic anhydrase isoform IX and XII inhibitory properties of certain isatin-bearing sulfonamides endowed with in vitro antitumor activity towards colon cancer // *Bioorg. Chem. Elsevier*. 2018;81:425–432.
21. El-Gazzar M. G., Nafie N. H., Nocentini A. et al. Carbonic anhydrase inhibition with a series of novel benzenesulfonamide-triazole conjugates // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* Taylor & Francis. 2018;33(1):1565–1574.
22. Nocentini A., Bua S., Lomelino C. L. et al. Discovery of new sulfonamide carbonic anhydrase IX inhibitors incorporating nitrogenous bases // *ACS Med. Chem. Lett.* 2017;8(12):1314–1319.
23. Supuran C. T. Carbonic anhydrase inhibitors as emerging agents for the treatment and imaging of hypoxic tumors // *Expert Opin. Investig. Drugs. England*. 2018. Vol. 27(12):963–970.
24. Kurt B. Z., Dag A., Doğan B. et al. Synthesis, biological activity and multiscale molecular modeling studies of bis-coumarins as selective carbonic anhydrase IX and XII inhibitors with effective cytotoxicity against hepatocellular carcinoma // *Bioorg. Chem. Elsevier*. 2019;87:838–850.
25. Bonardi A., Falsini M., Catarzi D. et al. Structural investigations on coumarins leading to chromeno[4,3-*c*]pyrazol-4-ones and pyrano[4,3-*c*]pyrazol-4-ones: New scaffolds for the design of the tumor-associated carbonic anhydrase isoforms IX and XII // *Eur. J. Med. Chem.* 2018;146:47–59.
26. Angeli A., Trallori E., Carta F. et al. Heterocoumarins Are Selective Carbonic Anhydrase IX and XII Inhibitors with Cytotoxic Effects against Cancer Cells Lines // *ACS Med. Chem. Lett.* 2018;9(9):947–951.
27. Cadoni R., Pala N., Lomelino C. et al. Exploring Heteroaryl-pyrazole Carboxylic Acids as Human Carbonic Anhydrase XII Inhibitors // *ACS Med. Chem. Lett.* 2017;8(9):941–946.
28. Nocentini A., Lucidi A., Perut F. et al.  $\alpha$ -diketocarboxylic acids and their esters act as carbonic anhydrase IX and XII selective inhibitors: rapid-communication // *ACS Med. Chem. Lett. American Chemical Society*. 2019;10(4):661–665.
29. Ivanova J., Leitans J., Tanc M. et al. X-ray crystallography-promoted drug design of carbonic anhydrase inhibitors // *Chem. Commun. Royal Society of Chemistry*. 2015;51(33):7108–7111.
30. Coviello V., Marchi B., Sartini S. et al. 1,2-benzisothiazole derivatives bearing 4-, 5-, or 6- alkyl/arylcarboxamide moieties inhibit Carbonic Anhydrase Isoform IX (CAIX) and cell proliferation under hypoxic conditions // *J. Med. Chem.* 2016;59(13):6547–6552.
31. Bua S., Lomelino C. L., Murray A. B. et al. “A sweet combination”: developing saccharin and acesulfame K structures for selectively targeting the tumor-associated carbonic anhydrases IX and XII // *J. Med. Chem.* 2020;63(1):321–333.
32. Riemann A., Güttler A., Haupt V. et al. Inhibition of carbonic anhydrase IX by ureidosulfonamide inhibitor U104 reduces prostate cancer cell growth, but does not modulate daunorubicin or cisplatin cytotoxicity // *Oncol. Res.* 2018;26(2):191–200.
33. Bernardino R. L., Dias T. R., Moreira B. P. et al. Carbonic anhydrases are involved in mitochondrial biogenesis and control the production of lactate by human Sertoli cells // *FEBS J. England*. 2019;286(7):1393–1406.
34. McDonald P. C., Chia S., Bedard P. L. et al. A phase I study of SLC-0111, a novel inhibitor of carbonic anhydrase IX, in patients with advanced solid tumors // *Am. J. Clin. Oncol.* 2020;43(7):484–490.

35. Gieling R. G., Babur M., Mamnani L. et al. Anti-metastatic effect of sulfamate carbonic anhydrase IX inhibitors in breast carcinoma xenografts // *J. Med. Chem.* 2012; 55(11):5591–5600.
36. Bryant J. L., Gieling R. G., Meredith S. L. et al. Novel carbonic anhydrase IX-targeted therapy enhances the anti-tumour effects of cisplatin in small cell lung cancer // *Int. J. cancer.* United States. – 2018;142(1):191–201.
37. Cuffaro D., Nuti E., Rossello A. An overview of carbohydrate-based carbonic anhydrase inhibitors // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* Taylor & Francis. 2020;35(1):1906–1922.
38. Supuran C. T. Carbonic anhydrase inhibitors: an update on experimental agents for the treatment and imaging of hypoxic tumors // *Expert Opin. Investig. Drugs.* Taylor & Francis. 2021;30(12):1197–1208.
39. Andreucci E., Ruzzolini J., Peppicelli S. et al. The carbonic anhydrase IX inhibitor SLC-0111 sensitises cancer cells to conventional chemotherapy // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* Taylor & Francis. 2019;34(1):117–123.
40. Boyd N. H., Walker K., Fried J. et al. Addition of carbonic anhydrase 9 inhibitor SLC-0111 to temozolomide treatment delays glioblastoma growth in vivo // *JCI Insight.* 2017;2(24):1–16.
41. Van Kuijk S. J., Gieling R. G., Niemans R. et al. The sulfamate small molecule CAIX inhibitor S4 modulates doxorubicin efficacy // *PLoS One.* 2016;11(8):1–14.
42. Ward C., Meehan J., Mullen P. et al. Evaluation of carbonic anhydrase IX as a therapeutic target for inhibition of breast cancer invasion and metastasis using a series of in vitro breast cancer models // *Oncotarget.* 2015;6(28):24856–24870.
43. McDonald P. C., Chafe S. C., Brown W. S. et al. Regulation of pH by Carbonic Anhydrase 9 Mediates Survival of Pancreatic Cancer Cells With Activated KRAS in Response to Hypoxia // *Gastroenterology.* 2019;157(3):823–837.
44. Kleeff J., Korc M., Apte M. et al. Pancreatic cancer // *Nat. Rev. Dis. Prim.* Macmillan Publishers Limited. 2016;2:1–23.
45. Lee K. E., Spata M., Bayne L. J. et al. Hif1a deletion reveals pro-neoplastic function of B cells in pancreatic neoplasia // *Cancer Discov.* 2016;6(3):256–269.
46. Petrenko M., Güttler A., Funtan A. et al. Combined 3-O-acetylbetulin treatment and carbonic anhydrase IX inhibition results in additive effects on human breast cancer cells // *Chem. Biol. Interact.* 2021;333:109326–109335.
47. Hedlund E. M. E., McDonald P. C., Nemirovsky O. et al. Harnessing induced essentiality: Targeting carbonic anhydrase IX and angiogenesis reduces lung metastasis of triple negative breast cancer xenografts // *Cancers (Basel).* 2019;11(7):1002–1020.
48. Chiche J., Brahimi-Horn M. C., Pouyssegur J. Tumour hypoxia induces a metabolic shift causing acidosis: A common feature in cancer // *J. Cell. Mol. Med.* 2010;14(4):771–794.
49. Bellot G., Garcia-Medina R., Gounon P. et al. Hypoxia-Induced Autophagy Is Mediated through Hypoxia-Inducible Factor Induction of BNIP3 and BNIP3L via Their BH3 Domains // *Mol. Cell. Biol.* 2009;29(10):2570–2581.
50. Chafe S. C., Vizeacoumar F. S., Venkateswaran G. et al. Genome-wide synthetic lethal screen unveils novel CAIX-NFS1/xCT axis as a targetable vulnerability in hypoxic solid tumors // *Sci. Adv.* 2021;7(35):1–16.

### Информация об авторах

**Калинин Станислав Алексеевич**, старший преподаватель кафедры медицинской химии Института химии, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6421-1208; **Шаронова Татьяна Валерьевна**, младший научный сотрудник лаборатории субклеточных технологий с группой онкоэндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия); **Малкова Анна Михайловна**, аспирант, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия); **Агеев Сергей Вадимович**, специалист по учебно-методической работе, заведующий учебной частью кафедры общей и биоорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2709-7282; **Семёнов Константин Николаевич**, доктор химических наук, профессор кафедры общей и биоорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-2239-2044; **Шаройко Владимир Владимирович**, доктор биологических наук, профессор кафедры общей и биоорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-3717-0471.

### Information about authors

**Kalinin Stanislav A.**, Senior Lecturer of the Department of Medical Chemistry, Institute of Chemistry, Saint-Petersburg University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6421-1208; **Sharonova Tatiana V.**, Junior Research Fellow of the Laboratory of Subcellular Technologies with Oncoendocrinology Group, Petrov National Medical Research Center for Oncology (Saint Petersburg, Russia); **Malkova Anna M.**, graduate student, Saint-Petersburg University (Saint Petersburg, Russia); **Ageev Sergei V.**, Teaching and Learning Specialist, Head of the Educational Department of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2709-7282; **Semenov Konstantin N.**, Dr. of Sci. (Chem.), Professor of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-2239-2044; **Sharoyko Vladimir V.**, Dr. of Sci. (Biol.), Professor of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-3717-0471.



© 1 Коллектив авторов, 2023  
УДК 612.314 : 577.150.1] : 616.153.96.019.941  
DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-3-36-47

Л. В. Васина\*, Л. В. Галевская, М. А. Галкин, М. А. Соловьева, Ю. В. Тарасова

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

## ФОСФОЛИПАЗА $A_2$ ЯДА ГАДЮКОВЫХ. БИОХИМИЧЕСКИЕ МИШЕНИ ДЛЯ ДЕЙСТВИЯ БЕЛКА В КРОВЯНОМ РУСЛЕ ЧЕЛОВЕКА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ЧАСТЬ 2

Поступила в редакцию 21.09.2022 г.; принята к печати 06.12.2023 г.

### Резюме

В обзоре рассмотрены особенности строения и свойства наиболее изученных фосфолипаз яда змей семейства гадюковых. Также детально анализируются разнообразные эффекты этих ферментов на форменные элементы крови (эритроциты, лейкоциты и тромбоциты), на процессы свертывания крови и агрегацию тромбоцитов. Описываются возможные области и пути применения этих ферментов в фундаментальной и практической медицине.

**Ключевые слова:** фосфолипаза  $A_2$ , яд гадюковых, кровь человека

**Для цитирования:** Васина Л. В., Галевская Л. В., Галкин М. А., Соловьева М. А., Тарасова Ю. В. Фосфолипаза  $A_2$  яда гадюковых. Биохимические мишени для действия белка в кровяном русле человека. Обзор литературы. Часть 2. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2023; 30(3):36 – 47. DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-3-36-47.

\* **Автор для связи:** Любовь Васильевна Васина, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: lubov.vasina@gmail.com.

Lyubov V. Vasina\*, Lyudviga V. Galebskaya, Mikhail A. Galkin, Marina A. Solovyeva, Yuliya V. Tarasova

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

## VIPERIDAE SNAKE VENOM PHOSPHOLIPASE $A_2$ . BIOCHEMICAL TARGETS IN THE HUMAN BLOOD CIRCULATORY SYSTEM. REVIEW. PART 2

Received 21.09.2022; accepted 06.12.2023

### Summary

In this review (Part 2), we describe the structural features and properties of the most studied *Viperidae* snake venom phospholipases  $A_2$ . Various effects of these enzymes on blood cells (erythrocytes, leukocytes and platelets), on blood coagulation and platelet aggregation are also analyzed in details. Possible areas and ways of application of these enzymes in fundamental and practical medicine are discussed.

**Keywords:** secretory phospholipase  $A_2$ , *Viperidae* venom, human blood

**For citation:** Vasina L. V., Galebskaya L. V., Galkin M. A., Solovyeva M. A., Tarasova Yu. V. *Viperidae* snake venom phospholipase  $A_2$ . Biochemical targets in the human blood circulatory system. Review. Part 2. Review. Part 2. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2023;30(3):36 – 47. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-3-36-47.

\* **Corresponding author:** Lyubov V. Vasina, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: lubov.vasina@gmail.com.

## ХАРАКТЕРИСТИКА НАИБОЛЕЕ ИЗВЕСТНЫХ СФЛА<sub>2</sub> ГАДЮКОВЫХ

Каждый змеиный яд представляет собой сложную смесь веществ, но наибольшее содержание имеют токсины, относящиеся к 3–4 классам. Первенство здесь, несомненно, принадлежит фосфолипазам A<sub>2</sub> (ФЛА<sub>2</sub>). Особенности строения и свойств наиболее изученных сФЛА<sub>2</sub> яда гадюковых приведены в таблице.

Как видно из данных литературы, суммированных в таблице 1, многие яды являются одноцепочечными белками. Это дабоксин Р, виперотоксин II, аммодитоксины, миотоксины II и III, пиратоксины I и III. При этом не наблюдается прямой связи между ферментативной активностью и цитотоксическим действием многих из них. Даже почти полное отсутствие каталитических свойств вследствие эволюционной замены кальций-связывающего

### Строение и свойства некоторых токсинов яда гадюковых (Viperidae), относящихся к секреторным фосфолипазам A<sub>2</sub> (сФЛА<sub>2</sub>)

#### The structure and properties of some toxins of the Viperidae snake venom related to secretory phospholipase A<sub>2</sub> (fla2)

| Токсин яда                        | Вид гадюки                                                            | Субъединичная (СЕ) структура                                                                               | Взаимодействие субъединиц      | Токсическое действие                                   | Литература     |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------|
| Дабоксин Р (DbP)                  | <i>D. russelli russelli</i>                                           | Мономер Асп49                                                                                              | —                              | Антикоагулянтное                                       | [1]            |
| Дабойатоксин (DbTx)               | <i>D. russelli siamensis</i>                                          | Две СЕ: В (щелочная) Асп49 и А (кислая) Лиз49                                                              | А-СЕ ингибирует В-СЕ           | Нейротоксическое<br>Миотоксическое                     | [2]            |
| Виперотоксин-II (VipTx-II)        | <i>D. russelli russelli</i>                                           | Мономер Асп49                                                                                              | —                              | Бактерицидное                                          | [3]            |
| Виперотоксин F                    | <i>V. russelli formosensis</i>                                        | Две СЕ: RV4 (Асп49) и RV7 (Гис49)                                                                          | RV7 усиливает токсичность RV4  | Нейротоксическое                                       | [4]            |
| Васпин                            | <i>V. aspis asris</i>                                                 | Две СЕ: В — щелочная Асп49 и А — кислая Лиз49                                                              | А-СЕ ингибирует В-СЕ           | Нейротоксическое                                       | [5]            |
| Випоксин                          | <i>V. ammodytes, ammodytes Vipera ammodytes meridionalis</i>          | Две СЕ: В щелочная Асп49 и А кислая, состоящая из 3 полипептидных цепей, соединенных дисульфидными связями | А-СЕ повышает активность В-СЕ. | Нейротоксическое<br>Антикоагулянтное<br>Гемолитическое | [6] [7] [8]    |
| Аммотитоксины А, В и С (изобелки) | <i>V. ammodytes, ammodytes V. aspis asris (только аммотитоксин В)</i> | Мономер Асп49                                                                                              | —                              | Нейротоксическое                                       | [9]            |
| Аммотитоксин L                    | <i>V. ammodytes, ammodytes</i>                                        | Мономер Сер49                                                                                              | —                              | Миотоксическое                                         | [10]           |
| Кротоксин                         | <i>C. durissus terrificus</i>                                         | Две СЕ: В — щелочная Асп49 (кротактин) и А — кислая Лиз49 (кротопонин)                                     | А-СЕ повышает активность В-СЕ  | Нейротоксическое<br>Миотоксическое<br>Антикоагулянтное | [11] [12] [13] |
| Миотоксин II (миотоксин IV)       | <i>B. asper</i>                                                       | Мономер Лиз49                                                                                              | —                              | Миотоксическое<br>Лизис макрофагов<br>Антикоагулянтное | [14] [15] [16] |
| Миотоксин III (миотоксин I)       | <i>B. asper</i>                                                       | Мономер Асп49                                                                                              | —                              | Миотоксическое                                         | [17]           |
| Ботропстоксин-I (BthTX-I)         | <i>B. jararacussu</i>                                                 | Гомодимер Лиз49                                                                                            | —                              | Миотоксическое<br>Противоопухолевое<br>Бактерицидное   | [18]           |
| Ботропстоксин-II (BthTX-II)       | <i>B. jararacussu</i>                                                 | Гомодимер Асп49                                                                                            | —                              | Миотоксическое                                         | [19]           |
| Пиратоксин I                      | <i>B. pirajai</i>                                                     | Мономер Лиз49                                                                                              | —                              | Миотоксическое                                         | [20]           |
| Пиратоксин III                    | <i>B. pirajai</i>                                                     | Мономер Асп49                                                                                              | —                              | Миотоксическое<br>Бактерицидное<br>Антикоагулянтное    | [21] [22]      |

Примечание: D. — Daboia; V. — Vipera; C. — Crotalus; B. — Bothrops. Полужирным шрифтом выделены белки, не обладающие ферментативной активностью.

остатка Асп49 на лизил (миотоксин II, пиротоксин I, аммодитоксин L) не отменяет цитотоксического действия яда. Это свидетельствует о том, что активные сФЛА<sub>2</sub> действуют главным образом путем гидролиза мембранных липидов [23], а их неактивные аналоги способны воздействовать на клеточные мембраны каким-либо иным способом. Исследования миотоксина II яда *Bothrops asper* и взаимодействия Лиз49 миотоксина яда *Agkistrodon piscivorus piscivorus* с мышечной сарколеммой выявило способность С-концевой последовательности 115–129 (KKYKAUFKLKCKK) вызывать дезорганизацию мембраны с последующим цитолизом [17, 21]. Эта последовательность характеризуется большим количеством положительных зарядов остатков лизина и наличием гидрофобных боковых цепей, что и обеспечивает ее сродство к отрицательно заряженной поверхности биологической мембраны. Большинство мономерных сФЛА<sub>2</sub> змеиных ядов обладает щелочными свойствами. Однако встречаются и кислые молекулярные формы [24].

Помимо мономерных сФЛА<sub>2</sub> яда гадюковых встречаются и комплексы фосфолипидных цепей, в которых положительно заряженная (pI>8) активная В (basic) Асп49 субъединица связана с кислой А (acidic) полипептидной цепью (pI<5,5) слабыми типами связей. Во всех случаях ферментативная активность присуща только щелочной субъединице. Кислые субъединицы представлены неактивными формами фермента, чаще всего Лиз49. В ходе эволюции эти «потомки» активных ферментов утратили каталитические свойства, но приобрели способность регулировать токсичность и стабильность фосфолипидных субъединиц. В дабойатоксине и васпине А-субъединица ингибирует активную субъединицу В. В виперотоксине F неактивная Гис49 полипептидная цепь увеличивает токсичность ФЛА<sub>2</sub>. Аналогичным действием обладает кислая субъединица випоксина. Кислая субъединица кротоксина, по мнению авторов [13], действует как шаперон, осуществляя доставку субъединицы В к тканям-мишеням.

Так же, как и мономерные сФЛА<sub>2</sub> олигомерные яды характеризуются множеством изоформ своих субъединиц. Так, кротоксин имеет по 4 изоформы субъединиц В и А. Значительная варибельность молекулярных форм характерна и для истинных гадюк [5]. Многообразие форм фосфолипидных компонентов яда гадюковых определяет и характер проявлений их токсического действия.

### МИШЕНИ СФЛА<sub>2</sub> ГАДЮКОВЫХ В ПЛАЗМЕ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА

При укусе змеи максимальная концентрация яда оказывается в месте повреждения мягких тканей, которые довольно быстро подвергаются некрозу. Эволюционно выработанная стратегия ядовитых змей направлена не столько на локальное, сколько на генерализованное воздействие в

отношении жертвы. Для распространения яда по всему организму его компоненты, и, в частности, сФЛА<sub>2</sub>, тормозят свертывание крови. Нарушение функционирования системы свертывания крови само по себе может представлять угрозу для жизни жертвы, кроме того, оно способствует достижению компонентами яда других тканей-мишеней.

**Воздействие сФЛА<sub>2</sub> гадюковых на плазменный гемостаз.** М. С. Boffa и G. A. Boffa (1976) [25] исследовали воздействие ряда сФЛА<sub>2</sub> из яда змей на время свертывания рекальцифицированной бедной тромбоцитами плазмы крови человека. Авторы разделили их на сильные, слабые антикоагулянты и неантикоагулянтные ферменты. Сильные антикоагулянтные ФЛА<sub>2</sub> тормозили свертывание крови в очень низких концентрациях (менее 2 мкг/мл), слабые — в диапазоне 3–10 мкг/мл. Вместе с тем большое количество змеиных ФЛА<sub>2</sub> существенно не увеличивало время свертывания крови даже в высоких концентрациях. Авторы отметили отсутствие прямой связи между антикоагулянтным действием сФЛА<sub>2</sub> и их ферментативной активностью. Наиболее сильные антикоагулянтные сФЛА<sub>2</sub> яда истинных гадюк (випериды) были обнаружены у следующих видов: *Vipera berus*, *Deboia russelli* и *Bitis caudalis* [26]. У гремучих змей (кроталиды) только одна сФЛА<sub>2</sub> из яда *Trimeresurus mucrosquamatus* оказалась сильным антикоагулянтом. Яды *Crotalus durissus terrificus*, *Agkistrodon halys blomhoffii*, *Agkistrodon halys pallas*, *Bothrops asper*, *Bothrops atrox*, *Bothrops godmani* и *Bothrops jararacussu* содержали несколько изоформ сФЛА<sub>2</sub>, обладающих умеренным антикоагулянтным действием [26].

Поскольку в процессе свертывания крови значительная роль принадлежит фосфолипидам (фосфатидилхолинам и фосфатидилсеринам), естественно было предположить, что механизмом антикоагулянтного действия сФЛА<sub>2</sub> яда змей является гидролиз прокоагулянтных фосфолипидов. Связь антикоагулянтного действия сФЛА<sub>2</sub> с их ферментативной активностью была показана для сФЛА<sub>2</sub> из яда *V. berus* [27], *A. h. pallas* [27], *B. jararacussu* [28], щелочной субъединицы випоксина (*Vipera ammodytes meridionalis*) [29].

Наиболее чувствительным к гидролизу прокоагулянтных фосфолипидов является теназный комплекс, то есть комплекс белковых факторов IXa и VIIIa с фосфолипидами и ионами кальция. Было обнаружено снижение активности теназного комплекса под действием каталитически активной щелочной субъединицы випоксина [29].

При исследовании сФЛА<sub>2</sub> змеиных ядов, у которых не наблюдалось связи между их антикоагулянтным и ферментативным действием, было выявлено ингибирование фактора Ха протромбиназного комплекса [31]. G. Faure et al. (2011) [30] исследовали воздействие на реконструированный протромбиназный комплекс человека двенадцати сФЛА<sub>2</sub> ядов змей: *Pseudocerastes fieldi* (изоформы

Cb1 и Cb2), *Vipera ammodytes ammodytes* (аммодитоксин А), *Crotalus durissus terrificus* (изоформы щелочной и кислой субъединиц кротоксина), *Daboia russelli pulchella*, *Vipera berus berus*, *Crotalus atrox*, *Agkistrodon hallys pallas* (щелочная изоформа) и *Bothrops asper* (миотоксин II). Наиболее сильное неконкурентное ингибирование протромбиназы вызывали изоформа Вс щелочной субъединицы кротоксина ( $I_{50} = 0,7 \text{ нМ}$ ) и миотоксин II из яда *Bothrops asper*. Остальные щелочные сФЛА<sub>2</sub> умеренно тормозили протромбиназу ( $I_{50}$  от 20 до 90 нМ). Ни одна из исследованных авторами кислых сФЛА<sub>2</sub> не оказывала антикоагулянтного действия.

Как известно, протромбиназный комплекс формируется на клеточных мембранах активированных тромбоцитов и эндотелиоцитов путем связывания на их поверхности активированных факторов Ха (Gla-белок) и Va. С помощью метода поверхностного плазмонного резонанса G. Faure et al. (2007) [30] выявили высокоаффинное связывание фактором Ха антикоагулянтных сФЛА<sub>2</sub> гадюковых. Связывающая поверхность сФЛА<sub>2</sub> находилась вне их активных центров и включала аминокислотные участки альфа-спиралей А и В, Ca<sup>2+</sup>-связывающую петлю и С-концевой фрагмент белков. Связывающая поверхность фактора Ха также находилась вне его активного центра и включала фрагменты как легкой, так и тяжелой цепи. Путем сравнения первичных структур и трехмерной организации сильно и слабо связывающих фактор Ха змеиных сФЛА<sub>2</sub> были установлены аминокислотные остатки сФЛА<sub>2</sub>, вовлеченные в это взаимодействие [31]. Особенно значительной оказалась роль Лиз128 С-концевого участка, Гис1, а также Лиз69 и Трип70 кальций-связывающей петли сФЛА<sub>2</sub>. В связывании сФЛА<sub>2</sub> с протромбиназным комплексом ведущая роль принадлежала ионным связям и гидрофобному взаимодействию.

В отличие от исследованных G. Faure фосфолипаз ядов гадюковых [30, 31], кислая гомодимерная сФЛА<sub>2</sub> из яда *Daboia russelli* (RVVA-PLA(2)-I) оказывала антикоагулянтное действие не только путем связывания фактора Ха протромбиназного комплекса, но и путем гидролиза прокоагулянтных фосфолипидов [32]. Вклад ферментативного механизма антикоагулянтного действия RVVA-PLA (2)-I был выявлен регистрацией связывания фермента с фосфатидилхолином и путем химической модификации активного центра фермента экстрактом листьев *Azadirachta indica*.

В плазменном гемостазе согласно вышеизложенным фактам мишенями сФЛА<sub>2</sub> яда гадюковых являются в одних случаях прокоагулянтные фосфолипиды, в других фактор Ха протромбиназного комплекса, и кроме того, наблюдалось сочетанное воздействие сФЛА<sub>2</sub> на эти мишени. Поскольку не все обладающие ферментативной активностью сФЛА<sub>2</sub> ядов змей воздействуют на плазменный гемостаз, можно предположить, что доступность

прокоагулянтных фосфолипидов обеспечивается взаимодействием с какими-либо пока не установленными мишенями.

**Липопротейны плазмы крови человека в качестве мишеней сФЛА<sub>2</sub> гадюковых.** Плазменные липопротейны всех классов содержат значительное количество субстратов для ферментативного действия сФЛА<sub>2</sub> гадюковых. Наибольшим содержанием фосфолипидов характеризуются ЛВП плазмы крови (до 23 % массы частиц). При инкубировании очищенных липопротейнов высокой плотности-3 (ЛВП3) плазмы крови человека с ФЛА<sub>2</sub> яда *Crotalis adamanteus* происходит почти полная утрата фосфатидилхолинов и фосфатидилэтаноламинов в ЛВП-3 после их ферментативной обработки. Продукты гидролиза глицерофосфатидов, а именно лизофосфатиды и свободные жирные кислоты, оставались в составе ЛВП, но извлекались из них при добавлении делипидированного альбумина. Вероятно, при укусе змей в крови людей также после гидролиза глицерофосфолипидов ЛВП происходит переход лизофосфатидов и жирных кислот в молекулы альбумина. Можно предположить, что далее эти продукты могут попадать в мышечную и жировую ткань.

Как известно, зрелые ЛВП плазмы крови подвергаются обратному транспорту гепатоцитами. X. Collet et al. (1990) [33] инкубировали субфракции ЛВП плазмы крови человека (ЛВП2 и ЛВП-3), радиоактивно меченные по <sup>125</sup>I-аполипопротеину и <sup>14</sup>C-холестеролу, с очищенной сФЛА<sub>2</sub> яда *Crotalus adamanteus* в присутствии альбумина. Гидролиз фосфатидилхолина проходил на 72–82 %. Обработанные фосфолипазой А<sub>2</sub> и контрольные ЛВП помещали в культуру гепатоцитов крысы. Наблюдали за процессом захвата этих частиц клетками. Обработка ЛВП фосфолипазой А<sub>2</sub> яда змеи почти в 2 раза ускоряла их захват гепатоцитами. Извлечение из кровотока обогащенных холестерином ЛВП должно приводить к снижению концентрации холестерина в плазме крови. Вероятно, это явление объясняет обнаруженное другими авторами [34] снижение концентрации холестерина после укуса гадюк. У людей, укушенных *Vipera palaestinae* (в первые 3 часа после укуса), выявили сильную отрицательную корреляцию между тяжестью клинической картины отравления змеиным ядом и уровнем холестерина в крови. Предлагается использовать определение общего холестерина крови для оценки состояния человека после укуса гадюки.

## КЛЕТКИ КРОВИ В КАЧЕСТВЕ МИШЕНЕЙ СФЛА<sub>2</sub> ГАДЮКОВЫХ

Ферменты змеиных ядов, как правило, не способны проникать через биологические мембраны внутрь клеток. Во-первых, липиды клеточных мембран могут выступать в качестве их субстратов, во-вторых, ферменты змеиных ядов способны взаимодействовать с мембранными белками.

На поверхности клеток человека экспонированы фосфатидилхолины и фосфатидилэтаноламины, которые являются предпочтительными субстратами сФЛА. В отношении гетеродимера сФЛА<sub>2</sub> яда *Vipera Nikolski* была обнаружена его способность связывать билипидные мембраны с последующей их агрегацией, не требующая ферментативной активности [35].

**Воздействие ФЛА<sub>2</sub> на эритроциты человека.** Первые экспериментальные свидетельства лизиса эритроцитов человека и ряда млекопитающих под действием змеиных ядов появились еще в начале XX века [36]. Тогда же было обнаружено, что добавление лецитина ускоряло вызванный ядами гемолиз. В настоящее время установлено, что лизис эритроцитов в результате укуса змеи осуществляется только 2 компонентами ядов: сФЛА и трехпальцевым белком (TFP — Tree Finger Protein) [37]. TFP присутствует только в яде аспидовых (например, кобр) и не продуцируется ядовитыми железами гадюковых. У гадюковых единственным гемолитическим агентом является сФЛА<sub>2</sub>.

Е. Condrea et al. (1980) [38] отмечали, что в противоположность ядам аспидовых, яды гадюк *Vipera palestinae* и *Vipera russellii*, содержащие большое количество ФЛА<sub>2</sub>, не вызывали существенного лизиса отмытых эритроцитов человека. Випоксин из цельного яда гадюки *Vipera ammodytes meridionalis* вызывал лизис эритроцитов человека, зависимый от дозы и времени инкубации, однако степень гемолиза не превышала 10 % [39]. Добавление в инкубационную смесь соевого лецитина повышало степень випоксин-зависимого гемолиза (а также гемолиза под действием цельного яда) до 60 %. Это свидетельствует о том, что сФЛА<sub>2</sub> вызывает преимущественно непрямой гемолиз. Механизм непрямого гемолиза основан на каталитическом действии сФЛА<sub>2</sub> в отношении лецитина или другого глицерофосфолипида. Продукты гидролиза субстратов ФЛА<sub>2</sub>, а именно лизофосфатиды и жирные кислоты, вызывают дезорганизацию эритроцитарной мембраны, вплоть до лизиса клеток. Как ферментативная активность, так и степень непрямого гемолиза зависели от присутствия ионов кальция. Не только випоксин, но и выделенная из него щелочная каталитическая субъединица (таблица) вызывала непрямой лизис эритроцитов человека [7, 8].

Изучение электрокинетических характеристик эритроцитарных мембран показало возможность и прямого взаимодействия сФЛА<sub>2</sub> с эритроцитами человека (без их лизиса). После инкубации клеток с випоксином и его кислой субъединицей, выделенных из яда *Vipera ammodytes meridionalis*, наблюдали изменение осмотической стойкости и уменьшение агрегации клеток, сопровождающиеся торможением процессов перекисного окисления мембран.

Предлитическое состояние эритроцитов проявляется в изменении их формы в виде сфероцитоза

или эхиноцитоза. Описанная в работе [39] сфероцитарная гемолитическая анемия, развивающаяся у человека после укуса *Vipera ammodytes*, по мнению авторов, обусловлена непрямым гемолитическим действием сФЛА яда этих гадюк. Можно предположить, что *in vivo* эндогенными субстратами этого фермента служат липопротеины плазмы крови.

**Тромбоциты в качестве мишеней сФЛА<sub>2</sub> гадюковых.** Воздействие сФЛА<sub>2</sub> гадюковых на тромбоциты может иметь различную направленность. В настоящее время принято подразделять эти ферменты на 3 группы. Группа А — это индукторы агрегации тромбоцитов, группа В — ингибиторы агрегации тромбоцитов и группа С — это сФЛА<sub>2</sub>, оказывающие двухфазный ответ на процесс активации тромбоцитов [41].

В экспериментах по изучению антиагрегантного действия сФЛА<sub>2</sub> яда гадюковых (группа В) большинство исследователей в качестве объекта использовали обогащенную тромбоцитами плазму крови человека (PRP), а агрегацию тромбоцитов регистрировали *турбогуметрическим методом*.

При использовании АДФ и коллагена в качестве индукторов агрегации тромбоцитов антиагрегантное действие было выявлено у кислых ФЛА<sub>2</sub> следующих виперид: *Vipera lebetina* (VLPLA(2)-1, pI 4,3), *Lachesis muta* (LM-PLA2-II, pI 5,4), *Echis carinatus* (EC-I-PLA2, pI 4,6), *Cerastes cerastes* (CC-PLA2-1 и CC-PLA2-2, pI 4.9), а также щелочных ферментов подвида: *Vipera russelli* (VRV-PL-IIIb, pI 7,3 — 7,7), *Vipera (Daboia) russelli siamensis* (DRS-PLA<sub>2</sub>, pI 10,4), *Vipera berus berus* (VBBPLA2, pI 9,3), *Vipera russelli* (VRV-PL-IIIb, pI 7,3 — 7,70), *Vipera ursine renardi*, *Vipera ammodytes* (His48 щелочная субъединица випоксина, pI = 10,4). При этом у *Lachesis muta* антиагрегантное действие кислого фермента LM-PLA2-II исчезало при его ингибировании [42] *n*-бромофенацилбромидом, а у щелочных ФЛА<sub>2</sub> *Vipera berus berus* и *Vipera (Daboia) russelli siamensis* антиагрегантное действие не зависело от ферментативной активности. Связь антиагрегантного действия кислого фермента LM-PLA2-II *Lachesis muta* с ферментативной активностью была показана и при использовании тромбина и арахидоната в качестве индукторов агрегации [42]. Щелочная ФЛА<sub>2</sub> *Vipera russelli siamensis* проявила независимость антиагрегантного и ферментативного действия в экспериментах по индукции агрегации ТЦ адреналином.

Создается впечатление, что у кислых фосфолипаз виперид антиагрегантный эффект связан с их способностью гидролизовать липиды плазмы крови, а у щелочных ферментов осуществляется путем непосредственного воздействия на какое-либо звено механизма агрегации тромбоцитов. По данным Y. Yuan et al. (1995) [43], различные секреторные сФЛА<sub>2</sub> (ферменты ядов змей, пчел и панкреатическая ФЛА<sub>2</sub> человека), осуществляя

гидролиз плазменных фосфолипидов, особенно входящих в состав ЛВП, высвобождают лизофосфатидилхолины, которые являются эффективными ингибиторами агрегации ТЦ [43].

В подсемействе кроталид антиагрегантное действие было обнаружено только у кислых сФЛА<sub>2</sub> (pI от 4,2 до 5,3). При использовании АДФ и коллагена в качестве индукторов агрегации ТЦ торможение процесса наблюдали под воздействием сФЛА<sub>2</sub> следующих видов: *Bothrops jararacussu* (BthA-I-PLA<sub>2</sub>), *Bothrops jararaca* (BJ-PLA<sub>2</sub>-I), *Bothrops pauloensis*, *Bothrops brazili* (Braziliase-I и Braziliase-II), *Bothrops moojeni* (BmooTX-I), *Agkistrodon acutus*, *Agkistrodon halys*, *Trimeresurus jerdonii* (TJ-PLA<sub>2</sub>). У всех исследованных кислых сФЛА<sub>2</sub> яда змей семейства *Bothrops* обработка фермента *n*-бромовенацилбромидом приводила к исчезновению или снижению антиагрегантного действия [44].

При исследовании кислой сФЛА<sub>2</sub> яда *Bothrops erythromelas* (BE-I-PLA<sub>2</sub>) [29] было показано, что фермент в обогащенной ТЦ плазме крови (PRP) человека оказывал антиагрегантное действие, индуцированное коллагеном и арахидонатом, но не АДФ. При этом ингибирование BE-I-PLA<sub>2</sub> *n*-бромовенацилбромидом приводило к снижению, но не исчезновению ее антиагрегантного действия. Вместе с тем при использовании отмытых тромбоцитов человека BE-I-PLA<sub>2</sub> не оказывала влияния ни на коллаген -, ни на арахидонат-индуцированную агрегацию. Антиагрегантный эффект фермента восстанавливался при добавлении плазмы крови.

Как известно, индуцированная коллагеном агрегация ТЦ *in vitro* начинается с взаимодействия коллагена с его специфическим рецептором на поверхности ТЦ GP VI. Кроме того, коллаген взаимодействует с тромбоцитарным рецептором GP Ia/IIa (интегрин  $\alpha_{IIb}\beta_3$ ). Активация тромбоцитов под действием АДФ приводит к конформационному изменению гликопротеина GPIIb/IIIa, что приводит к его связыванию с фибриногеном. С целью выяснения механизма воздействия BE-I-PLA<sub>2</sub> на агрегацию тромбоцитов J. C. de Albuquerque Modesto et al. (2006) [24] исследовали взаимодействие фермента с некоторыми рецепторами тромбоцитарной мембраны, а именно GP Ia/IIa (интегрин  $\alpha_{IIb}\beta_3$ ) GPIb-IX-V комплекс (участвует в опосредованной фактором Виллебранда активации тромбоцитов) и GPIIb/IIIa. Результаты исследования показали, что ни BE-I-PLA<sub>2</sub>, ни продукты его гидролитической активности в отношении липопротеинов не взаимодействовали с данными рецепторами и не разрушали их. Следовательно, BE-I-PLA<sub>2</sub> воздействует на тромбоциты посредством других механизмов.

Различия во влиянии сФЛА<sub>2</sub> яда *Agkistrodon acutus* на PRP (обогащенную тромбоцитами плазму) и отмытые клетки были описаны R. H. Chen et al. (1989) [45]. Фермент обладал сильным угнетающим эффектом в отношении индуцированной АДФ, коллагеном и арахидонатом агрегации ТЦ

в богатой тромбоцитами плазме, однако вызывал агрегацию отмытых тромбоцитов. Поскольку аспирин угнетал проагрегантное действие сФЛА<sub>2</sub>, авторы полагают, что эффект фермента на отмытые тромбоциты связан с высвобождением из тромбоцитарных фосфолипидов арахидоната с последующим образованием индуктора агрегации тромбоксана A<sub>2</sub>.

Изучение механизма проагрегантного действия BthA-II-PLA<sub>2</sub> из яда *Bothrops jararacussu* [46] показало незначительное участие циклооксигеназного пути в этом процессе. Отсутствие влияния фенилметилсульфанилфторида и D-фенилаланил-L-пролил-L-аргининхлорметилкетона (ингибиторы тромбина) на индуцированную BthA-II-PLA<sub>2</sub> агрегацию тромбоцитов исключает участие тромбоинвазивного механизма агрегации. Скавенджеры АДФ также не угнетали этот процесс. Больше всего свидетельств авторами было получено о вовлечении в индуцированную BthA-II-PLA<sub>2</sub> агрегацию тромбоцитов аденилатциклазной системы.

Анализ данных литературы о взаимодействии сФЛА<sub>2</sub> ядов гадюковых с тромбоцитами свидетельствует об условности разделения этих ферментов на группы А, В и С, поскольку одна и та же сФЛА<sub>2</sub> может оказывать разный эффект в зависимости от наличия или отсутствия в среде компонентов плазмы крови [29]. Данных о проагрегантном действии сФЛА<sub>2</sub> гадюковых в литературе мало, их действие, очевидно, осуществляется с вовлечением нескольких сигнальных путей.

Только в яде истинных гадюк обнаружены щелочные сФЛА<sub>2</sub>, обладающие антиагрегантным действием. Хотя все они относятся к Асп49 формам, их воздействие на тромбоциты не зависело от ферментативной активности. Вероятно, у этих ферментов имеется так называемый фармакологический сайт, ответственный за взаимодействие с клетками.

Наиболее ясная картина представляется в отношении ингибирования агрегации тромбоцитов в составе PRP кислыми сФЛА<sub>2</sub> ядов, как виперид, так и кроталид. Все эти ферменты принадлежат к Асп49 сФЛА<sub>2</sub>. Связь с ферментативной активностью и необходимость в присутствии плазмы крови для достижения эффекта свидетельствуют о том, что антиагрегантный эффект сФЛА<sub>2</sub> связан с их способностью гидролизовать фосфолипиды плазмы крови и высвобождать лизофосфатидилхолины, которые являются эффективными ингибиторами агрегации ТЦ [38]. Полагаем, что это действие кислых сФЛА<sub>2</sub> ядов гадюковых наиболее близко отражает ситуацию *in vivo*.

**Влияние сФЛА<sub>2</sub> яда гадюковых на лейкоциты.** В экспериментах на животных было показано, что механизм развития воспаления в месте укуса змей семейства *Viperidae* связан с воздействием сФЛА<sub>2</sub> на лейкоциты [47]. Миотоксин II (таблица) из яда *Bothrops asper* вызывал активацию полиморфно-

ядерных лейкоцитов крыс. В отличие от нейтрофилов крыс, нейтрофилы человека оказались устойчивыми к действию сФЛА<sub>2</sub> гадюковых. Только в одной работе приводятся данные о стимуляции хемотаксиса нейтрофилов человека под действием ботропстоксина-I, ботропстоксина-II, и пиратоксина-I [49].

R. C. A. Cedro et al. (2018) [55] наблюдали наряду с сильным провоспалительным действием сФЛА<sub>2</sub> из яда *Bothrops jararaca* (BJ-PLA<sub>2</sub>-I) в отношении мышей почти полное отсутствие цитотоксического эффекта фермента в отношении периферических мононуклеаров человека. В настоящее время сФЛА<sub>2</sub> гадюковых используются для создания экспериментальных моделей хронического воспаления, поскольку эндогенные сФЛА<sub>2</sub> человека, очень близкие по строению и свойствам к сФЛА<sub>2</sub> гадюковых, вовлечены в патогенез воспалительных заболеваний [48].

**Эндотелиоцит как мишень сФЛА<sub>2</sub> гадюковых.** Исследования воздействия сФЛА<sub>2</sub> гадюковых на эндотелиоциты человека немногочисленны. J. C. de Albuquerque Modesto et al. (2006) [24], используя эндотелиоциты пупочной вены человека показали, что сФЛА<sub>2</sub> яда *Bothrops erythromelas* (BE-I-PLA<sub>2</sub>) в концентрациях до 10 мМ не вызывал цитотоксического, апоптотического и пролиферативного эффекта. В более низких концентрациях (0,3–3 мМ) фермент не влиял на выделение NO эндотелиоцитами, но значительно усиливал продукцию ПГ<sub>2</sub> клетками. Стимуляцию выделения эндотелиоцитами пупочной вены ПГ<sub>2</sub> под действием сФЛА<sub>2</sub> авторы связывают с увеличением экспрессии ЦОГ<sub>2</sub> и предполагают, что этот эффект может усиливать антиагрегантное действие BE-I-PLA<sub>2</sub> *in vivo*.

Еще одним объектом изучения влияния сФЛА<sub>2</sub> гадюковых явилась культура микрососудистых эндотелиоцитов человеческого мозга (human brain microvascular endothelial cells — HBMEC). R. Kessentini-Zouari et al. (2010) [50] обнаружили зависимое от дозы (ниже 1 мкМ) торможение адгезии и миграции HBMEC под действием сФЛА<sub>2</sub> яда рогатой гадюки *Cerastes cerastes* (CC-PLA<sub>2</sub>-1 и CC-PLA<sub>2</sub>-2). Ферменты не оказывали цитотоксического эффекта и не влияли на пролиферацию эндотелиоцитов. Поскольку фосфолипазы воздействовали на миграцию эндотелиоцитов только к фибриногену и фибронектину, но не к другим молекулам (коллаген I типа, поли-L-лизин, витронектин, ламинин-1), авторы предположили, что мишенями CC-PLA<sub>2</sub>-1 и CC-PLA<sub>2</sub>-2 являются α5β1 и αv-содержащие интегрин. Это предположение было доказано в экспериментах с антителами, блокирующими различные пары белков внеклеточного матрикса и клеток. CC-PLA<sub>2</sub>-1 и CC-PLA<sub>2</sub>-2 тормозили только интегрин α5β1 и αv, но не влияли на интегрин α1β1, α2β1 и α6β4. Была обнаружена избирательность и в отношении αv-содержащих интегринов: только αvβ3 и αvβ6, но не αvβ5, подвергались ингибированию со сто-

роны CC-PLA<sub>2</sub>-1 и CC-PLA<sub>2</sub>-2. Для протекания ангиогенеза наиболее существенна роль интегрин αvβ3. Экспрессия интегрин α5β1 также играет ключевую роль в ангиогенезе, его экспрессия в эндотелиоцитах характерна только для растущих сосудов. Поскольку интегрин являются важными участниками ангиогенеза [51], способность тормозящего действия фосфолипаз гадюковых в отношении ключевых интегринов ангиогенеза может быть использована для антиангиогенной терапии, включая терапию злокачественных новообразований. Имеются данные и об интегрин-опосредованном блокировании миграции к фибриногену и фибронектину клеток IGR39 меланомы и HT1080 фибросаркомы под действием CC-PLA<sub>2</sub>-1 и CC-PLA<sub>2</sub>-2, что создает перспективы для антиметастатической терапии [52].

Кислая сФЛА<sub>2</sub> из яда *Macrovipera lebetina transmediterranea* (MVL-PLA<sub>2</sub>), подобно аналогичным ферментам яда рогатой гадюки CC-PLA<sub>2</sub>-1 и CC-PLA<sub>2</sub>-2, оказывала антиангиогенное действие, основанное на торможении миграции культуры эндотелиоцитов человека HMEC-1 (human microvascular-endothelial cells) к фибриногену и фибронектину с IC<sub>50</sub> соответственно 30 нМ и 70 нМ [53]. В исследованных концентрациях фермент не оказывал цитотоксического и пролиферативного действия. Мишенями фермента, как и для CC-PLA<sub>2</sub>-1 и CC-PLA<sub>2</sub>-2, тоже оказались α5β1 и βv-содержащие интегрин. Обработка MVL-PLA<sub>2</sub> п-бромфенилацилбромидом не влияла на степень торможения миграции эндотелиоцитов, что свидетельствует об отсутствии связи этого эффекта с ферментативной активностью. Для более детального выяснения механизма действия MVL-PLA<sub>2</sub> в отношении эндотелиоцитов авторы провели анализ динамики преобразования микротрубочек. Было показано, что MVL-PLA<sub>2</sub> значительно, до 40 %, увеличивала динамику преобразования микротрубочек, что объясняет нарушение формирования фокальной адгезии, приводящее к торможению миграции эндотелиоцитов. Эти же авторы [53] обнаружили торможение миграции под действием MVL-PLA<sub>2</sub> не только эндотелиоцитов, но и клеток фибросаркомы (HT1080) и меланомы (IGR39) человека. Эффект также был обусловлен блокированием α5β1 и αv-содержащих интегринов опухолевыми клетками.

Еще у одной секреторной ФЛА<sub>2</sub> гадюковых, а именно кислого фермента яда *Bothrops alternates* (Ba SPII RP4), было обнаружено взаимодействие с эндотелиоцитами. Фермент в низких концентрациях (1 мкг/мл) усиливал вызванную PIII-металлопротеиназой (балтерагином) этого же яда дезинтеграцию культуры эндотелиальных клеток. Эффект сохранялся и после инактивации Ba SPII RP4 п-бромфенилацилбромидом, то есть он не был обусловлен ферментативной активностью белка. Основным проявлением токсичности балтерагина является его геморрагическое действие [54].

Полученные авторами результаты объясняют более выраженное геморрагическое действие цельного яда по сравнению с очищенным балтерагином.

Несмотря на малочисленность исследований воздействия сФЛА<sub>2</sub> гадюковых на эндотелиоциты, не вызывает сомнения тот факт, что эндотелиоциты являются одной из мишеней некаталитических сайтов этих ферментов. Особенно практически важными представляются обнаруженные молекулярные мишени на поверхности эндотелиоцитов для трех кислых сФЛА<sub>2</sub>, которые связывали  $\alpha 5\beta 1$  и  $\beta v$ -содержащие интегрины, угнетая адгезию и миграцию клеток [52]. Эти свойства сФЛА<sub>2</sub> гадюковых могут быть использованы для антиангиогенной терапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фосфолипазы А<sub>2</sub> яда гадюковых оказывают множественные эффекты на различные мишени в кровяном русле.

1. Антикоагулянтный эффект ФЛА<sub>2</sub> осуществляется как посредством гидролиза прокоагулянтных фосфолипидов, так и неферментативно — путем связывания фактора Ха и предотвращения образования протромбиназного комплекса.

2. ФЛА<sub>2</sub> гадюковых вызывают не прямой гемолиз. Он вызывается лизофосфолипидами и жирными кислотами, которые образуются при ФЛА<sub>2</sub>-зависимом гидролизе фосфолипидов липопротеинов.

3. Стимуляция или ингибирование агрегации тромбоцитов. Она стимулируется фосфолипазами группы А, ингибируется фосфолипазами группы В. Ферменты группы С оказывают двухфазный ответ на процесс активации тромбоцитов. Кислые фосфолипазы группы В ингибируют агрегацию тромбоцитов каталитическим путем, тогда как щелочные — некаталитическим.

4. Эффект на лейкоциты. Фосфолипазы гадюковых стимулируют выделение провоспалительных лейкотриенов нейтрофилами и хемотаксис нейтрофилов. В настоящее время сФЛА<sub>2</sub> гадюковых используются для создания экспериментальных моделей хронического воспаления, поскольку эндогенные сФЛА<sub>2</sub> человека, очень близкие по строению и свойствам к сФЛА<sub>2</sub> гадюковых, вовлечены в патогенез воспалительных заболеваний.

5. Эффект на эндотелиоциты. Способность тормозящего действия фосфолипаз гадюковых в отношении ключевых интегринов ангиогенеза может быть использована для антиангиогенной терапии, включая терапию злокачественных новообразований.

Интересно отметить, что во многих случаях фосфолипазы змеиного яда воздействуют на мишени неферментативно; механизм их некаталитического действия остается предметом исследования.

## 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. Sharma M., Iyer J. K., Shih N. Daboxin P, a major phospholipase A2 Enzyme from the indian *Daboia russellii russellii* venom targets factor X and factor Xa for its anticoagulant activity // PLoS One. — 2016. — Vol. 11, № 4. — P. 0153770. DOI: 10.1371/journal.pone.0153770.
2. Gopalan G., Thwin M. M., Gopalakrishnakone P., Swaminathan K. Structural and pharmacological comparison of daboia toxin from *Daboia russellii siamensis* with viperotoxin F and vipoxin from other vipers // Acta Crystallogr.D: Biol. Crystallogr. — 2007. — Vol. 63, № 6. — P. 722–729. DOI: 10.1107/S0907444907016204.
3. Samy R. P., Stiles B. G., Chinnathambi A. et al. Viperoxin-II: A novel viper venom protein as an effective bactericidal agent // FEBS Open Bio. — 2015. — Vol. 5. — P. 928–941. DOI: 10.1016/j.fob.2015.10.004.
4. Perbandt M., Tsai I. H., Fuchs A. et al. Structure of the heterodimeric neurotoxic complex viperotoxin F (RV-4/RV7) from the venom of *Vipera russelli formosensis* at 1.9 Å resolution // Acta Crystallogr.D. — 2003. — Vol. 59. — P. 1679–1687. DOI: 10.1107/s0907444903014987.
5. Jan V., Maroun R. C., Robbe-Vincent A. et al. Toxicity evolution of *Vipera aspis aspis* venom: identification and molecular modelling of a novel phospholipase A2 heterodimer neurotoxin // FEBS Lett. — 2002. — Vol. 527. — P. 263–268. DOI: 10.1016/S0014-5793(02)03205-2.
6. Mincheva I., Kleinschmidt T., Aleksiev B., Braunitz G. Sequence homology between phospholipase and its inhibitor in snake venom. The primary structure of phospholipase A2 of vipoxin from the venom of the *Bulgarian viper (Vipera ammodytes ammodytes, Serpentes)* // Biol. Chem. Hoppe Seyler. — 1987. — Vol. 368. — P. 343–352. DOI: 10.1515/bchm2.1984.365.2.885.
7. Petrova S. D., Atanasov V. N., Balashev K. Vipoxin and its components: structure-function relationship // Adv. Protein Chem. Struct. Biol. — 2012. — Vol. 87. — P. 117–153. DOI: 10.1016/B978-0-12-398312-1.00005-6.
8. Atanasov V., Danchev D., Mitewa M., Petrova S. Hemolytic and anticoagulant study of the neurotoxin Vipoxin and its components — basic phospholipase A2 and an acidic inhibitor // Biochemistry. — 2009. — Vol. 74, № 3. — P. 339–344. DOI: 10.1134/s0006297909030055.
9. Ritonja A., Gubensek F. Ammodytoxin A, a highly lethal phospholipase A2 from *Vipera ammodytes ammodytes* venom // Biochim. Biophys. Acta. — 1985. — Vol. 828, № 3. — P. 306–312. DOI: 10.1016/0167-4838(85)90312-7.
10. Krizaj I., Bieber A. L., Ritonja A., Gubensek F. The primary structure of ammodytin L, a myotoxic phospholipase A2 homologue from *Vipera ammodytes* venom // Eur.

- J. Biochem. – 1991. – Vol. 202, № 3. – P. 1165–1168. DOI: 10.1111/j.1432-1033.1991.tb16485.x.
11. Aird S. D., Kaiser I. I., Lewis R. V., Kruggel W. G. Rattlesnake presynaptic neurotoxins: primary structure and evolutionary origin of the acidic subunit // Biochemistry. – 1985. – Vol. 24. – P. 7054–7058. DOI: 10.1021/bi00346a005.
  12. Bouchier C., Boulain J. C., Bon C., Menez A. Analysis of cDNAs encoding the two subunits of crotoxin, a phospholipase A2 neurotoxin from rattlesnake venom: the acidic non enzymatic subunit derives from a phospholipase A2-like precursor // Biochim. Biophys. Acta. – 1991. – Vol. 1088. – P. 401–408. DOI: 10.1016/0167-4781(91)90132-6.
  13. Bon C., Jeng T. W. Crotoxin: a possible mechanism of action // Adv. Cytopharmacol. – 1979. – Vol. 3. – P. 231–235.
  14. Choumet V., Saliou B., Fidele L. et al. Snake venom phospholipase A2 neurotoxins. Potentiation of a single chain neurotoxin by the chaperon subunit of a two-component neurotoxin // Eur. J. Biochem. – 1993. – Vol. 211. – P. 57–62. DOI: 10.1111/j.1432-1033.1993.tb19869.x.
  15. Lomonte B., Tarkowski A., Hanson L. A. Broad cytolytic specificity of myotoxin II, a lysine-49 phospholipase A2 of *Bothrops asper* snake venom // Toxicon. – 1994. – Vol. 32. – P. 1359–1369. DOI: 10.1016/0041-0101(94)90408-1.
  16. Lomonte B., Moreno E., Tarkowski A. et al. Neutralizing interaction between heparins and myotoxin II, a Lys-49 phospholipase A<sub>2</sub> from *Bothrops asper* snake venom. Identification of a heparin-binding and cytolytic toxin region by the use of synthetic peptides and molecular modeling // J. Biol. Chem. – 1994. – Vol. 269. – P. 29867–29873.
  17. Núñez C. E., Angulo Y., Lomonte B. Identification of the myotoxic site of the Lys49 phospholipase A (2) from *Agkistrodon piscivorus piscivorus* snake venom: synthetic C-terminal peptides from Lys49, but not from Asp49 myotoxins, exert membrane-damaging activities // Toxicon. – 2001. – Vol. 39, № 10. – P. 1587–1594. DOI: 10.1016/S00410101(01)00141-6.
  18. Roberto P. G., Kashima S., Marcussi S. et al. Cloning and identification of a complete cDNA coding for a bactericidal and antitumoral acidic phospholipase A2 from *Bothrops jararacussu* venom // Protein J. – 2004. – Vol. 23. – P. 273–285. DOI: 10.1023/b:jopc.0000027852.92208.60.
  19. Correa L. C., Marchi-Salvado D. P., Cintra A. C. et al. Crystal structure of a myotoxic Asp49-phospholipase A(2) with low catalytic activity: Insights into Ca(2+)-independent catalytic mechanism // Biochim Biophys Acta. – 2008. – Vol. 1784. – P. 591–599. DOI: 10.1016/j.bbapap.2008.01.007.
  20. Tonello F., Simonato M., Aita A. A Lys49-PLA2 myotoxin of *Bothrops asper* triggers a rapid death of macrophages that involves autocrine purinergic receptor signaling // Cell Death. Dis. – 2012. – Vol. 3. – P. e343. DOI: 10.1038/cddis.2012.68.
  21. Butrón E., Ghelestam M., Gutiérrez J. M. Effects on cultured mammalian cells of myotoxin III, a phospholipase A2 isolated from *Bothrops asper* (*terciopelo*) venom // Biochim. Biophys. Acta. – 1993. – Vol. 1179, № 3. – P. 253–259. DOI: 10.1016/0167-4889(93)90080-9.
  22. Soares A. M., Andrião-Escarso S. H., Bortoleto R. K. et al. Dissociation of enzymatic and pharmacological properties of piratoxins-I and -III, two myotoxic phospholipases A<sub>2</sub> from *Bothrops pirajai* snake venom // Arch. Biochem. Biophys. – 2001. – Vol. 387. – P. 188–196. DOI: 10.1016/0041-0101(81)90108-2.
  23. Mora-Obando D., Díaz C., Angulo Y. et al. Role of enzymatic activity in muscle damage and cytotoxicity induced by *Bothrops asper* Asp49 phospholipase A2 myotoxins: are there additional effector mechanisms involved // Peer J. – 2014. – Vol. 2. – P. e569. DOI: 10.7717/peerj.569.
  24. de Albuquerque Modesto J. C., Spencer P. J., Fritzen M. BE-I-PLA2, a novel acidic phospholipase A2 from *Bothrops erythromelas* venom: isolation, cloning and characterization as potent anti-platelet and inductor of prostaglandin I<sub>2</sub> release by endothelial cells // Biochem. Pharmacol. – 2006. – Vol. 72, № 3. – P. 377–384. DOI: 10.1016/j.bcp.2006.04.032.
  25. Boffa M. C., Boffa G. A. A phospholipase A2 with anticoagulant activity. II. Inhibition of the phospholipid activity in coagulation // Biochim. Biophys. Acta. – 1976. – Vol. 429. – P. 839–852. DOI: 10.1016/0005-2744(76)90330-2.
  26. Mounier C. M., Bon C., Kini R. M. Anticoagulant venom and mammalian secreted phospholipases A(2): protein- versus phospholipid-dependent mechanism of action // Haemostasis. – 2001. – Vol. 31, № 3–6. – P. 279–287. DOI: 10.1159/000048074.
  27. Zhong X., Liu J., Wu X., Zhou Y. Expression, purification and biochemical characterization of a recombinant phospholipase A2 with anticoagulant activity from *Agkistrodon Halys Pallas* // J. Nat. Toxins. – 2001. – Vol. 10. – P. 17–25.
  28. Andrião-Escarso S. H., Soares A. M., Rodrigues V. M. et al. Myotoxic phospholipase A2 in *Bothrops* snake venoms: Effect of chemical modifications on the enzymatic and pharmacological properties of bothropstoxins from *Bothrops jararacussu* // Biochimie. – 2000. – Vol. 82. – P. 755–763. DOI: 10.1016/S0300-9084(00)01150-0.
  29. Atanasov V., Danchev D., Mitewa M., Petrova S. Hemolytic and anticoagulant study of the neurotoxin Vipoxin and its components – basic phospholipase A2 and an acidic inhibitor // Biochemistry. – 2009. – Vol. 74, № 3. – P. 339–344. DOI: 10.1134/s0006297909030055.
  30. Faure G., Gowda V. T., Maroun R. C. Characterization of a human coagulation factor Xa-binding site on Viperidae snake venom phospholipases A2 by affinity binding studies and molecular bioinformatics // BMC Struct. Biol. – 2007. – Vol. 7. – P. 82. DOI: 10.1186/1472-6807-7-82.
  31. Faure G., Saul F. Structural and functional characterization of anticoagulant, FXa-binding viperidae snake venom phospholipases A2 // Acta Chim. Slov. – 2011. – Vol. 58, № 4. – P. 671–677.
  32. Saikia D., Thakur R., Mukherjee A. K. An acidic phospholipase A(2) (RVVA-PLA(2)-I) purified from *Daboia russelli* venom exerts its anticoagulant activity by enzymatic hydrolysis of plasma phospholipids and by non-enzymatic inhibition of factor Xa in a phospholipids/Ca(2+) independent manner // Toxicon. – 2011. – Vol. 57, № 6. – P. 841–850. DOI: 10.1016/j.toxicon.2011.02.018.
  33. Collet X., Perret B. P., Simard G., Vieu C., Douste-Blazy L. Behaviour of phospholipase-modified HDL towards cultured hepatocytes. I. Enhanced transfers of HDL sterols and apoproteins // Biochim Biophys Acta. – 1990. – Vol. 1043, № 3. – P. 301–310. DOI: 10.1016/0005-2760(90)90031-r.
  34. Winkler E., Chovers M., Almog S. Decreased serum cholesterol level after snake bite (*Vipera palaestinae*) as a marker of severity of envenomation // J. Lab. Clin. Med. – 1993. – Vol. 121, № 6. – P. 774–778. DOI: 10.5555/uri:pii:002221439390298D.
  35. Alekseeva A. S., Tretiakova D. S., Chernikov V. P. et al. Heterodimeric V. nikolskii phospholipases A2 induce aggregation of the lipid bilayer // Toxicon. – 2017. – Vol. 133. – P. 169–179. DOI: 10.1016/j.toxicon.2017.05.015.
  36. Kyes P. Venom Hemolysis // J. Infect. Dis. – 1910. – Vol. 7, № 2. – P. 181–284.
  37. Xie C., Bittenbinder M. A., Slagboom J. et al. Erythrocyte haemotoxicity profiling of snake venom toxins after nanofractionation // J. Chromatogr. B. – 2021. – Vol. 1176. – P. 122586. DOI: 10.1016/j.jchromb.2021.122586.
  38. Condrea E., Yang C. C., Rosenberg P. Comparison of relatively toxic phospholipase A2 from *Naja nigricollis* snake venom with that of a relatively non-toxic phospholipase A2 from *Hemachatus hemachatus* venom – I. Enzymatic activity

on free and membrane bound substrates // *Biochem. Pharmacol.* – 1980. – Vol. 29. – P. 1555–1563. DOI: 10.1016/0006-2952(80)90609-7.

39. Liapis K., Charitaki E., Psaroulaki A. Case report: spherocytic hemolytic anemia after envenomation by long-nosed viper (*Vipera ammodytes*) // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2019. – Vol. 101, № 6. – P. 1442–1445. DOI: 10.4269/ajtmh.19-0611.

40. Stoykova S., Goranova Y., Pantcheva I. et al. Hemolytic activity and platelet aggregation inhibitory effect of vipoxin's basic sPLA2 subunit // *Interdiscip. Toxicol.* – 2013. – Vol. 6, № 3. – P. 136–140. DOI: 10.2478/intox-2013-0021.

41. Kini R. M., Evans H. J. Effects of Phospholipase A2 enzymes on Platelet Aggregation / *Venom phospholipase A2 enzymes: structure, function and mechanism.* – Chichester, UK, John Wiley & Sons, 1997. – P. 369–387.

42. Fuly A. L., Machado O. L. T., Alves E. W., Carlini C. R. Mechanism of inhibitory action on platelet activation of a phospholipase A2 isolated from *Lachesis muta* (Bushmaster) snake venom // *Thromb. Haemost.* – 1997. – Vol. 78. – P. 1372–1380.

43. Yuan Y., Jackson S. P., Newnham H. H. et al. An essential role for lysophosphatidylcholine in the inhibition of platelet aggregation by secretory phospholipase A2 // *Blood.* – 1995. – Vol. 86, № 11. – P. 4166–4174. DOI: 10.1182/blood.V86.11.4166.bloodjournal86114166.

44. Roberto P. G., Kashima S., Marcussi S. et al. Cloning and identification of a complete cDNA coding for a bactericidal and antitumoral acidic phospholipase A2 from *Bothrops jararacussu* venom // *Protein J.* – 2004. – Vol. 23. – P. 273–285. DOI: 10.1023/b:jopc.0000027852.92208.60.

45. Chen R. H., Chen Y. C. Isolation of an acidic phospholipase A2 from the venom of *Agkistrodon acutus* (five pace snake) and its effect on platelet aggregation // *Toxicon.* – 1989. – Vol. 27. – P. 675–682. DOI: 10.1016/j.biochi.2009.12.006.

46. Fuly A. L., Soares A. M., Marcussi S. et al. Signal transduction pathways involved in the platelet aggregation induced by a D-49 phospholipase A2 isolated from *Bothrops jararacussu* snake venom // *Biochimie.* – 2004. – Vol. 86. – P. 731–739. DOI: 10.1016/j.biochi.2004.07.001.

47. Teixeira S. S., Silveira L. B., da Silva F. M. et al. Molecular characterization of an acidic phospholipase A2 from *Bothrops pirajai* snake venom: synthetic C-terminal peptide identifies its antiplatelet region // *Arch Toxicol.* – 2011. – Vol. 85, № 10. – P. 1219–1233. DOI: 10.1007/s00204-011-0665-6.

48. Dias R. G., Sampaio S. C., Sant'Anna M. B., Cunha F. Q. Articular inflammation induced by an enzymatically-inactive Lys49 phospholipase F2: activation of endogenous phospholipases contributes to the pronociceptive effect // *J. Venom. Anim. Toxins Incl. Trop. Dis.* – 2017. – Vol. 23, № 18. – P. 1–13. DOI: 10.1186/s40409-017-0104-0.

49. Gambero A., Landucci E. C., Toyama M. H. et al. Human neutrophil migration in vitro induced by secretory phospholipases A2: a role for cell surface glycosaminoglycans // *Biochem. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 63, № 1. – P. 65–72. DOI: 10.1016/S0006-2952(01)00841-3.

50. Kessentini-Zouari R., Jebali J., Taboubi S. CC-PLA2-1 and CC-PLA2-2, two *Cerastes* cerastes venom-derived phospholipases A2, inhibit angiogenesis both in vitro and in vivo // *Lab Invest.* – 2010. – Vol. 90. – P. 510–519. DOI: 10.1038/labinvest.2009.137.

51. Stupack D. G., Cheresh D. A. Integrins and angiogenesis // *Curr. Top. Dev. Biol.* – 2004. – Vol. 64. – P. 207–238. DOI: 10.1016/S0070-2153(04)64009-9.

52. Zouari-Kessentini R., Luis J., Karray A. Two purified and characterized phospholipases A2 from *Cerastes cerastes*

venom, that inhibit cancerous cell adhesion and migration // *Toxicon.* – 2009. – Vol. 53. – P. 444–453. DOI: 10.1016/j.toxicon.2009.01.003.

53. Baza'a A., Luis J., Srairi N. et al. MVL-PLA2, a phospholipase A2 from *Macrovipera lebetina* transmediterranea venom, inhibits tumor cells adhesion and migration // *Matrix Biol.* – 2009. – Vol. 28. – P. 188–193. DOI: 10.1016/j.matbio.2009.03.007.

54. Bustillo S., García-Denegri M. E., Gay C. Phospholipase A(2) enhances the endothelial cell detachment effect of a snake venom metalloproteinase in the absence of catalysis // *Chem. Biol. Interact.* – 2015. – Vol. 240. – P. 30–36. DOI: 10.1016/j.cbi.2015.08.002.

55. Cedro R. C. A., Menaldo D. L., Costa T. R. et al. Cytotoxic and inflammatory potential of a phospholipase A2 from *Bothrops jararaca* snake venom // *J. Venom. Anim. Toxins Incl. Trop. Dis.* – 2018. – Vol. 24. – P. 33. DOI: 10.1186/s40409-018-0170-y.

## REFERENCES

1. Sharma M., Iyer J. K., Shih N. Daboxin P, a major phospholipase A2 Enzyme from the indian *Daboia russelii russelii* venom targets factor X and factor Xa for its anticoagulant activity // *PLoS One.* 2016;11(4):0153770. DOI: 10.1371/journal.pone.0153770.

2. Gopalan G., Thwin M. M., Gopalakrishnakone P., Swaminathan K. Structural and pharmacological comparison of daboia toxin from *Daboia russelii siamensis* with viperotoxin F and vipoxin from other vipers // *Acta Crystallogr.D: Biol. Crystallogr.* 2007;63(6):722–729. DOI: 10.1107/S0907444907016204.

3. Samy R. P., Stiles B. G., Chinnathambi A. et al. Viperatoxin-II: A novel viper venom protein as an effective bactericidal agent // *FEBS Open Bio.* 2015;5:928–941. DOI: 10.1016/j.fob.2015.10.004.

4. Perbandt M., Tsai I. H., Fuchs A. et al. Structure of the heterodimeric neurotoxic complex viperotoxin F (RV-4/RV7) from the venom of *Vipera russelli formosensis* at 1.9 Å resolution // *Acta Crystallogr.D.* 2003;59:1679–1687. DOI: 10.1107/s0907444903014987.

5. Jan V., Maroun R. C., Robbe-Vincent A. et al. Toxicity evolution of *Vipera aspis aspis* venom: identification and molecular modelling of a novel phospholipase A2 heterodimer neurotoxin // *FEBS Lett.* 2002;527:263–268. DOI: 10.1016/S0014-5793(02)03205-2.

6. Mincheva I., Kleinschmidt T., Aleksiev B., Braunitz G. Sequence homology between phospholipase and its inhibitor in snake venom. The primary structure of phospholipase A2 of vipoxin from the venom of the Bulgarian viper (*Vipera ammodytes ammodytes*, *Serpentes*) // *Biol. Chem. Hoppe Seyler.* 1987;368:343–352. DOI: 10.1515/bchm2.1984.365.2.885.

7. Petrova S. D., Atanasov V. N., Balashev K. Vipoxin and its components: structure-function relationship // *Adv. Protein Chem. Struct. Biol.* 2012;87:117–153. DOI: 10.1016/B978-0-12-398312-1.00005-6.

8. Atanasov V., Danchev D., Mitewa M., Petrova S. Hemolytic and anticoagulant study of the neurotoxin Vipoxin and its components – basic phospholipase A2 and an acidic inhibitor // *Biochemistry.* 2009;74(3):339–344. DOI: 10.1134/s0006297909030055.

9. Ritonja A., Gubensek F. Ammodytoxin A, a highly lethal phospholipase A2 from *Vipera ammodytes ammodytes* venom // *Biochim. Biophys. Acta.* 1985;828(3):306–312. DOI: 10.1016/0167-4838(85)90312-7.

10. Krizaj I., Bieber A. L., Ritonja A., Gubensek F. The primary structure of ammodytin L, a myotoxic phospholipase A2 homologue from *Vipera ammodytes* venom // *Eur.*

- J. Biochem. 1991;202(3):1165–1168. DOI: 10.1111/j.1432-1033.1991.tb16485.x.
11. Aird S. D., Kaiser I. I., Lewis R. V., Kruggel W. G. Rattlesnake presynaptic neurotoxins: primary structure and evolutionary origin of the acidic subunit // Biochemistry. 1985;24:7054–7058. DOI: 10.1021/bi00346a005.
12. Bouchier C., Boulain J. C., Bon C., Menez A. Analysis of cDNAs encoding the two subunits of crotoxin, a phospholipase A2 neurotoxin from rattlesnake venom: the acidic non enzymatic subunit derives from a phospholipase A2-like precursor // Biochim. Biophys. Acta. 1991;1088:401–408. DOI: 10.1016/0167-4781(91)90132-6.
13. Bon C., Jeng T. W. Crotoxin: a possible mechanism of action // Adv. Cytopharmacol. 1979;3:231–235.
14. Choumet V., Saliou B., Fidler L. et al. Snake venom phospholipase A2 neurotoxins. Potentiation of a single chain neurotoxin by the chaperon subunit of a two-component neurotoxin // Eur. J. Biochem. 1993;211:57–62. DOI: 10.1111/j.1432-1033.1993.tb19869.x.
15. Lomonte B., Tarkowski A., Hanson L. A. Broad cytolytic specificity of myotoxin II, a lysine-49 phospholipase A2 of *Bothrops asper* snake venom // Toxicon. 1994;32:1359–1369. DOI: 10.1016/0041-0101(94)90408-1.
16. Lomonte B., Moreno E., Tarkowski A. et al. Neutralizing interaction between heparins and myotoxin II, a Lys-49 phospholipase A<sub>2</sub> from *Bothrops asper* snake venom. Identification of a heparin-binding and cytolytic toxin region by the use of synthetic peptides and molecular modeling // J. Biol. Chem. 1994;269:29867–29873.
17. Núñez C. E., Angulo Y., Lomonte B. Identification of the myotoxic site of the Lys49 phospholipase A(2) from *Agkistrodon piscivorus piscivorus* snake venom: synthetic C-terminal peptides from Lys49, but not from Asp49 myotoxins, exert membrane-damaging activities // Toxicon. 2001;39(10):1587–1594. DOI: 10.1016/S00410101(01)00141-6.
18. Roberto P. G., Kashima S., Marcussi S. et al. Cloning and identification of a complete cDNA coding for a bactericidal and antitumoral acidic phospholipase A2 from *Bothrops jararacussu* venom // Protein J. 2004;23:273–285. DOI: 10.1023/b:jopc.0000027852.92208.60.
19. Correa L. C., Marchi-Salvado D. P., Cintra A. C. et al. Crystal structure of a myotoxic Asp49-phospholipase A(2) with low catalytic activity: Insights into Ca(2+)-independent catalytic mechanism // Biochim Biophys. Acta. 2008;1784:591–599. DOI: 10.1016/j.bbapap.2008.01.007.
20. Tonello F., Simonato M., Aita A. A Lys49-PLA2 myotoxin of *Bothrops asper* triggers a rapid death of macrophages that involves autocrine purinergic receptor signaling // Cell Death. Dis. 2012;3:e343. DOI: 10.1038/cddis.2012.68.
21. Butrón E., Ghelestam M., Gutiérrez J. M. Effects on cultured mammalian cells of myotoxin III, a phospholipase A2 isolated from *Bothrops asper* (terciopelo) venom // Biochim. Biophys. Acta. – 1993;1179(3):253–259. DOI: 10.1016/0167-4889(93)90080-9.
22. Soares A. M., Andrião-Escarso S. H., Bortoleto R. K. et al. Dissociation of enzymatic and pharmacological properties of piratoxins-I and -III, two myotoxic phospholipases A<sub>2</sub> from *Bothrops pirajai* snake venom // Arch. Bioch. Biophys. 2001;387:188–196. DOI: 10.1016/0041-0101(81)90108-2.
23. Mora-Obando D., Díaz C., Angulo Y. et al. Role of enzymatic activity in muscle damage and cytotoxicity induced by *Bothrops asper* Asp49 phospholipase A2 myotoxins: are there additional effector mechanisms involved // Peer J. 2014;2:e569. DOI: 10.7717/peerj.569.
24. de Albuquerque Modesto J. C., Spencer P. J., Fritzen M. BE-I-PLA2, a novel acidic phospholipase A2 from *Bothrops erythromelas* venom: isolation, cloning and characterization as potent anti-platelet and inductor of prostaglandin I2 release by endothelial cells // Biochem. Pharmacol. 2006;72(3):377–384. DOI: 10.1016/j.bcp.2006.04.032.
25. Boffa M. C., Boffa G. A. A phospholipase A2 with anticoagulant activity. II. Inhibition of the phospholipid activity in coagulation // Biochim. Biophys. Acta. 1976;429:839–852. DOI: 10.1016/0005-2744(76)90330-2.
26. Mounier C. M., Bon C., Kini R. M. Anticoagulant venom and mammalian secreted phospholipases A(2): protein- versus phospholipid-dependent mechanism of action // Haemostasis. 2001;31(3–6):279–287. DOI: 10.1159/000048074.
27. Zhong X., Liu J., Wu X., Zhou Y. Expression, purification and biochemical characterization of a recombinant phospholipase A2 with anticoagulant activity from *Agkistrodon Halys Pallas* // J. Nat. Toxins. 2001;10:17–25.
28. Andrião-Escarso S. H., Soares A. M., Rodrigues V. M. et al. Myotoxic phospholipase A2 in *Bothrops* snake venoms: Effect of chemical modifications on the enzymatic and pharmacological properties of bothropstoxins from *Bothrops jararacussu* // Biochimie. 2000;82:755–763. DOI: 10.1016/S0300-9084(00)01150-0.
29. Atanasov V., Danchev D., Mitewa M., Petrova S. Hemolytic and anticoagulant study of the neurotoxin Vipoxin and its components – basic phospholipase A2 and an acidic inhibitor // Biochemistry. 2009;74(3):339–344. DOI: 10.1134/s0006297909030055.
30. Faure G., Gowda V. T., Maroun R. C. Characterization of a human coagulation factor Xa-binding site on Viperidae snake venom phospholipases A2 by affinity binding studies and molecular bioinformatics // BMC Struct. Biol. 2007;7:82. DOI: 10.1186/1472-6807-7-82.
31. Faure G., Saul F. Structural and functional characterization of anticoagulant, FXa-binding viperidae snake venom phospholipases A2 // Acta Chim. Slov. 2011;58(4):671–677.
32. Saikia D., Thakur R., Mukherjee A. K. An acidic phospholipase A(2) (RVVA-PLA(2)-I) purified from *Daboia russelli* venom exerts its anticoagulant activity by enzymatic hydrolysis of plasma phospholipids and by non-enzymatic inhibition of factor Xa in a phospholipids/Ca(2+) independent manner // Toxicon. 2011;57(6):841–850. DOI: 10.1016/j.toxicon.2011.02.018.
33. Collet X., Perret B. P., Simard G., Vieu C., Douste-Blazy L. Behaviour of phospholipase-modified HDL towards cultured hepatocytes. I. Enhanced transfers of HDL sterols and apoproteins // Biochim Biophys. Acta. 1990;1043(3):301–310. DOI: 10.1016/0005-2760(90)90031-r.
34. Winkler E., Chovers M., Almog S. Decreased serum cholesterol level after snake bite (*Vipera palaestinae*) as a marker of severity of envenomation // J. Lab Clin Med. 1993;121(6):774–778. DOI: 10.5555/uri:pii:002221439390298D.
35. Alekseeva A. S., Tretiakova D. S., Chernikov V. P. et al. Heterodimeric V. nikolskii phospholipases A2 induce aggregation of the lipid bilayer // Toxicon. 2017;133:169–179. DOI: 10.1016/j.toxicon.2017.05.015.
36. Kyes P. Venom Hemolysis // J. Infect. Dis. 1910;7(2):181–284.
37. Xie C., Bittenbinder M. A., Slagboom J. et al. Erythrocyte haemotoxicity profiling of snake venom toxins after nanofractionation // J. Chromatogr. B. 2021;1176:122586. DOI: 10.1016/j.jchromb.2021.122586.
38. Condrea E., Yang C. C., Rosenberg P. Comparison of relatively toxic phospholipase A2 from *Naja nigricollis* snake venom with that of a relatively non-toxic phospholipase A2 from *Hemachatus hemachatus* venom – I. Enzymatic activity on free and membrane bound substrates // Biochem. Pharmacol. 1980;29:1555–1563. DOI: 10.1016/0006-2952(80)90609-7.

39. Liapis K., Charitaki E., Psaroulaki A. Case report: spherocytic hemolytic anemia after envenomation by long-nosed viper (*Vipera ammodytes*) // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2019;101(6):1442–1445. DOI: 10.4269/ajtmh.19-0611.
40. Stoykova S., Goranova Y., Pantcheva I. et al. Hemolytic activity and platelet aggregation inhibitory effect of vipoxin's basic sPLA2 subunit // *Interdiscip. Toxicol.* 2013;6(3):136–140. DOI: 10.2478/intox-2013-0021.
41. Kini R. M., Evans H. J. Effects of Phospholipase A2 enzymes on Platelet Aggregation / *Venom phospholipase A2 enzymes: structure, function and mechanism.* Chichester, UK, John Wiley & Sons: 1997:369–387.
42. Fuly A. L., Machado O. L. T., Alves E. W., Carlini C. R. Mechanism of inhibitory action on platelet activation of a phospholipase A2 isolated from *Lachesis muta* (Bushmaster) snake venom // *Thromb. Haemost.* 1997;78:1372–1380.
43. Yuan Y., Jackson S. P., Newnham H. H. et al. An essential role for lysophosphatidylcholine in the inhibition of platelet aggregation by secretory phospholipase A2 // *Blood.* 1995;86(11):4166–4174. DOI: 10.1182/blood.V86.11.4166.bloodjournal86114166.
44. Roberto P. G., Kashima S., Marcussi S. et al. Cloning and identification of a complete cDNA coding for a bactericidal and antitumoral acidic phospholipase A2 from *Bothrops jararacussu* venom // *Protein J.* 2004;23:273–285. DOI: 10.1023/b:jopc.0000027852.92208.60.
45. Chen R. H., Chen Y. C. Isolation of an acidic phospholipase A2 from the venom of *Agkistrodon acutus* (five pace snake) and its effect on platelet aggregation // *Toxicon.* 1989;27:675–682. DOI: 10.1016/j.biochi.2009.12.006.
46. Fuly A. L., Soares A. M., Marcussi S. et al. Signal transduction pathways involved in the platelet aggregation induced by a D-49 phospholipase A2 isolated from *Bothrops jararacussu* snake venom // *Biochimie.* 2004;86:731–739. DOI: 10.1016/j.biochi.2004.07.001.
47. Teixeira S. S., Silveira L. B., da Silva F. M. et al. Molecular characterization of an acidic phospholipase A2 from *Bothrops pirajai* snake venom: synthetic C-terminal peptide identifies its antiplatelet region // *Arch Toxicol.* 2011;85(10):1219–1233. DOI: 10.1007/s00204-011-0665-6.
48. Dias R. G., Sampaio S. C., Sant'Anna M. B., Cunha F. Q. Articular inflammation induced by an enzymatically-inactive Lys49 phospholipase F2: activation of endogenous phospholipases contributes to the pronociceptive effect // *J. Venom. Anim. Toxins Incl. Trop. Dis.* 2017;23(18):1–13. DOI: 10.1186/s40409-017-0104-0.
49. Gambero A., Landucci E. C., Toyama M. H. et al. Human neutrophil migration in vitro induced by secretory phospholipases A2: a role for cell surface glycosaminoglycans // *Biochem. Pharmacol.* 2002;63(1):65–72. DOI: 10.1016/s0006-2952(01)00841-3.
50. Kessentini-Zouari R., Jebali J., Taboubi S. CC-PLA2-1 and CC-PLA2-2, two *Cerastes cerastes* venom-derived phospholipases A2, inhibit angiogenesis both in vitro and in vivo // *Lab Invest.* 2010;90:510–519. DOI: 10.1038/labinvest.2009.137.
51. Stupack D. G., Cheresh D. A. Integrins and angiogenesis // *Curr. Top. Dev. Biol.* 2004;64:207–238. DOI: 10.1016/S0070-2153(04)64009-9.
52. Zouari-Kessentini R., Luis J., Karray A. Two purified and characterized phospholipases A2 from *Cerastes cerastes* venom, that inhibit cancerous cell adhesion and migration // *Toxicon.* 2009;53:444–453. DOI: 10.1016/j.toxicon.2009.01.003.
53. Bazaa A., Luis J., Srairi N. et al. MVL-PLA2, a phospholipase A2 from *Macrovipera lebetina transmediterranea* venom, inhibits tumor cells adhesion and migration // *Matrix Biol.* 2009;28:188–193. DOI: 10.1016/j.matbio.2009.03.007.
54. Bustillo S., García-Denegri M. E., Gay C. Phospholipase A(2) enhances the endothelial cell detachment effect of a snake venom metalloproteinase in the absence of catalysis // *Chem. Biol. Interact.* 2015;240:30–36. DOI: 10.1016/j.cbi.2015.08.002.
55. Cedro R. C. A., Menaldo D. L., Costa T. R. et al. Cytotoxic and inflammatory potential of a phospholipase A2 from *Bothrops jararaca* snake venom // *J. Venom. Anim. Toxins Incl. Trop Dis.* 2018;24:33. DOI: 10.1186/s40409-018-0170-y.

## Информация об авторах

**Васина Любовь Васильевна**, доктор медицинских наук, зав. кафедрой биологической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2647-6336; **Галевская Людвиг Вячеславовна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры биологической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6688-5257; **Галкин Михаил Александрович**, кандидат биологических наук, доцент кафедры биологической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-6527-5580; **Соловьева Марина Алексеевна**, ассистент кафедры биологической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-0026-0166; **Тарасова Юлия Викторовна**, кандидат биологических наук, доцент кафедры биологической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-3251-0481.

## Information about authors

**Vasina Lyubov V.**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Biological Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2647-6336; **Galebskaya Lyudviga V.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Biological Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6688-5257; **Galkin Mikhail A.**, Cand. of Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Biological Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-6527-5580; **Solovyeva Marina A.**, Assistant of the Department of Biological Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-0026-0166; **Tarasova Yuliya V.**, Cand. of Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Biological Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-3251-0481.



© 2023 Коллектив авторов, 2023

УДК 546.26-004.57

DOI: 10.24884/1607-4181-2022-30-3-48-57

Семёнов К. Н.<sup>1-3\*</sup>, Агеев С. В.<sup>1,3</sup>, Юрьев Г. О.<sup>1-3</sup>, Молчанов О. Е.<sup>2</sup>, Майстренко Д. Н.<sup>2</sup>, Самбук Е. В.<sup>3</sup>, Румянцев А. М.<sup>3</sup>, Мурин И. В.<sup>3</sup>, Шаройко В. В.<sup>1-3</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 учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Россия

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

## ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ ОКСИДА ГРАФЕНА КАК СПОСОБ УВЕЛИЧЕНИЯ БИОСОВМЕСТИМОСТИ

Поступила в редакцию 23.10.2023 г.; принята к печати 06.12.2023 г.

### Резюме

**Введение.** В настоящий момент одним из наиболее перспективных направлений применения графенов и материалов на его основе, в частности оксида графена, является биомедицина. Благодаря большому разнообразию функциональных групп и возможности химического модифицирования оксида графена перспективным является создание композиционных материалов биомедицинского назначения. Данные наноматериалы обладают уникальной структурой и свойствами, что определяет их использование для создания систем адресной доставки лекарств, в тканевой инженерии, биовизуализации, а также для создания новых материалов, обладающих антимикробными и противовирусными свойствами.

**Цель** — осуществить синтез и идентификацию оксида графена и его конъюгата с глицином, а также исследовать биосовместимость полученных наноматериалов: влияние на гемолиз и агрегацию тромбоцитов, генотоксичность, цитотоксичность.

**Методы и материалы.** Оксид графена был синтезирован из графита по модифицированному методу Хаммерса и Оффемана, после чего также был получен конъюгат оксида графена с глицином. Идентификацию проводили с помощью ядерной магнитно-резонансной спектроскопии. Изучение биосовместимости полученных наноматериалов включало исследование их гемолитической активности, влияния на коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов, цито- и генотоксичность.

**Результаты.** Были синтезированы оксид графена и его конъюгат с глицином. Идентификация с помощью ядерной магнитно-резонансной спектроскопии подтвердила строение и состав веществ. Результаты исследований биосовместимости полученных наноматериалов показали отсутствие гемолитической активности (степень гемолиза не превысила 2,5% в исследуемых диапазонах концентраций); наличие антиагрегантных свойств (при  $C = 10 - 100 \text{ мкг/мл}$ ); отсутствие генотоксических и цитотоксических свойств (оксид графена при  $C = 0,25 - 25 \text{ мкг/л}$  не влияет на жизнеспособность клеток линии НЕК293; в свою очередь, конъюгат с глицином при  $C = 100 - 200 \text{ мкг/л}$  вызывает дозозависимое увеличение пролиферации клеток НЕК293).

**Вывод.** Таким образом, проведенные исследования демонстрируют, что функционализация поверхности графена кислородсодержащими группами и аминокислотами приводит к повышению гемосовместимости, а также получению наноматериалов, не проявляющих гено- и цитотоксичности.

**Ключевые слова:** оксид графена, цитотоксичность, генотоксичность, гемосовместимость, биосовместимость

**Для цитирования:** Семёнов К. Н., Агеев С. В., Юрьев Г. О., Молчанов О. Е., Майстренко Д. Н., Самбук Е. В., Румянцев А. М., Мурин И. В., Шаройко В. В. Функционализация оксида графена как способ увеличения биосовместимости. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2023; 30(3):48 – 57. DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-3-48-57.

\* Автор для связи: Константин Николаевич Семёнов, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: [semenov1986@yandex.ru](mailto:semenov1986@yandex.ru).

Konstantin N. Semenov<sup>1-3\*</sup>, Sergey V. Ageev<sup>1,3</sup>, Gleb O. Iurev<sup>1-3</sup>, Oleg E. Molchanov<sup>2</sup>, Dmitrii N. Maistrenko<sup>2</sup>, Elena V. Sambuk<sup>3</sup>, Andrey M. Rumyantsev<sup>3</sup>, Igor V. Murin<sup>3</sup>, Vladimir V. Sharoyko<sup>1-3</sup>

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

<sup>2</sup> A. M. Granov Russian Research Centre for Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Institute of Chemistry, St Petersburg University, Saint Petersburg, Russia

## FUNCTIONALIZATION OF GRAPHENE OXIDE AS A WAY TO INCREASE BIOCOMPATIBILITY

Received 23.10.2023; accepted 06.12.2023

### Summary

**Introduction.** Now, one of the most promising areas for the use of graphene-based materials, in particular graphene oxide, is biomedicine. Due to the wide variety of functional groups and the possibility of chemical modification of graphene oxide, the creation of composite materials for biomedical use is promising. These nanomaterials have a unique structure and properties, which determines their use for creating targeted drug delivery systems, in tissue engineering, bioimaging, as well as for creating new materials with antimicrobial and antiviral properties.

The **objective** was to perform synthesis and identification of graphene oxide and its conjugate with glycine, and to study the biocompatibility of the obtained nanomaterials: the effect on haemolysis and platelet aggregation, genotoxicity and cytotoxicity.

**Methods and materials.** Graphene oxide was synthesized from graphite using the modified Hummers and Offeman method, after which the graphene oxide-glycine conjugate was also obtained. Identification was carried out using nuclear magnetic resonance spectroscopy. Estimation of biocompatibility of the obtained nanomaterials included the study of their hemolytic activity, effect on collagen-induced platelet aggregation, cyto- and genotoxicity.

**Results.** Graphene oxide and its conjugate with glycine were synthesized. Identification with using nuclear magnetic resonance spectroscopy confirmed the structure and composition of the substances. The study of the biocompatibility of the obtained nanomaterials showed the absence of hemolytic activity (the degree of hemolysis did not exceed 2.5% at the studied concentration range); the presence of antiplatelet properties (at  $C = 10 - 100 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ ); the absence of geno- and cytotoxicity (graphene oxide at  $C = 0.25 - 25 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  does not affect the viability of HEK293 cells; in turn, the conjugate with glycine at  $C = 100 - 200 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  causes a dose-dependent increase proliferation of HEK293 cells).

**Conclusion.** The study demonstrates that functionalization of the graphene surface with oxygen-containing groups and amino acids leads to increased hemocompatibility, as well as to the production of nanomaterials that do not exhibit geno- and cytotoxicity.

**Keywords:** graphene oxide, cytotoxicity, genotoxicity, hemocompatibility, biocompatibility

**For citation:** Semenov K. N., Ageev S. V., Iurev G. O., Molchanov O. E., Maistrenko D. N., Sambuk E. V., Rumyantsev A. M., Murin I. V., Sharoyko V. V. Functionalization of graphene oxide as a way to increase biocompatibility. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2023;30(2):48–57. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-2-48-57.

\* **Corresponding author:** Konstantin N. Semenov, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: semenov1986@yandex.ru.

### ВВЕДЕНИЕ

Графен — новый 2D-наноматериал толщиной в один атом, который представляет собой двумерную аллотропную модификацию углерода. Атомы углерода в графене находятся в состоянии  $sp^2$ -гибридизации и соединены посредством  $\sigma$ - и  $\pi$ -связей в гексагональную двумерную кристаллическую решетку. Оксид графена (ГО) представляет собой окисленную форму графена, которая содержит кислородные функциональные группы на поверхности графенового листа (карбонильные, карбоксильные, лактольные, гидроксильные и эпоксидные группы). Использование окисленной формы графена имеет следующие преимущества: возможность получения стабильных водных дисперсий; возможность проведения дальнейшей функционализации поверхности ГО с использованием различных функциональных групп, расположенных на поверхности оксида графена (рис. 1).

Благодаря большому разнообразию функциональных групп и возможности химического модифицирования ГО перспективным является со-

здание композиционных материалов биомедицинского назначения (рис. 2), например, для лечения онкологических заболеваний [1], средств доставки лекарств и биомолекул [2, 3], разработки биосенсоров [4], материалов с противовирусными [5], антибактериальными [6] и противогрибковыми свойствами [7], а также для доставки биомолекул, таких как ферменты [8, 9], белки [10–12], гены [13–15], РНК [16, 17] и ДНК [18, 19].

### МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

**Синтез ГО и GO-Gly.** ГО был синтезирован из графита по модифицированному методу Хаммерса и Оффемана (рис. 3). В круглодонной колбе смешивали 5 г графита, 0,5 г  $P_2O_5$  и 25 мл  $H_2SO_4$  и реакционную смесь обрабатывали в ультразвуковой бане (мощность ультразвука — 160 Вт) в течение 10 мин, далее перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. После этого в систему постепенно добавляли 0,5 г  $NaNO_3$  при охлаждении до 5 °С при непрерывном перемешивании в течение 30 мин. Далее добавляли 5 г

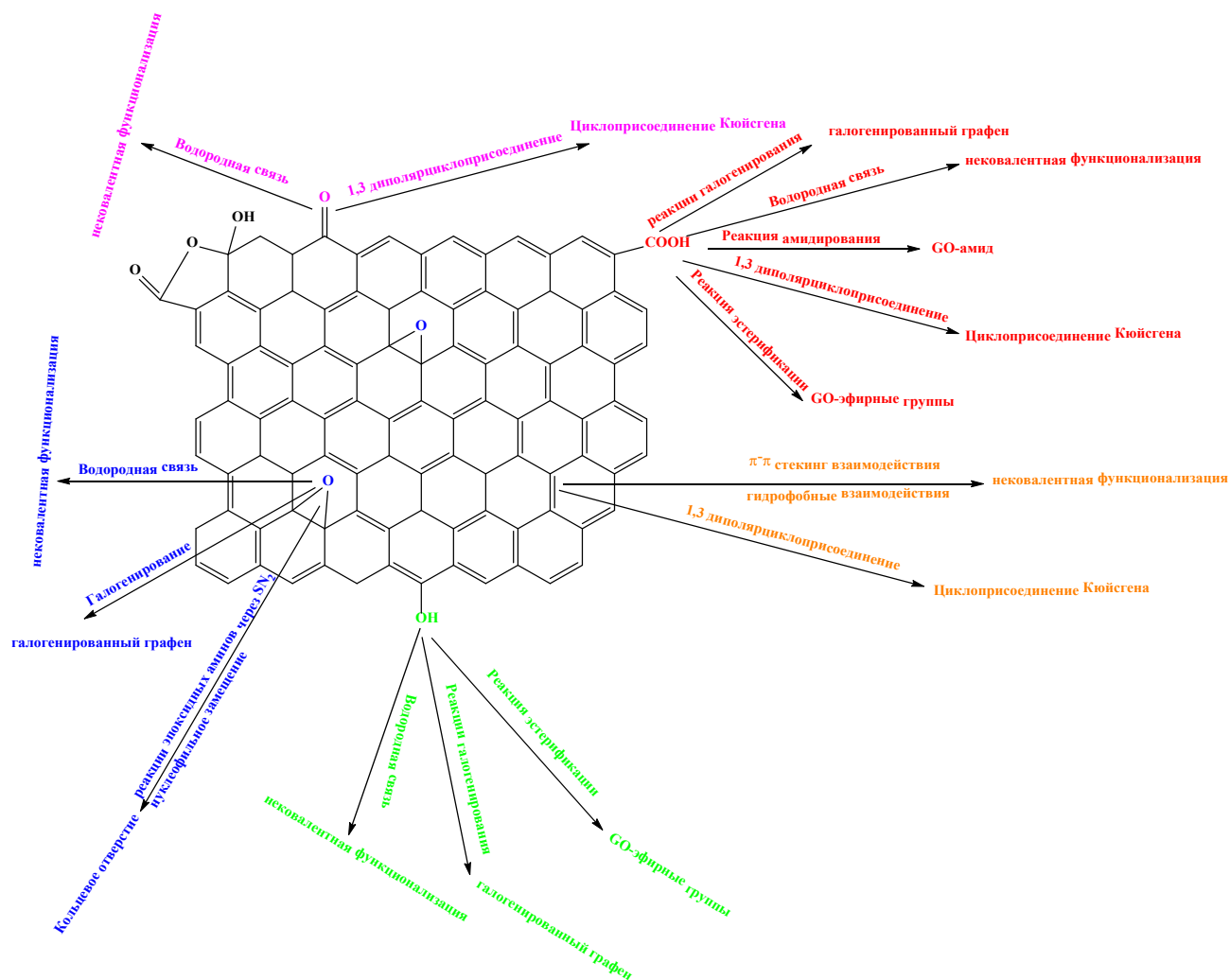


Рис. 1. Способы функционализации поверхности графена

Fig. 1. Methods of graphene surface functionalization

$\text{KMnO}_4$  при непрерывном перемешивании в течение 30 мин (температура поддерживалась при  $5^\circ\text{C}$ ), а затем повышали температуру до  $40^\circ\text{C}$  в течение 1 часа при непрерывном перемешивании с последующим постепенным добавлением 12,5 мл дистиллированной воды. После этого температуру реакционной смеси повышали до  $95^\circ\text{C}$  на 1,5 часа, затем добавляли 25 мл дистиллированной воды и 0,5 мл  $\text{H}_2\text{O}_2$  ( $\omega = 30\%$ ). Полученный осадок отделяли от раствора с использованием фильтра Шотта (пористость — 10), промывали дистиллированной водой и разбавленной  $\text{HCl}$  ( $\omega = 5\%$ ) до нейтрального значения pH, высушивали при  $65^\circ\text{C}$  и повторно диспергировали в дистиллированной воде в ультразвуковой бане в течение 1 часа.

Синтез GO-Gly осуществляли следующим образом: к дисперсии GO (100 мг) в диметилформамиде (ДМФА,  $V = 5$  мл), добавляли тионилхлорид. Полученный GO —  $\text{COCl}$ , промывали хлористым метиленом и сушили при  $85^\circ\text{C}$  в течение 5 часов. К дисперсии глицина ( $m = 100$  мг) в ДМФА ( $V = 15$  мл), добавляли GO —  $\text{COCl}$ , перемешивали при комнатной температуре в течение 72 часов, фильтровали, промывали метиленхлоридом и де-

ионизированной водой, после чего сушили при  $65^\circ\text{C}$  в течение 10 часов (рис. 4). По данным элементного анализа загрузка Gly в GO-Gly составляет 15,75 масс. %.

**Идентификация GO и GO-Gly.** Идентификацию проводили с помощью твердотельной ЯМР спектроскопии (Bruker Advance III 400 WB; рабочая частота 100,64 МГц для  $^{13}\text{C}$ ).

**Исследование биосовместимости GO и GO-Gly.** Исследование биосовместимости включало изучение гемолиза, цито- и генотоксичности, влияния на агрегацию тромбоцитов образцов GO и GO-Gly.

**Гемолиз и агрегация тромбоцитов.** Для оценки биосовместимости GO и GO-Gly было изучено их влияние на спонтанный гемолиз и агрегацию тромбоцитов. В случае совместимых с кровью веществ мембрана эритроцитов остается неповрежденной, а содержимое клетки не высвобождается. Влияние исследуемого вещества на гемолиз определяли путем оценки высвобожденного гемоглобина. Степень гемолиза определяли по формуле:

$$\% \text{ гемолиза} = \frac{E_{\text{on}} - E_{\text{к}}}{E_{100}} \cdot 100, \quad (1)$$

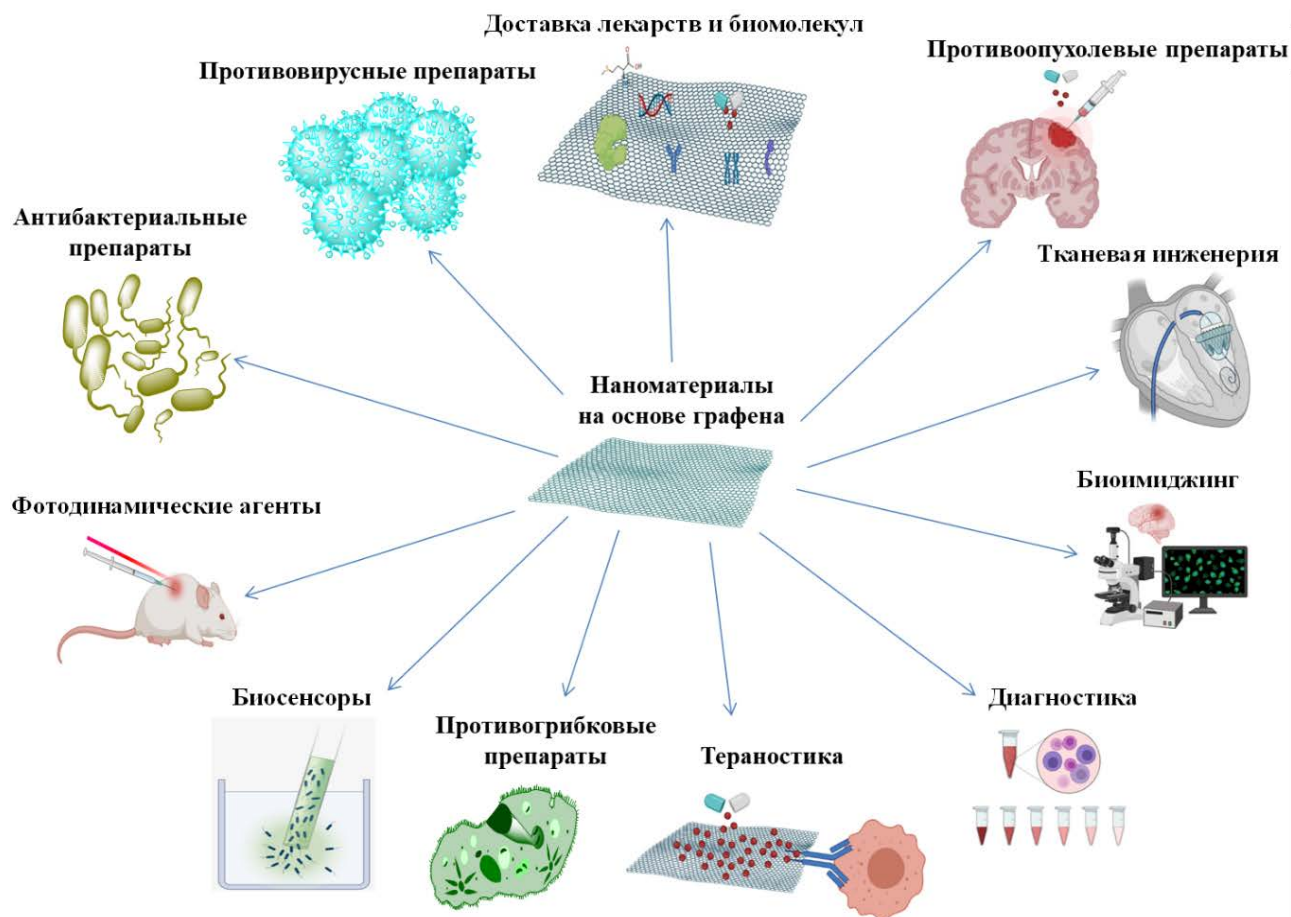


Рис. 2. Применение материалов на основе графена в нанобиомедицине

Fig. 2. Application of graphene-based materials in nanobiomedicine

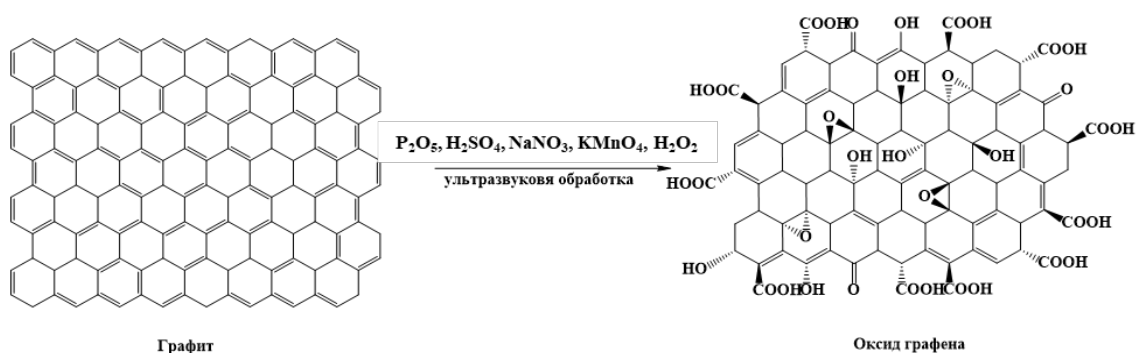


Рис. 3. Схема синтеза GO

Fig. 3. GO synthesis scheme

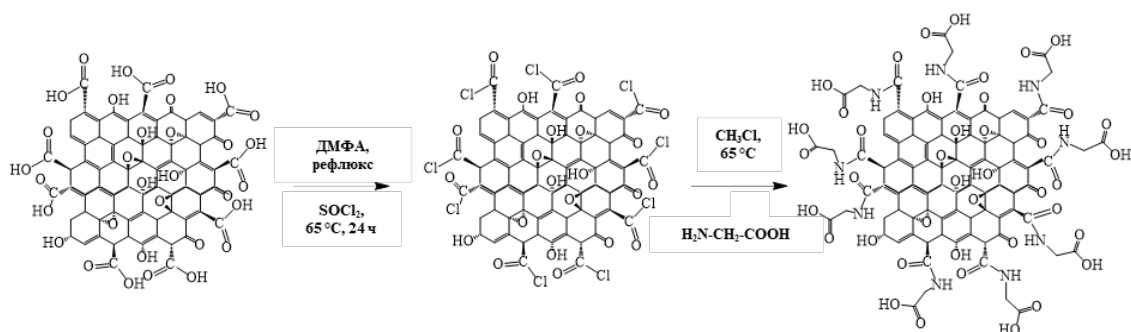


Рис. 4. Схема реакции синтеза GO-Gly

Fig. 4. GO-Gly synthesis reaction scheme

где  $E_{\text{оп}}$  — оптическая плотность опытной пробы;  $E_{\text{к}}$  — оптическая плотность контрольной пробы;  $E_{100}$  — оптическая плотность суспензии эритроцитов.

После получения информированного согласия образцы крови для исследования были взяты у 8 доноров обоих полов в возрасте 20–30 лет. Кровь отбирали в вакутейнеры, содержащие в качестве стабилизатора цитрат натрия ( $C=0,129$ ). Исследование гемолиза проводили путем измерения М) в соотношении цитрат натрия: кровь — 1:9. Исследование гемолиза проводили путем измерения оптической плотности супернатантов при  $\lambda = 540$  нм на спектрофотометре Thermo Scientific Evolution 300 (США). Реакционную смесь объемом 2 мл готовили из 1 мл дисперсии GO или GO-Gly с концентрацией  $2,5–25 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}$  и 1 мл суспензии эритроцитов в изотоническом растворе. После приготовления образцы инкубировали при  $37 \pm 0,2^\circ \text{C}$  в течение 1 и 3 часов. По окончании инкубации пробирки центрифугировали в течение 10 мин при 6000 об/мин.

Для изучения влияния тестируемых веществ на индуцированную коллагеном агрегацию тромбоцитов стабилизированную кровь центрифугировали в течение 7 мин при комнатной температуре и 1000 об/мин. Часть обогащенной тромбоцитами плазмы отбирали в пластиковую пробирку в количестве, необходимом для выполнения анализа. Из оставшейся крови центрифугированием получали бедную тромбоцитами плазму в течение 30 мин при 3600 об/мин. Бедная тромбоцитами плазма использовалась для калибровки агрегометра SolarAP 2110 (Беларусь). Плазму стандартизировали до получения концентрации тромбоцитов  $2,0–2,5 \cdot 10^{11} \cdot \text{л}^{-1}$  с учетом добавления тестируемого вещества. Влияние GO и GO-Gly на индуцированную агрегацию тромбоцитов определяли, смешивая в кюветах 270 мкл плазмы и 30 мкл раствора исследуемого вещества при конечной концентрации  $10–100 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}$  соответственно. Коллаген вносили в кюветы через 5 мин после инкубации смеси. Агрегацию регистрировали до выхода кривой на плато [20].

**Цитотоксичность.** МТТ-тест (колориметрический тест с использованием 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия бромид) проводился на линии клеток HEK293 (клетки почки эмбриона человека) для измерения цитотоксичности GO и GO-Gly [40]. 5000 клеток на лунку высевали в 96-луночный планшет и инкубировали в течение ночи в культуральной среде DMEM-F12, содержащей 10 % термоинактивированной эмбриональной телячьей сыворотки (FCS) и пенициллина-стрептомицина ( $10 \text{ МЕ} \cdot \text{мл}^{-1}–100 \text{ мкг} \cdot \text{мл}^{-1}$ ). В течение этого периода клетки прикреплялись к поверхности лунок. После этого в лунки добавляли свежую среду DMEM-F12, содержащую различные концентрации GO или GO-Gly, далее планшет помещали в  $\text{CO}_2$ -инкубатор (влажность — 95 %, содержание  $\text{CO}_2$  — 5 %, температура —  $37^\circ \text{C}$ ). Через 48 часов в лунки добавляли

100 мкл среды DMEM-F12 и 20 мкл МТТ-реагента ( $0,5 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}$ ) и продолжали инкубировать в течение 1 часа. Затем супернатант удаляли, кристаллы формазана, образующиеся при восстановлении МТТ жизнеспособными клетками, растворяли в 0,1 мл диметилсульфоксида (ДМСО), и оптическую плотность измеряли на микропланшетном ридере ALLSHENG AMR-100T (Китай) при  $\lambda = 540$  нм, вычитая фоновую оптическую плотность при  $\lambda = 690$  нм. МТТ-тест проводился на линии клеток эмбриона почки человека (HEK293).

**Генотоксичность.** Генотоксический эффект GO и GO-Gly на ДНК оценивали *in vitro* с использованием плазмиды pBR322. Этот подход широко используется для оценки генотоксичности различных соединений [40]. В зависимости от конформации молекулы плазмидной ДНК движутся по-разному во время электрофореза в агарозном геле. Молекулы, находящиеся в сверхскрученном состоянии (спиральная спираль, SS), проходят дальше всего; молекулы, содержащие разрыв в одной нити, которые находятся в расслабленном состоянии (разомкнутая спираль, OC), мигрируют на меньшее расстояние; в середине перемещаются линейные молекулы, возникающие в результате разрыва в 2 нитях. Для изучения генотоксичности плазмиду pBR322 (Thermo Fisher Scientific, США) клонировали в бактериальном штамме *Escherichia coli* DH5 альфа и выделяли с помощью набора «Плазида MidiPrep» («Евроген», Россия). Концентрационный диапазон GO и GO-Gly составил  $1–200 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}$ ; образцы инкубировали в течение 15 часов при  $37^\circ \text{C}$  и анализировали с помощью электрофореза в 1 % агарозном геле. В итоговом эксперименте 20 мкл веществ добавлял к пробам «нативной» плазмидной ДНК объемом 5 мкл, содержащим фиксированную массу плазмиды — 500 нг. Пробы инкубировали 24 часа при  $37^\circ \text{C}$ . После инкубации пробы анализировал с помощью электрофореза в 1 % агарозном геле.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Идентификация GO и GO-Gly.  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопия.** В спектрах GO и GO-Gly (рис. 5) видны следующие сигналы: сигнал при 60 м. д. соответствует гидроксильным группам GO; сигнал при 69 м. д. относится к эпоксидным группам GO; сигнал при 98 м. д. соответствует атому углерода в карбоксильной группе GO; сигнал при 129 м. д. относится к структурному фрагменту  $\text{C}=\text{C}$  плоскости GO; сигнал при 166 м. д. соответствует карбонильной группе в составе амидной связи конъюгата GO-Gly; сигнал при 191 м. д. соответствует карбоксильным группам GO. Процентное содержание кислородсодержащих групп на поверхности GO составляет 85 %.

**Исследование биосовместимости GO и GO-Gly.** На рис. 6 представлены зависимости степени гемо-

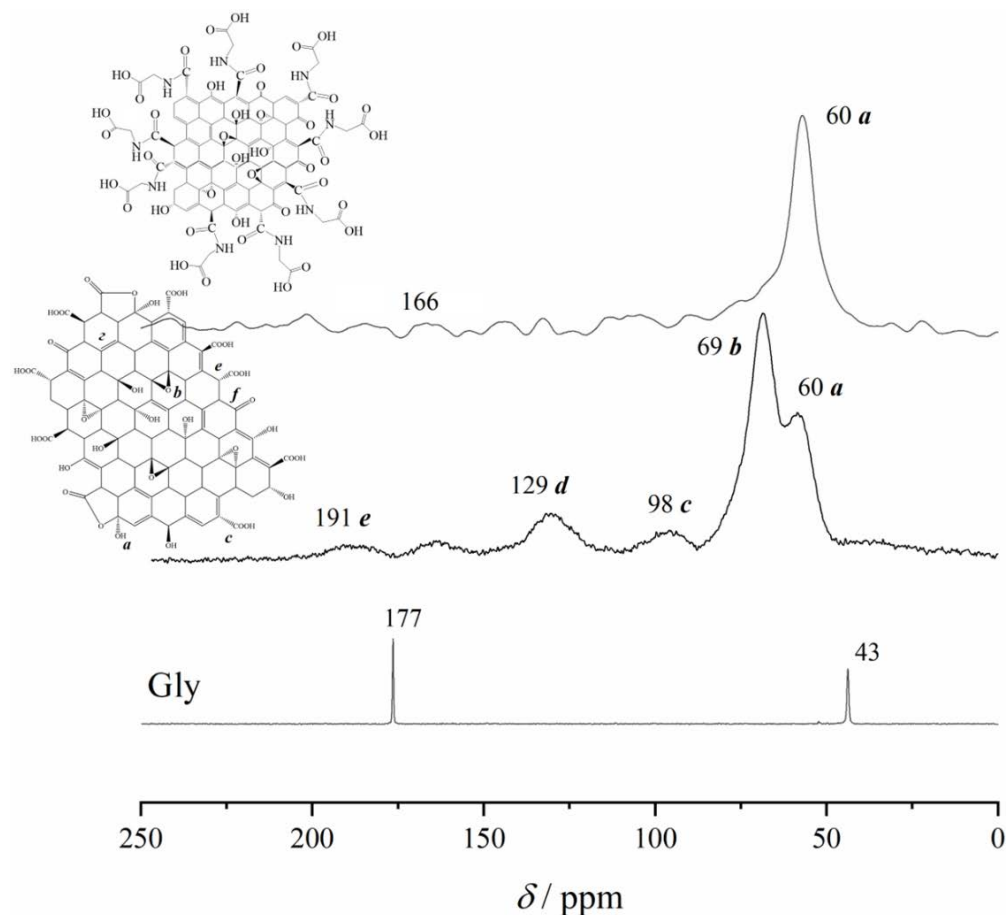


Рис. 5.  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр GO и GO-Gly  
Fig. 5.  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of GO and GO-Gly

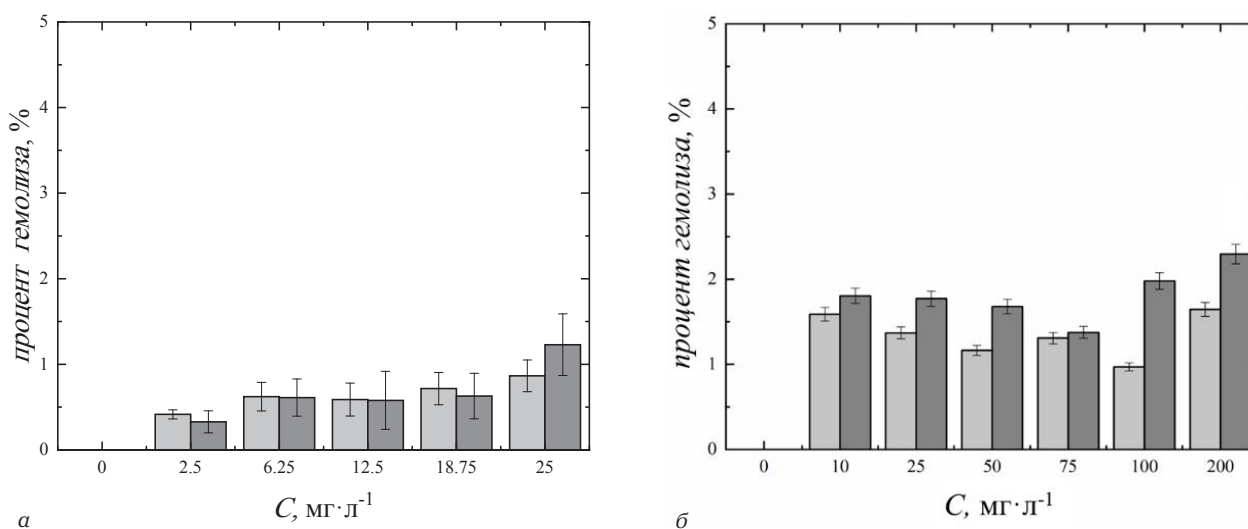


Рис. 6. Влияние GO (а) и GO-Gly (б) на гемолиз при инкубации в течение 1 (■) и 3 часов (■)  
Fig. 6. Effect of GO (a) and GO-Gly (b) on hemolysis during incubation for 1 hour (■) and 3 hours (■)

лиза от концентрации GO и GO-Gly. Видно, что GO и GO-Gly после инкубации в течение 1 и 3 часов не вызвали гемолиза в изученном концентрационном диапазоне. Показано, что вещества являются гемосовместимыми, если степень гемолиза не превышает 5 % [21]. Анализ литературы показывает, что функционализация поверхности графена приводит к снижению гемолиза и, таким образом, к

повышению гемосовместимости. К. Н. Liao et al. (2011) [22] показал, что GO (обладает дозозависимой гемолитической активностью  $TC_{50} = 20,2 - 49,6$   $\text{мкг}\cdot\text{мл}^{-1}$  ( $TC_{50}$  — концентрация вещества, которая вызывает гемолиз 50 % эритроцитов), при этом графен показал незначительный гемолиз ( $TC_{50} > 200$   $\text{мкг}\cdot\text{мл}^{-1}$ ). В то же время нековалентная функционализация GO хитозаном привела к отсутствию

### Эффект GO и GO-Gly на индуцированную коллагеном агрегацию тромбоцитов

#### Effect of GO and GO-Gly on collagen-induced platelet aggregation

| Эффект | Амплитуда, %          |           |           |            |           |             |
|--------|-----------------------|-----------|-----------|------------|-----------|-------------|
|        | C, мг·л <sup>-1</sup> |           |           |            |           |             |
|        | Контроль              | 10        | 25        | 50         | 75        | 100         |
| GO     | 86,9±2,4              | 76,5±3,8* | 72,2±2,4* | 71,7 ±3,5* | 70,1±4,5* | 64,1±2,6*   |
| GO-Gly | 73,9±4,9              | 67,5±3,7  | 62,9±4,7* | 60,8 ±3,4* | 59,1±4,7* | 51,3 ±2,5 * |

\* –  $p < 0,05$  в сравнении с контролем.

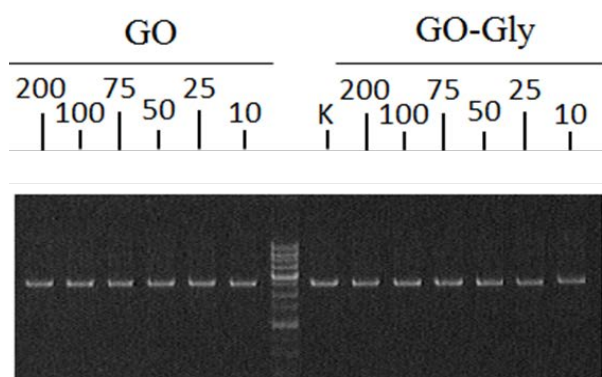


Рис. 7. Результаты электрофореза плазмидной ДНК pBR322 в присутствии GO и GO-Gly

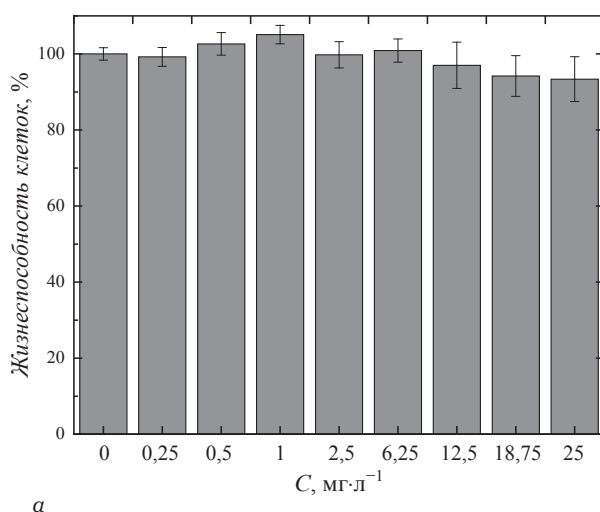
Fig. 7. Results of electrophoresis of plasmid DNA pBR322 in the presence of GO and GO-Gly

гемолитической активности. А. М. Pinto et al. (2016) [23] показал, что невалентная функционализация поверхности графена полимерами (поливиниловый спирт, полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон, гидроксипропилцеллюлоза, хондроитин, глюкозамин и гиалуроновая кислота) приводит к снижению гемолиза до 1,7 % для всех материалов при концентрации, не превышающей 500 мкг·мл<sup>-1</sup>. На кафедре общей и биоорганической химии было показано, что GO, функционализированный L-метионином (GFM) и L-цистеином (GFC), не вы-

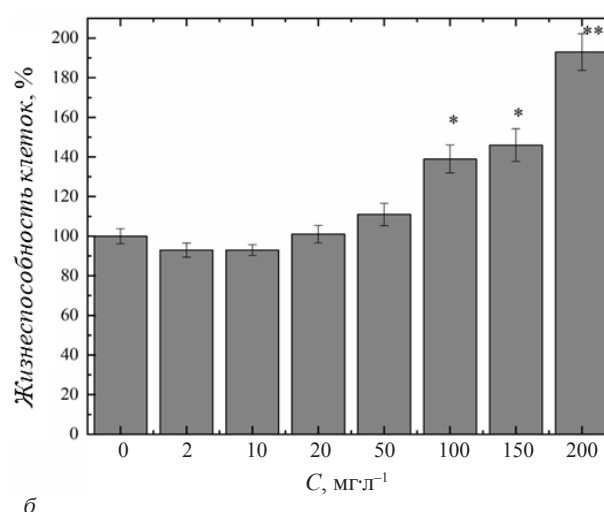
зывал повреждения мембраны эритроцитов при концентрации до 25 мкг·мл<sup>-1</sup> [24 – 26].

В таблице представлены данные по изучению влияния GO и GO-Gly ( $C = 10 - 100$  мкг·л<sup>-1</sup>) на коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов. Видно, что GO и GO-Gly обладают антиагрегантными свойствами. Напротив, авторы [27] установили, что GO с низким содержанием кислородсодержащих групп индуцирует агрегацию тромбоцитов.

**Генотоксичность.** После инкубации плазмидной ДНК с тестируемыми веществами были проанализированы изменения в ее конформации. Было показано, что GO и GO-Gly не вызывал разрывов в плазмидной ДНК в изученных условиях (рис. 7). Y. Liu et al. (2013) [28] показал, что GO в концентрации до 100 мкг·мл<sup>-1</sup> индуцирует мутагенез по причине влияния на репликацию ДНК и изменения экспрессии генов. P. Wang et al. (2013) [29] сообщили, что GO (до 100 мкг·мл<sup>-1</sup>) обладает значительной генотоксичностью в отношении фибробластов легких человека из-за повреждения ДНК в результате генерации активных форм кислорода и наличия поверхностного заряда GO. Авторами было показано, что после функционализации поверхности GO с помощью PEG и лактобионовой кислоты генотоксичность значительно снизилась. На кафедре общей и биоорганической химии было



а



б

Рис. 8. Влияние GO (а) и GO-Gly (б) на жизнеспособность клеточной линии HEK293; \* $p < 0,05$  относительно контроля; \*\* $p < 0,01$  относительно контроля

Fig. 8. Effect of GO (a) and GO-Gly (б) on the viability of the HEK293 cell line; \* $p < 0.05$  relative to control; \*\* $p < 0.01$  relative to control

показано, что как GFM, так и GFC не проявляли генотоксичности до  $C = 25 \text{ мкг} \cdot \text{мл}^{-1}$ .

**Цитотоксичность.** Было установлено, что GO в концентрационном диапазоне ( $C = 0,25 - 25 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}$ ) не влияет на жизнеспособность клеток линии НЕК293 (рис. 8). На основании изучения цитотоксичности GO-Gly установлено, что полученный материал практически не оказывал влияния на пролиферативную активность клеточной линии НЕК293 при  $C = 2 - 50 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}$ , в свою очередь, при  $C = 100 - 200 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}$  наблюдается дозозависимое увеличение пролиферации клеток НЕК293. Этот факт указывает на перспективность использования данного материала в регенеративной медицине и тканевой инженерии. Y. Wang et al. (2014) [30] показал, что GO ( $C = 10 - 200 \text{ мкг} \cdot \text{мл}^{-1}$ ) вызывал дозозависимую цитотоксичность в отношении клеток множественной миеломы человека RPMI 8226 через механизм окислительного стресса. O. Akhavan et al. (2012) [31] показал, что цитотоксичность графена зависит от размера наноматериала и его концентрации. J. Sun et al. (2016) [32] показал, что функционализация поверхности графена гидроксильными группами не влияет на жизнеспособность стромальных клеток, полученных из жировой ткани крысы (rADSCs). H. Wu et al. (2014) [33] продемонстрировали, что GO, ковалентно функционализированный дигидразидом адипиновой кислоты и гиалуроновой кислотой, не оказывает цитотоксического эффекта на клеточные линии HeLa и L929 до  $C = 200 \text{ мкг} \cdot \text{мл}^{-1}$ . Кроме того, GFM, GFC, и GO (с высоким содержанием кислородсодержащих групп) не проявляли цитотоксичности по отношению к клеточной линии НЕК293 до  $C = 25 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}$  [24, 26, 34].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе представлена методика синтеза GO из графита, приводящая к получению наноматериала до 85 % обогащенного кислородсодержащими группами (карбоксильными, лактольными, эпоксидными, карбонильными, гидроксильными). Также представлена стратегия ковалентной функционализации GO на примере глицина. В результате проведенного исследования установлено, что функционализация поверхности GO кислородсодержащими группами и аминокислотами приводит к повышению гемосовместимости, а также получению наноматериалов, не проявляющих гено- и цитотоксичности.

## 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 получе-

ние информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

## Compliance with ethical principles

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

## Финансирование

Работа выполнена при поддержке Министерства здравоохранения РФ. Наименование проекта: «Разработка молекулярного дизайна и создание препаратов на основе конъюгатов углеродных наноструктур, векторов адресной доставки и цитотоксических агентов для инактивации стволовых опухолевых клеток и компонентов микроокружения опухоли», ЕГИСУ: 123021300231-8.

## Financing

The work was carried out with the support of the Ministry of Health of the Russian Federation. Project name: «Development of molecular design and creation of drugs based on conjugates of carbon nanostructures, targeted delivery vectors and cytotoxic agents for inactivation of tumor stem cells and components of the tumor microenvironment», USAIS: 123021300231-8.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Eskiizmir G., Baskin Y., Yapici K. Graphene-based nanomaterials in cancer treatment and diagnosis // Fullerenes, Graphenes and Nanotubes: A Pharmaceutical Approach. – 2018. – P. 331–74.
2. Wang H., Gu W., Xiao N. et al. Chlorotoxin-conjugated graphene oxide for targeted delivery of an anticancer drug // Int J Nanomedicine. – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. 1433–42.
3. Kim H., Namgung R., Singha K. et al. Graphene oxide-polyethylenimine nanoconstruct as a gene delivery vector and bioimaging tool // Bioconjug Chem. – 2011. – Vol. 22, № 12. – P. 2558–67.
4. Lee J., Kim J., Kim S., Min D. H. Biosensors based on graphene oxide and its biomedical application // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2016. – Vol. 105. – P. 275–87.
5. Innocenzi P., Stagi L. Carbon-based antiviral nanomaterials: Graphene, C-dots, and fullerenes. A perspective // Chem Sci. – 2020. – Vol. 11, № 26. – P. 6606–22.
6. Szunerits S., Boukherroub R. Antibacterial activity of graphene-based materials // Journal of Materials Chemistry B. Royal Society of Chemistry. – 2016. – Vol. 4. – P. 6892–912.
7. Li C., Wang X., Chen F. et al. The antifungal activity of graphene oxide-silver nanocomposites // Biomaterials. – 2013. – Vol. 34, № 15. – P. 3882–90.
8. Zhang J., Zhang J., Zhang F. et al. Graphene oxide as a matrix for enzyme immobilization // Langmuir. – 2010. – Vol. 26, № 9. – P. 6083–5.
9. Hermanová S., Zarevúcká M., Bouša D. et al. Graphene oxide immobilized enzymes show high thermal and solvent stability // Nanoscale. – 2015. – Vol. 7, № 13. – P. 5852–8.
10. Li H., Fierens K., Zhang Z. et al. spontaneous protein adsorption on graphene oxide nanosheets allowing efficient intracellular vaccine protein delivery // ACS Appl Mater Interfaces. – 2016. – Vol. 8, № 2. – P. 1147–55.
11. Kavitha T., Kang I. K., Park S. Y. Poly(acrylic acid)-grafted graphene oxide as an intracellular protein carrier // Langmuir. – 2014. – Vol. 30, № 1. – P. 402–9.

12. Emadi F., Amini A., Gholami A. Functionalized graphene oxide with chitosan for protein nanocarriers to protect against enzymatic cleavage and retain collagenase activity // *Sci Rep.* – 2017. – Vol. 7. – P. 42258. DOI: 10.1038/srep42258.
13. Zhao H., Ding R., Zhao X. et al. Graphene-based nanomaterials for drug and/or gene delivery, bioimaging, and tissue engineering // *Drug Discovery Today.* – 2017. – Vol. 22. – P. 1302–17.
14. Paul A., Hasan A., Kindi H. A. et al. Injectable graphene oxide/hydrogel-based angiogenic gene delivery system for vasculogenesis and cardiac repair // *ACS Nano.* – 2014. – Vol. 8, № 8. – P. 8050–62.
15. Chen B., Liu M., Zhang L. et al. Polyethylenimine-functionalized graphene oxide as an efficient gene delivery vector // *J Mater Chem.* – 2011. – Vol. 21, № 21. – P. 7736–41.
16. Imani R., Shao W., Taherkhani S. et al. Dual-functionalized graphene oxide for enhanced siRNA delivery to breast cancer cells // *Colloids Surfaces B Biointerfaces.* – 2016. – Vol. 147. – P. 315–25.
17. Yue H., Zhou X., Cheng M., Xing D. Graphene oxide-mediated Cas9/sgRNA delivery for efficient genome editing // *Nanoscale.* – 2018. – Vol. 10, № 3. – P. 1063–71.
18. Tang Z., Wu H., Cort J. R. et al. Constraint of DNA on functionalized graphene improves its biostability and specificity // *Small.* – 2010. – Vol. 6, № 11. – P. 1205–9.
19. Lu C. H., Zhu C. L., Li J. et al. Using graphene to protect DNA from cleavage during cellular delivery // *Chem Commun.* – 2010. – Vol. 46, № 18. – P. 3116–8.
20. Gaponenko I. N., Ageev S. V., Iurev G. O. et al. Biological evaluation and molecular dynamics simulation of water-soluble fullerene derivative C60[C(COOH)2]3 // *Toxicol Vitro.* – 2020. – Vol. 62. – P. 104683.
21. Huang Z. R., Hua S. C., Yang Y. L., Fang J. Y. Development and evaluation of lipid nanoparticles for camptothecin delivery: a comparison of solid lipid nanoparticles, nanostructured lipid carriers, and lipid emulsion // *Acta Pharmacol Sin.* – 2008. – Vol. 29, № 9. – P. 1094–102.
22. Liao K. H., Lin Y. S., MacOsco C. W., Haynes C. L. Cytotoxicity of graphene oxide and graphene in human erythrocytes and skin fibroblasts // *ACS Appl Mater Interfaces.* – 2011. – Vol. 3, № 7. – P. 2607–15.
23. Pinto A. M., Moreira J. A., Magalhães F. D., Gonçalves I. C. Polymer surface adsorption as a strategy to improve the biocompatibility of graphene nanoplatelets // *Colloids Surf B Biointerfaces.* – 2016. – Vol. 146. – P. 818–24.
24. Abdelhalim A. O. E., Sharoyko V. V., Meshcheriakov A. A. et al. Synthesis, characterisation and biocompatibility of graphene–L-methionine nanomaterial // *J Mol Liq.* – 2020. – Vol. 314. – P. 113605.
25. Abdelhalim A. O. E., Sharoyko V. V., Ageev S. V. et al. Graphene oxide of extra high oxidation: a wafer for loading guest molecules // *J Phys Chem Lett.* – 2021. – Vol. 12, № 41. – P. 10015–24.
26. Abdelhalim A. O. E., Sharoyko V. V., Meshcheriakov A. A. et al. Reduction and functionalization of graphene oxide with L-cysteine: Synthesis, characterization and biocompatibility // *Nanomedicine Nanotechnology, Biol Med.* – 2020. – Vol. 29. – P. 102284.
27. Singh S. K., Singh M. K., Nayak M. K. et al. Thrombus inducing property of atomically thin graphene oxide sheets // *ACS Nano.* – 2011. – Vol. 5, № 6. – P. 4987–96.
28. Liu Y., Luo Y., Wu J. et al. Graphene oxide can induce in vitro and in vivo mutagenesis // *Sci Rep.* – 2013. – Vol. 3. – P. 3469.
29. Wang A., Pu K., Dong B. et al. Role of surface charge and oxidative stress in cytotoxicity and genotoxicity of graphene oxide towards human lung fibroblast cells // *J Appl Toxicol.* – 2013. – Vol. 33, № 10. – P. 1156–64.
30. Wang Y., Wu S., Zhao X. et al. In vitro toxicity evaluation of graphene oxide on human RPMI 8226 cells // *Bio-Medical Materials and Engineering.* – IOS Press, 2014. – Vol. 24, № 6. – P. 2007–13.
31. Akhavan O., Ghaderi E., Akhavan A. Size-dependent genotoxicity of graphene nanoplatelets in human stem cells // *Biomaterials.* – 2012. – Vol. 33, № 32. – P. 8017–25.
32. Sun J., Deng Y., Li J. et al. A new graphene derivative: hydroxylated graphene with excellent biocompatibility // *ACS Appl Mater Interfaces.* – 2016. – Vol. 8, № 16. – P. 10226–33.
33. Wu H., Shi H., Wang Y. et al. Hyaluronic acid conjugated graphene oxide for targeted drug delivery // *Carbon N Y.* – 2014. – Vol. 69. – P. 379–89.
34. Abdelhalim A. O. E., Meshcheriakov A. A., Maistrenko D. N. Graphene oxide enriched with oxygen-containing groups: on the way to an increase of antioxidant activity and biocompatibility // *Colloids Surfaces B Biointerfaces.* – 2022. – Vol. 210. – P. 112232.

## REFERENCES

1. Eskiizmir G., Baskin Y., Yapici K. Graphene-based nanomaterials in cancer treatment and diagnosis // *Fullerenes, Graphenes and Nanotubes: A Pharmaceutical Approach.* 2018:331–74.
2. Wang H., Gu W., Xiao N. et al. Chlorotoxin-conjugated graphene oxide for targeted delivery of an anticancer drug // *Int J Nanomedicine.* 2014;9(1):1433–42.
3. Kim H., Namgung R., Singha K. et al. Graphene oxide-polyethylenimine nanoconstruct as a gene delivery vector and bioimaging tool // *Bioconjug Chem.* 2011;22(12):2558–67.
4. Lee J., Kim J., Kim S., Min D. H. Biosensors based on graphene oxide and its biomedical application // *Advanced Drug Delivery Reviews.* 2016;105:275–87.
5. Innocenzi P., Stagi L. Carbon-based antiviral nanomaterials: Graphene, C-dots, and fullerenes. A perspective // *Chem Sci.* 2020;11(26):6606–22.
6. Szunerits S., Boukherroub R. Antibacterial activity of graphene-based materials // *Journal of Materials Chemistry B. Royal Society of Chemistry.* 2016;4:6892–912.
7. Li C., Wang X., Chen F. et al. The antifungal activity of graphene oxide-silver nanocomposites // *Biomaterials.* 2013;34(15):3882–90.
8. Zhang J., Zhang J., Zhang F. et al. Graphene oxide as a matrix for enzyme immobilization // *Langmuir.* 2010;26(9):6083–5.
9. Hermanová S., Zarevúcká M., Bouša D. et al. Graphene oxide immobilized enzymes show high thermal and solvent stability // *Nanoscale.* 2015;7(13):5852–8.
10. Li H., Fierens K., Zhang Z. et al. Spontaneous protein adsorption on graphene oxide nanosheets allowing efficient intracellular vaccine protein delivery // *ACS Appl Mater Interfaces.* 2016;8(2):1147–55.
11. Kavitha T., Kang I. K., Park S. Y. Poly(acrylic acid)-grafted graphene oxide as an intracellular protein carrier // *Langmuir.* 2014;30(1):402–9.
12. Emadi F., Amini A., Gholami A. Functionalized graphene oxide with chitosan for protein nanocarriers to protect against enzymatic cleavage and retain collagenase activity // *Sci Rep.* 2017;7:42258. DOI: 10.1038/srep42258.
13. Zhao H., Ding R., Zhao X. et al. Graphene-based nanomaterials for drug and/or gene delivery, bioimaging, and tissue engineering // *Drug Discovery Today.* 2017;22:1302–17.
14. Paul A., Hasan A., Kindi H. A. et al. Injectable graphene oxide/hydrogel-based angiogenic gene delivery system for vasculogenesis and cardiac repair // *ACS Nano.* 2014;8(8):8050–62.
15. Chen B., Liu M., Zhang L. et al. Polyethylenimine-functionalized graphene oxide as an efficient gene delivery vector // *J Mater Chem.* 2011;21(21):7736–41.

16. Imani R., Shao W., Taherkhani S. et al. Dual-functionalized graphene oxide for enhanced siRNA delivery to breast cancer cells // *Colloids Surfaces B Biointerfaces*. 2016;147:315–25.
17. Yue H., Zhou X., Cheng M., Xing D. Graphene oxide-mediated Cas9/sgRNA delivery for efficient genome editing // *Nanoscale*. 2018;10(3):1063–71.
18. Tang Z., Wu H., Cort J. R. et al. Constraint of DNA on functionalized graphene improves its biostability and specificity // *Small*. 2010;6(11):1205–9.
19. Lu C. H., Zhu C. L., Li J. et al. Using graphene to protect DNA from cleavage during cellular delivery // *Chem Commun*. 2010;46(18):3116–8.
20. Gaponenko I. N., Ageev S. V., Iurev G. O. et al. Biological evaluation and molecular dynamics simulation of water-soluble fullerene derivative C60[C(COOH)2]3 // *Toxicol Vitro*. 2020;62:104683.
21. Huang Z. R., Hua S. C., Yang Y. L., Fang J. Y. Development and evaluation of lipid nanoparticles for camptothecin delivery: a comparison of solid lipid nanoparticles, nanostructured lipid carriers, and lipid emulsion // *Acta Pharmacol Sin*. 2008;29(9):1094–102.
22. Liao K. H., Lin Y. S., MacOsco C. W., Haynes C. L. Cytotoxicity of graphene oxide and graphene in human erythrocytes and skin fibroblasts // *ACS Appl Mater Interfaces*. 2011;3(7):2607–15.
23. Pinto A. M., Moreira J. A., Magalhães F. D., Gonçalves I. C. Polymer surface adsorption as a strategy to improve the biocompatibility of graphene nanoplatelets // *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2016;146:818–24.
24. Abdelhalim A. O. E., Sharoyko V. V., Meshcheriakov A. A. et al. Synthesis, characterisation and biocompatibility of graphene–L-methionine nanomaterial // *J Mol Liq*. 2020;314:113605.
25. Abdelhalim A. O. E., Sharoyko V. V., Ageev S. V. et al. Graphene Oxide of Extra High Oxidation: A Wafer for Loading Guest Molecules // *J Phys Chem Lett*. 2021;10015–24.
26. Abdelhalim A. O. E., Sharoyko V. V., Meshcheriakov A. A. et al. Reduction and functionalization of graphene oxide with L-cysteine: Synthesis, characterization and biocompatibility // *Nanomedicine Nanotechnology, Biol Med*. 2020;29:102284.
27. Singh S. K., Singh M. K., Nayak M. K. et al. Thrombus inducing property of atomically thin graphene oxide sheets // *ACS Nano*. 2011;5(6):4987–96.
28. Liu Y., Luo Y., Wu J. et al. Graphene oxide can induce in vitro and in vivo mutagenesis // *Sci Rep*. 2013;3:3469.
29. Wang A., Pu K., Dong B. et al. Role of surface charge and oxidative stress in cytotoxicity and genotoxicity of graphene oxide towards human lung fibroblast cells. 2013; 33(10):1156–64.
30. Wang Y., Wu S., Zhao X. et al. In vitro toxicity evaluation of graphene oxide on human RPMI 8226 cells // *Bio-Medical Materials and Engineering*. IOS Press, 2014:2007–13.
31. Akhavan O., Ghaderi E., Akhavan A. Size-dependent genotoxicity of graphene nanoplatelets in human stem cells // *Biomaterials*. 2012;33(32):8017–25.
32. Sun J., Deng Y., Li J. et al. A new graphene derivative: hydroxylated graphene with excellent biocompatibility // *T. Appl Topicol*. 2016;8(16):10226–33.
33. Wu H., Shi H., Wang Y. et al. Hyaluronic acid conjugated graphene oxide for targeted drug delivery // *Carbon N Y*. 2014;69:379–89.
34. Abdelhalim A. O. E., Meshcheriakov A. A., Maistrenko D. N. Graphene oxide enriched with oxygen-containing groups: on the way to an increase of antioxidant activity and biocompatibility // *Colloids Surfaces B Biointerfaces*. 2022; 210:112232.

### Информация об авторах

**Семёнов Константин Николаевич**, доктор химических наук, профессор кафедры общей и биоорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-2239-2044; **Агеев Сергей Вадимович**, специалист по учебно-методической работе, заведующий учебной частью кафедры общей и биоорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2709-7282; **Юрьев Глеб Олегович**, кандидат химических наук, доцент кафедры общей и биоорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3330-6324; **Молчанов Олег Евгеньевич**, доктор медицинских наук, руководитель отдела фундаментальных исследований, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова (Санкт-Петербург, пос. Песочный, Россия), ORCID: 0000-0003-3882-1720; **Майстренко Дмитрий Николаевич**, доктор медицинских наук, Директор, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова (Санкт-Петербург, пос. Песочный, Россия), ORCID: 0000-0001-8174-7461; **Самбук Елена Викторовна**, доктор биологических наук, доцент, кафедра генетики и биотехнологии, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-0837-0498; **Румянцев Андрей Михайлович**, кандидат биологических наук, научный сотрудник, кафедра генетики и биотехнологии, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-1744-3890; **Мурин Игорь Васильевич**, доктор химических наук, профессор, кафедра Химии твердого тела, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-1869-7590; **Шаройко Владимир Владимирович**, доктор биологических наук, профессор кафедры общей и биоорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID 0000-0002-3717-0471.

### Information about authors

**Semenov Konstantin N.**, Dr. of Sci. (Chem.), Professor of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-2239-2044; **Ageev Sergei V.**, Teaching and Learning Specialist of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Head of the Educational Department of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2709-7282; **Iuriev Gleb O.**, Cand. of Sci. (Chem.), Associate Professor of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-3330-6324; **Molchanov Oleg E.**, Dr. of Sci. (Med.), Chief Executive of the Fundamental Research Department, A. M. Granov Russian Research Centre for Radiology and Surgical Technologies (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-3882-1720; **Maystrenko Dmitrii N.**, Dr. of Sci. (Med.), Director, A. M. Granov Russian Research Centre for Radiology and Surgical Technologies, (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8174-7461; **Sambuk Elena V.**, Dr. of Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Genetics and Biotechnology, St Petersburg University, (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-0837-0498; **Rumyantsev Andrei M.**, Cand. of Sci. (Biol.), Research Fellow, Department of Genetics and Biotechnology, Saint-Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-1744-3890; **Murin Igor V.**, Dr. of Sci. (Chem.), Professor, Department of Solid State Chemistry, Saint-Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-1869-7590; **Sharoyko Vladimir V.**, Dr. of Sci. (Biol.), Professor of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-3717-0471.



© 2023 Коллектив авторов, 2023  
УДК 616.137-089.844 : 616.151.5]-036.8  
DOI: 10.24884/1607-4181-2022-30-3-58-68

Ю. А. Зайцева\*, А. Я. Бедров, А. А. Моисеев, М. И. Кадинская, Ю. П. Ковальчук,  
Г. В. Рыбаков, В. Ю. Веремийчук, Г. Г. Хубулава

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

## ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИНТРАОПЕРАЦИОННОГО УРОВНЯ D-ДИМЕРА АРТЕРИАЛЬНОЙ КРОВИ ПРИ ОТКРЫТЫХ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЯХ НА АОРТОПОДВЗДОШНОМ СЕГМЕНТЕ

Поступила в редакцию 03.07.2023 г.; принята к печати 06.12.2023 г.

### Резюме

**Цель** — оценить прогностическую значимость уровней D-димера периферической венозной крови и артериальной крови в отношении риска развития ранних осложнений после открытых реконструктивных операций на аорто-подвздошном сегменте.

**Методы и материалы.** В исследование включены 89 больных, которым был определен уровень D-димера периферической венозной крови, а также уровень D-димера артериальной крови интраоперационно.

**Результаты.** Установлены статистически значимые различия уровня D-димера в зависимости от наличия или отсутствия ранних послеоперационных осложнений.

**Выводы.** Интраоперационный уровень D-димера артериальной крови обладает прогностической способностью в отношении развития ранних послеоперационных осложнений.

**Ключевые слова:** D-димер, хирургическое лечение, аорто-подвздошный сегмент

**Для цитирования:** Зайцева Ю. А., Бедров А. Я., Моисеев А. А., Кадинская М. И., Ковальчук Ю. П., Рыбаков Г. В., Веремийчук В. Ю., Хубулава Г. Г. Прогностическое значение интраоперационного уровня D-димера артериальной крови при открытых реконструктивных операциях на аортоподвздошном сегменте. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2023; 30(3):58–68. DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-3-58-68.

\* **Автор для связи:** Юлия Александровна Зайцева, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: [yuliapugachenko@gmail.com](mailto:yuliapugachenko@gmail.com).

Yuliia A. Zaitseva\*, Aleksandr Ia. Bedrov, Aleksei A. Moiseev, Margarita I. Kadinskaia,  
Iurii P. Kovalchuk, Gennadii V. Rybakov, Victoriia Iu. Veremiichuk, Gennadii G. Khubulava

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

## PROGNOSTIC VALUE OF THE INTRAOPERATIVE D-DIMER LEVEL IN ARTERIAL BLOOD IN OPEN RECONSTRUCTIVE OPERATIONS ON THE AORTOILIAC SEGMENT

Received 03.07.2023; accepted 06.12.2023

### Summary

The **objective** was to assess the prognostic value of D-dimer level in peripheral venous blood and arterial blood to the risk of developing complications in the short-term period after open reconstructive surgery on the aortoiliac segment.

**Methods and materials.** The study included 89 patients who were determined the D-dimer level in peripheral venous blood, as well as arterial blood intraoperatively.

**Results.** Statistically significant differences in the D-dimer level were established depending on the presence or absence of early postoperative complications.

**Conclusions.** The intraoperative D-dimer level in arterial blood has a predictive ability in relation to the development of early postoperative complications.

**Keywords:** D-dimer, surgical treatment, aortoiliac segment

**For citation:** Zaitseva Yu. A., Bedrov A. Ia., Moiseev A. A., Kadinskaia M. I., Kovalchuk Iu. P., Rybakov G. V., Veremiichuk V. Iu., Khubulava G. G. Prognostic value of the intraoperative D-dimer level in arterial blood in open reconstructive operations on the aortoiliac segment. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2023;30(3):58–68. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-3-58-68.

\* **Corresponding author:** Iuliia A. Zaitseva, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: yuliapugachenko@gmail.com.

## ВВЕДЕНИЕ

За последние годы отмечается неуклонный рост числа больных с аневризматическим и окклюзионно-стенотическим поражением аорто-подвздошного сегмента (АПС), подвергающихся оперативному лечению [1]. Исходный статус больных, характер и распространенность поражения АПС и объем хирургического вмешательства обуславливают высокий риск развития в раннем послеоперационном периоде различных осложнений, а часто встречающиеся у таких больных изменения в системе гемостаза могут не только усугублять течение послеоперационного периода, но и способствовать развитию специфических тромбоэмболических и геморрагических осложнений, сопровождающихся высоким уровнем летальности [2]. Предоперационный анализ показателей гемостаза и фибринолиза позволяет объективизировать оценку риска открытого хирургического вмешательства у этой категории больных. В настоящее время корреляция показателей коагулограммы в артериальной и венозной крови изучена недостаточно, хотя исследование процессов гемостаза в артериальном русле интраоперационно могло бы дать представление о коагуляционном статусе и тяжести атеросклеротического процесса и помочь в стратификации риска ранних послеоперационных осложнений с целью улучшения результатов хирургического лечения у пациентов после операций на АПС.

**Цель работы** — оценить прогностическую значимость интраоперационного уровня D-димера артериальной крови (АК) на основании сравнения этого показателя с предоперационным уровнем в периферической венозной крови (ПВК) в отношении риска развития ранних осложнений после открытых реконструктивных операций на АПС.

## МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

В ретроспективное исследование включены 89 больных, которым с 2022 по 2023 г. в ПСПБГМУ им. И. П. Павлова в ходе комплексного обследования перед выполнением планового реконструктивного вмешательства по поводу аневризматического или окклюзионно-стенотического поражения АПС был определен уровень D-димера ПВК. Всем больным интраоперационно был определен уровень D-димера АК, забор крови осуществлялся стерильным вакутейнером из зоны проксимальнее аневризматического или окклюзионно-стенотического поражения аорты перед пережатием аорты до введения гепарина. Помимо уровня D-димера у всех пациентов проводилась оценка других показателей коагуляционного статуса: АПТВ, МНО, % протромбина по Квику, протромбиновый индекс, протромбиновое время, фибриноген, антифibrиногеновый комплекс, протеин С. Статистически значимой разницы в изучаемых показателях выявлено не было, за исключением уровня D-димера. Возраст пациентов варьировал от 54 до 82 лет. Соотношение лиц мужского и женского пола составило 9:1. Определение уровня D-димера осуществлялось методом иммунотурбидиметрии на аппарате SYSMEX CS2100i, производства Японии, количественное значение которого выражалось в фибрин-эквивалентных единицах (FEU) в мкг/л (в норме D-димер ПВК <500 мкг/л). Все больные были оперированы из срединного лапаротомного доступа. Характеристика выполненных сосудистых реконструкций представлена в табл. 1.

Статистический анализ полученных данных выполнен в программе MedCalc Ver. 20.010 (Бельгия). Для проверки статистических гипотез о виде распределения был применен критерий Шапиро — Уилка. При нормальном распределении коли-

Таблица 1

Вид сосудистых реконструкций (N=89)

Table 1

Type of vascular reconstructions (N=89)

| Вид реконструкции              | Число больных, (%) |
|--------------------------------|--------------------|
| Линейное протезирование        | 4 (4,4 %)          |
| Бифуркационное протезирование: |                    |
| аортоподвздошное               | 22 (24,7 %)        |
| аортобедренное                 | 20 (22,4 %)        |
| аортоподвздошнобедренное       | 2 (2,2 %)          |
| Аортобедренное шунтирование:   |                    |
| линейное                       | 28 (31,4 %)        |
| бифуркационное                 | 13 (14,6 %)        |

Таблица 2

Характеристика аневризматического поражения АПС и артерий нижних конечностей в 1-й группе больных (N=48)

Table 2

Characteristics of aneurysmal lesions of the AIS and arteries of the lower extremities in the 1st group of patients (N=48)

| Артерия                                   | Число больных, n ( % )     |
|-------------------------------------------|----------------------------|
| Аорта                                     | 46 (95,8 %)                |
| ОПА:<br>одностороннее<br>двустороннее     | 10 (20,8 %)<br>19 (39,5 %) |
| ВПА:<br>одностороннее<br>двустороннее     | 6 (12,5 %)<br>1 (2,0 %)    |
| ОБА:<br>одностороннее<br>двустороннее     | 3 (6,2 %)<br>1 (2,0 %)     |
| ПБА/ПКА:<br>одностороннее<br>двустороннее | 3 (6,2 %)<br>—             |

Примечание: ОПА — общая подвздошная артерия; НПА — наружная подвздошная артерия; ВПА — внутренняя подвздошная артерия; ОБА — общая бедренная артерия; ГАБ — глубокая артерия бедра; ПБА — поверхностная бедренная артерия; ПКА — подколенная артерия.

Численные величины представлены как среднее и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ), при отсутствии нормального распределения — в виде медианы и интерквартильного размаха. Данные из совокупностей с нормальным распределением сравнивались с помощью t-критерия. Стьюдента для независимых выборок. Сравнение количественных данных из совокупностей с распределением, отличным от нормального, проводилось с использованием критерия Манна — Уитни. Для сравнения 2 и более относительных показателей, характеризующих частоту определенного признака, использован точный критерий Фишера (двусторонний). Для оценки предсказательной способности положительного и отрицательного результатов использованы таблицы сопряженности и метод построения ROC-кривой с последующим определением площади под ней (AUC — area under the curve) и определением порогового значения показателя, соответствующего максимальному значению индекса Юдена. Уровень статистической значимости различий принят при  $p < 0,05$ . Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В связи с существенными различиями как в патогенезе указанного поражения АПС, влияющими на исходное состояние показателей системы гемостаза и фибринолиза, так и в тактике и результатах хирургического лечения, все больные по признаку наличия аневризмы были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 48 больных, имевших аневризматическое поражение АПС, а во 2-ю — 41 пациент с окклюзионно-стенотическим поражением.

Клиническая картина у больных 1-й группы в 10 (21 %) случаях была представлена болью в жи-

воте или поясничной области, 16 (33 %) пациентов отмечали пульсирующее образование в брюшной полости, у 27 (56 %) пациентов имело место бессимптомное течение. Кроме того, у 10 (21 %) больных 1-й группы имелись явления хронической ишемии нижних конечностей IIб или III стадии (по Фонтейну — Покровскому). У больных 2-й группы клиническая картина была представлена явлениями хронической ишемии нижних конечностей IIб стадии у 32 (78 %), III — IV стадии у 9 (22 %) больных.

Характеристика аневризматического поражения АПС и артерий нижних конечностей у больных из 1-й группы приведена в табл. 2.

Окклюзионно-стенотическое поражение подвздошных артерий и артерий нижних конечностей имело место в обеих группах больных, данные приведены в табл. 3.

Таким образом, во 2-й группе больных статистически значимо чаще наблюдалось окклюзионно-стенотическое поражение подвздошных артерий и артерий нижних конечностей.

Данные о сопутствующей патологии в группах больных представлены в табл. 4.

Из данных табл. 4 следует, что большинство оперированных больных имели отягощенный соматический статус. По характеру сопутствующей патологии статистически значимое различие выявлено в частоте реваскуляризации миокарда в анамнезе, которое преобладало у пациентов 1-й группы, по остальным показателям статистически значимой разницы между группами отмечено не было.

Ранние послеоперационные осложнения развились у 6 (13 %) и 7 (17 %) больных 1-й и 2-й групп соответственно, летальных исходов не было. Структура осложнений приведена в табл. 5.

Данные о предоперационном уровне D-димера ПВК и интраоперационном уровне D-димера АК в выделенных группах больных в зависимости от на-

Таблица 3

**Характеристика окклюзионно-стенотического поражения подвздошных артерий и артерий нижних конечностей в исследуемых группах больных (N=89)**

Table 3

**Characteristics of occlusive stenotic lesions of the iliac arteries and arteries of the lower extremities in the studied groups of patients (N=89)**

| Артерия                                          | Группа больных, n ( % )   |                            | p              |
|--------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------|
|                                                  | 1-я (n = 48)              | 2-я (n = 41)               |                |
| ОПА:<br>одностороннее<br>двустороннее            | 5 (10,4 %)<br>6 (12,5 %)  | 23 (56,0 %)<br>10 (24,3 %) | 0,001<br>0,14  |
| НПА:<br>одностороннее<br>двустороннее            | 5 (10,4 %)<br>5 (10,4 %)  | 20 (48,7 %)<br>19 (46,3 %) | 0,001<br>0,001 |
| ВПА:<br>одностороннее<br>двустороннее            | 10 (20,8 %)<br>3 (6,2 %)  | 12 (29,2 %)<br>14 (34,1 %) | 0,35<br>0,001  |
| ОБА:<br>одностороннее<br>двустороннее            | 3 (6,2 %)<br>1 (2,0 %)    | 15 (36,5 %)<br>7 (17,0 %)  | 0,001<br>0,01  |
| ГАБ:<br>одностороннее<br>двустороннее            | 6 (12,5 %)<br>0           | 10 (24,3 %)<br>4 (9,7 %)   | 0,14<br>0,02   |
| ПБА:<br>одностороннее<br>двустороннее            | 4 (8,3 %)<br>7 (14,5 %)   | 11 (26,8 %)<br>17 (41,4 %) | 0,02<br>0,005  |
| ПКА:<br>одностороннее<br>двустороннее            | 2 (4,1 %)<br>1 (2,0 %)    | 10 (24,3 %)<br>1 (2,4 %)   | 0,006<br>0,91  |
| Артерии голени:<br>одностороннее<br>двустороннее | 8 (16,6 %)<br>10 (20,8 %) | 8 (19,5 %)<br>21 (51,2 %)  | 0,72<br>0,003  |

личия или отсутствия ранних послеоперационных осложнений приведены на рис. 1 и 2 соответственно.

Установлены статистически значимые различия предоперационного уровня D-димера ПВК между группами больных в зависимости от наличия или отсутствия ранних послеоперационных осложнений. В 1-й группе медиана исходного уровня D-димера ПВК при гладком течении послеоперационного периода составила 2035 мкг/л, а у больных с осложненным течением раннего послеоперационного периода — 3770 мкг/л ( $p=0,04$ ). У больных 2-й группы — 635 мкг/л и 1231,5 мкг/л ( $p=0,02$ ) соответственно.

В 1-й группе медиана интраоперационного уровня D-димера АК у больных с гладким течением послеоперационного периода составила 2142 мкг/л, а у больных с осложненным течением — 6024 мкг/л ( $p=0,046$ ). Установлены статистически значимые различия интраоперационного уровня D-димера АК у больных 2-й группы, медиана уровня которого при неосложненном течении составила 1227 мкг/л, а у больных с ранними осложнениями — 6941 мкг/л соответственно ( $p=0,0036$ ). У больных обеих групп интраоперационный уровень D-димера АК был статистически значимо выше, чем предоперационный уровень D-димера ПВК.

Для оценки возможности прогнозирования развития ранних послеоперационных осложнений у больных с поражением АПС в зависимости от предоперационного уровня D-димера ПВК и ин-

траоперационного уровня D-димера АК построены ROC-кривые, которые представлены на рис. 3 и 4 соответственно.

В результате ROC-анализа установлена возможность использования предоперационного уровня D-димера ПВК и АК для прогнозирования ранних послеоперационных осложнений и определены его пороговые значения в выделенных группах больных, при превышении которых определяются максимальные уровни чувствительности и специфичности данного признака в отношении их развития (табл. 6).

Приведенные данные свидетельствуют, что интраоперационный уровень D-димера АК обладает большей прогностической способностью в отношении развития ранних послеоперационных осложнений, чем предоперационный уровень D-димера ПВК. Кроме того, предсказательная способность D-димера выше у больных с окклюзионно-стенотическим, чем с аневризматическим поражением АПС.

На основании полученных при ROC-анализе данных о пороговых значениях интраоперационного уровня D-димера АК проанализированы результаты лечения больных в обеих группах. Среди 29 (60 %) больных 1-й группы с интраоперационным уровнем D-димера АК менее или равным 4384 мкг/л осложненное течение раннего послеоперационного периода наблюдалось в 1 (4 %) случаях. Среди 19 (40 %) больных с уровнем D-димера АК выше

Таблица 4

## Сопутствующая патология и анамнестические данные в исследуемых группах пациентов (N=89)

Table 4

## Concomitant pathology and anamnestic data in the studied groups of patients (N=89)

| Патология                                   | Группа больных, n (%) |              | p     |
|---------------------------------------------|-----------------------|--------------|-------|
|                                             | 1-я (n = 48)          | 2-я (n = 41) |       |
| АГ 2 – 3 ст.                                | 46 (98,5 %)           | 38 (92,6 %)  | 0,52  |
| ИБС                                         | 42 (87,5 %)           | 33 (80,4 %)  | 0,36  |
| Стенокардия напряжения II – III ФК          | 8 (16,6 %)            | 11 (26,8 %)  | 0,24  |
| Фибрилляция предсердий                      | 6 (12,5 %)            | 5 (12,1 %)   | 0,96  |
| ИМ в анамнезе                               | 10 (20,4 %)           | 9 (21,9 %)   | 0,89  |
| Повторные ИМ в анамнезе                     | 1 (2,0 %)             | 1 (2,4 %)    | 0,91  |
| Реваскуляризация миокарда в анамнезе        | 23 (47,9 %)           | 8 (19,5 %)   | 0,006 |
| ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения      | 13 (27,0 %)           | 13 (31,7 %)  | 0,63  |
| ХБП 2 – 5 ст.                               | 12 (25,0 %)           | 5 (12,1 %)   | 0,12  |
| ИБГМ                                        | 21 (43,7 %)           | 28 (68,2 %)  | 0,02  |
| ОНМК/ТИА в анамнезе                         | 8 (16,6 %)            | 5 (12,1 %)   | 0,55  |
| Реваскуляризация головного мозга в анамнезе | 7 (14,5 %)            | 4 (9,7 %)    | 0,49  |
| ВРВ нижних конечностей                      | 3 (6,2 %)             | 5 (12,1 %)   | 0,32  |
| ТЭЛА в анамнезе                             | —                     | —            | —     |
| Тромбозы глубоких вен в анамнезе            | 1 (2,0 %)             | 1 (2,4 %)    | 0,91  |
| СД                                          | 6 (12,5 %)            | 7 (17,0 %)   | 0,54  |
| Онкопатология в анамнезе:                   | 5 (10,4 %)            | 2 (4,8 %)    | 0,33  |
| почка                                       | 1 (2,0 %)             | —            | —     |
| молочная железа                             | 1 (2,0 %)             | —            | —     |
| легкое                                      | 2 (4,1 %)             | 1 (2,4 %)    | 0,65  |
| желудок                                     | —                     | 1 (2,4 %)    | —     |
| толстая кишка                               | 1 (2,0 %)             | —            | —     |

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ХБП — хроническая болезнь почек; ИБГМ — ишемическая болезнь головного мозга; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ВРВ — варикозное расширение вен; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; СД — сахарный диабет.

Таблица 5

## Структура ранних послеоперационных осложнений (N=89)

Table 5

## The structure of early postoperative complications (N=89)

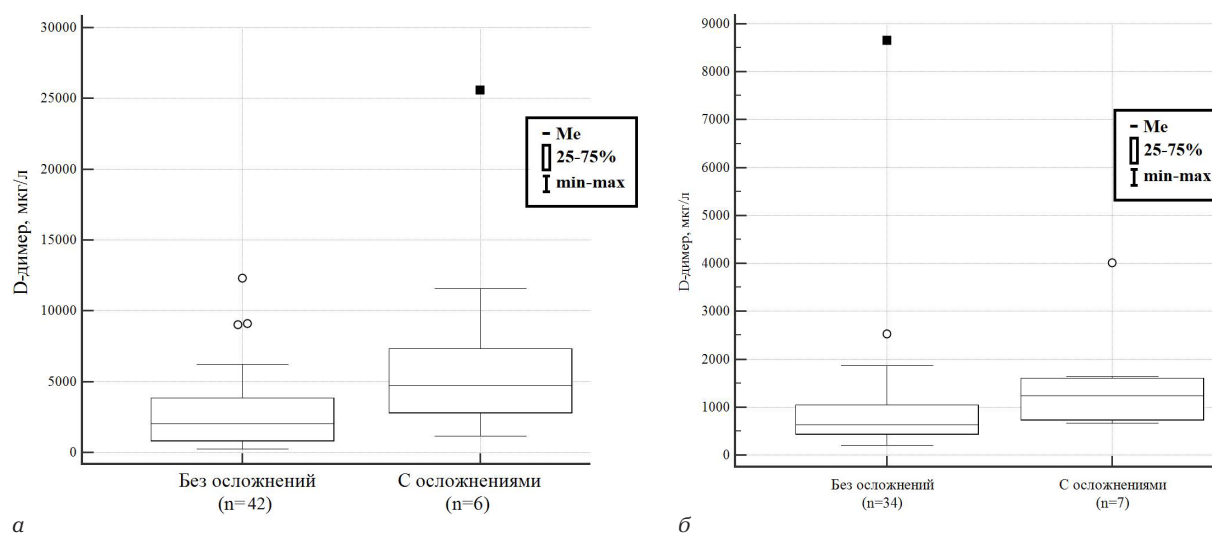
| Осложнение                                       | Группа больных, n |              |
|--------------------------------------------------|-------------------|--------------|
|                                                  | 1-я (n = 48)      | 2-я (n = 41) |
| Тромбоз протеза                                  | 3                 | 4            |
| Острое нарушение мезентериального кровообращения | —                 | 1            |
| Острая кишечная непроходимость (динамическая)    | 2                 | —            |
| Острое нарушение мозгового кровообращения        | —                 | 2            |
| Тромбоз/эмболия артерий нижних конечностей       | 1                 | 2            |

4384 мкг/л осложнения развились статистически значимо чаще — в 5 (26 %) наблюдениях ( $p=0,019$ ).

Во 2-й группе у 30 (73 %) больных с интраоперационным уровнем D-димера АК менее или равным 2056 мкг/л осложненное течение послеоперационного периода отмечено в 1 (3 %) случае.

Среди 11 (27 %) пациентов той же группы с уровнем D-димера АК выше 2056 мкг/л осложнения развились в 6 (55 %) наблюдениях ( $p=0,001$ ).

Аневризматическое и окклюзионно-стенотическое поражение АПС представляют одну из наиболее актуальных проблем в современной сердечно-сосуд-

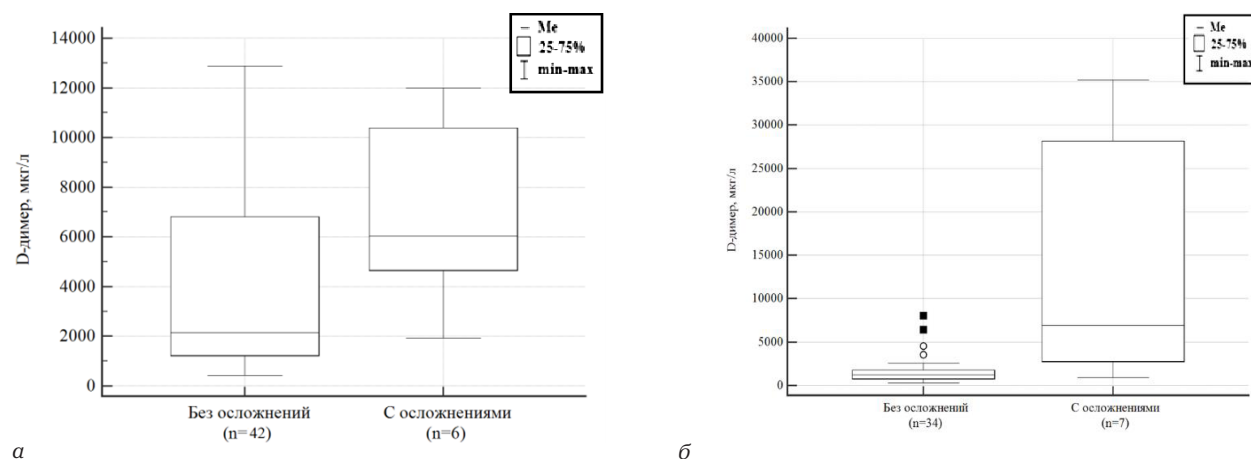


а

б

Рис. 1. Исходный уровень D-димера ПВК в 1-й (а) и 2-й (б) группах больных в зависимости от развития ранних послеоперационных осложнений (N = 89)

Fig. 1. The initial D-dimer level of PVBK in the 1st (a) and the 2nd (б) groups of patients depending on the development of early postoperative complications (N = 89)



а

б

Рис. 2. Интраоперационный уровень D-димера АК в 1-й (а) и 2-й (б) группах больных в зависимости от развития ранних п/о осложнений (N = 89)

Fig. 2. Intraoperative D-dimer level of AK in the 1<sup>st</sup> (a) and the 2<sup>nd</sup> (б) groups of patients depending on the development of early postoperative complications (N = 89)

дистой хирургии. Несмотря на большое количество выполняемых реконструктивных вмешательств на АПС, даже при плановых операциях сохраняется высокий показатель летальности, обусловленный большим числом послеоперационных осложнений, в том числе тромбгеморрагических [3, 4]. Так, например, частота ранних тромбозов после реконструкции при поражении АПС составляет, по данным литературы, до 10 % [5, 6]. Подобные осложнения приводят к необходимости проведения повторных вмешательств и значительно ухудшают прогноз лечения.

Проблема раннего прогнозирования и профилактики послеоперационных осложнений в настоящее время не решена ввиду отсутствия надежной объективной системы оценки операционного риска. Раннее выявление факторов риска развития тромботических событий является вероятным путем улучшения результатов хирургического лечения данной категории больных.

В настоящее время не существует объективных критериев, позволяющих прогнозировать развитие ранних артериальных тромботических событий во время операций на АПС. Разработано множество методов оценки общего операционного риска, основанных на интегральной оценке клинико-лабораторных показателей — системы оценки APACHE, SAPS, шкала Parsonnet, шкала POSSUM. Все используемые шкалы имеют общие недостатки: плохая дискриминационная способность исхода для конкретного больного при относительно точном прогнозе вероятности летального исхода для группы больных, что делает их практически непригодными в клинической практике для принятия решения о тактике лечения.

Наряду с этим не прекращаются поиски новых, в том числе лабораторных, маркеров повышенного риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и течения послеоперационного

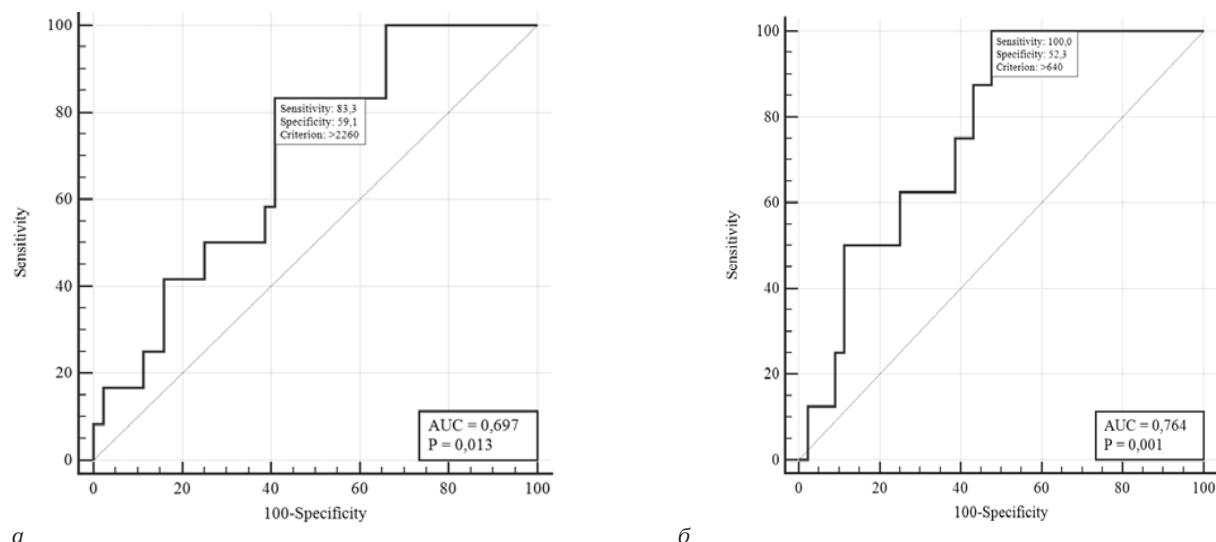


Рис. 3. ROC-кривая прогнозирования ранних послеоперационных осложнений в зависимости от предоперационного уровня D-димера ПВК в 1-й (а) и 2-й (б) группах больных (N = 89)

Fig. 3. ROC-curve for predicting early postoperative complications depending on the preoperative D-dimer level of ПВК in the 1st (a) and the 2nd (б) groups of patients (N = 89)

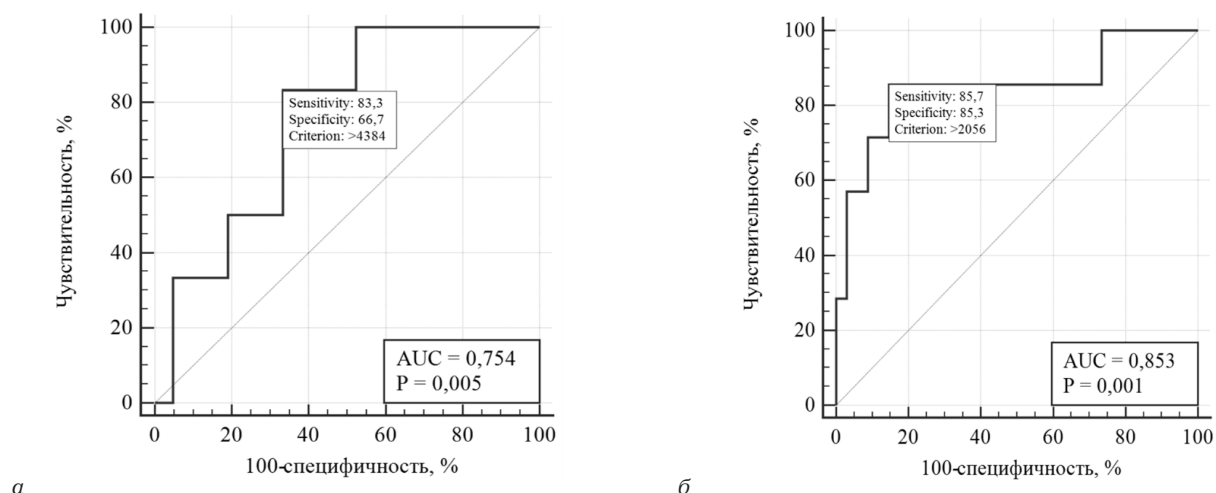


Рис. 4. ROC-кривая прогнозирования осложнений в группах больных в зависимости от интраоперационного уровня D-димера АК в 1-й (а) и 2-й (б) группах больных (N = 89)

Fig. 4. ROC-curve for predicting complications in groups of patients depending on the intraoperative D-dimer level of АК in the 1st (a) and the 2nd (б) groups of patients (N = 89)

периода. В качестве таких маркеров в литературе описаны: фибриноген, фактор Виллебранда, тканевой активатор плазминогена, С-реактивный белок, гомоцистеин и другие [7 – 10]. Однако в настоящее время нет однозначной точки зрения на возможность использования какого-либо из этих показателей в качестве дополнительного фактора риска [11, 12]. D-димер является высокочувствительным лабораторным маркером, получившим широкое применение в диагностике венозных тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии [13 – 15]. Однако многие литературные данные указывают на возможность использования этого показателя не только с диагностической, но и с прогностической целью, в том числе у больных с артериальной патологией.

В ряде исследований отмечено, что уровень D-димера наряду с уровнем С-реактивного белка

были значимо выше у пациентов с неблагоприятными событиями в отдаленном периоде, перенесших острое расслоение аорты или острые сердечные события и в комбинации явились сильными предикторами общей летальности [16]. В других исследованиях показатель D-димера крови был использован в качестве предиктора тяжести атеросклеротического процесса, тромбоза аортокоронарных шунтов и инфаркта миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца [17 – 19]. Кроме того, уровень D-димера коррелирует с частотой сердечно-сосудистых событий у женщин в постменопаузе [19] и тяжестью течения заболевания у больных с атеросклеротическим поражением периферических артерий [20]. Таким образом, литературные данные свидетельствуют, что анализ уровня D-димера крови может быть использован

Таблица 6

## Результаты ROC-анализа в группах больных (N=89)

Table 6

## Results of ROC analysis in groups of patients (N=89)

| Показатель                                | Группа больных |       |              |       |
|-------------------------------------------|----------------|-------|--------------|-------|
|                                           | 1-я (n = 48)   |       | 2-я (n = 41) |       |
|                                           | ПВК            | АК    | ПВК          | АК    |
| Пороговое значение уровня D-димера, мкг/л | >2260          | >4384 | >640         | >2056 |
| Чувствительность, %                       | 83,3           | 83,3  | 100          | 85,7  |
| Специфичность, %                          | 59,1           | 66,7  | 52,3         | 85,3  |
| Площадь под ROC-кривой                    | 0,697          | 0,754 | 0,764        | 0,853 |

для оценки риска развития осложнений у больных атеросклерозом.

Известно, что механизмы атерогенеза, тромбообразования и воспаления тесно взаимосвязаны. Однако исследование показателей системы гемостаза изучается исключительно в образцах ПВК, тогда как атеросклеротический процесс затрагивает только артериальное русло. Исследование процессов коагуляции и фибринолиза в артериальном русле интраоперационно, на наш взгляд, могло бы дать лучшее представление о коагуляционном статусе и тяжести атеросклеротического процесса и помочь в стратификации риска ранних послеоперационных осложнений для улучшения результатов хирургического лечения у пациентов после операций на АПС.

В литературе встречаются единичные статьи, посвященные сравнительному анализу показателей коагуляции в артериальной и венозной крови, а результаты их противоречивы. По данным одного исследования у пациентов с ишемической болезнью сердца не выявлено статистически значимой разницы между показателями коагуляции в артериальной и венозной крови [21]. В другом исследовании авторы показали связь между скоростью потока крови и образованием тромбина, соответственно, пропорционально скорости тока крови увеличивалась концентрация тромбин-антитромбиновых комплексов. Поскольку скорость кровотока в артериальной системе выше, то образование тромбина в ней повышено по сравнению с венозной [21]. На основании этих данных проведено еще одно исследование у пациентов с периферическим поражением артериального русла, показывающее, что средние концентрации тромбин-антитромбиновых комплексов было значительно выше в артериальной, чем в венозной крови, что отражает повышенную продукцию тромбина в артериальном русле. Также авторы пришли к выводу, что концентрация тромбин-антитромбиновых комплексов достоверно коррелирует с тяжестью сосудистого заболевания [21].

Кроме того, D-димер, как и другие продукты деградации фибрина (ПДФ), обладает и собственной

биологической активностью, в частности, оказывая влияние на функцию тромбоцитов и макрофагов, что показано в ряде экспериментальных работ [22]. Было продемонстрировано, что D-димер, присоединяясь к мембране тромбоцитов посредством рецептора гликопротеина VI, приводит к угнетению их функции, выступая таким образом в качестве вторичного антикоагулянта. В другом исследовании установлено проатеросклеротическое влияние D-димера на функцию макрофагов, приводящее к активации синтеза белков, ответственных за межклеточную адгезию, транспорт и метаболизм липидов, факторов роста и пролиферации клеток, а также молекул, связанных с воспалительной реакцией [23].

По современным представлениям одним из основных факторов, способствующих прогрессированию атеросклеротического процесса является процесс воспаления, приводящий к разрыву фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки под действием клеточных инфильтратов, образованных лейкоцитами и макрофагами [24]. Последнее, поглощая накопленные в артериальной стенке липопротеины низкой плотности и превращаясь в пенистые клетки, экспрессируют провоспалительные цитокины и лизосомальные ферменты, способствующие деструкции фиброзной покрышки бляшки, для закрытия дефекта которой включается механизм тромбообразования [25, 26].

Нестабильная атеросклеротическая бляшка, содержащая кристаллы холестерина, при нарушенной целостности ее покрышки посредством тканевого фактора запускает процессы коагуляции и приводит к тромбообразованию как на ее поверхности, так и на кристаллах холестерина, попавших в кровоток, а тромбы, в свою очередь, посредством активации фибринолиза становятся источником продуктов деградации фибрина, в частности D-димера [27]. Риск таких осложнений значительно возрастает при механической интраоперационной травме во время аорто-подвздошных реконструкций.

Таким образом, D-димер является только одним из наиболее надежных маркеров тромбообразо-

вания и фибринолиза, отражая активацию коагуляции, но также маркером тяжести и нестабильности течения атеросклеротического процесса. Учитывая, что процессы атерогенеза, воспаления и коагуляции тесно взаимосвязаны, а D-димер является одним из маркеров тромбообразования и фибринолиза, его уровень в АК, вероятно, позволит точнее судить об агрессивности течения атеросклеротического процесса.

В представленном исследовании нельзя ни в одном случае исключить атеротромбоэмболическую природу ранних осложнений у оперированных больных. Кроме того, при открытых операциях проксимальнее уровня пережатия аорты создаются гемодинамические условия, способствующие развитию атеро- и тромбоэмболии, источником которой являются атероматозные нестабильные бляшки, о наличии которых, косвенно, может свидетельствовать увеличение уровня D-димера АК.

Таким образом, в настоящее время сравнение показателей системы гемостаза в артериальной и венозной крови изучено недостаточно, а все имеющиеся литературные данные противоречивы. Исследование процессов тромбообразования и фибринолиза в артериальном русле интраоперационно, на наш взгляд, могло бы дать лучшее представление о коагуляционном статусе и тяжести атеросклеротического процесса и помочь в стратификации риска ранних послеоперационных осложнений и улучшения результатов хирургического лечения у пациентов после операций на АПС.

**Ограничения.** Проведенное исследование имеет ряд важных ограничений. Исследованная группа пациентов относительно небольшая, а также большинство пациентов имели сопутствующие патологические состояния, которые могли повлиять на уровни изученного маркера.

## ВЫВОДЫ

1. У больных с окклюзионно-стенотическим и аневризматическим поражением АПС интраоперационный уровень D-димера АК статистически значимо выше, чем предоперационный уровень D-димера ПВК.

2. Интраоперационный уровень D-димера АК обладает большей прогностической способностью в отношении развития ранних послеоперационных осложнений, чем предоперационный уровень D-димера ПВК.

3. Интраоперационное определение уровня D-димера АК у больных с окклюзионно-стенотическим поражением обладает большей прогностической способностью в отношении развития ранних послеоперационных осложнений, чем у больных с аневризматическим поражением АПС.

4. У больных с окклюзионно-стенотическим поражением АПС интраоперационный уровень D-димера АК выше 2056 мкг/л позволяет прогно-

зировать развитие ранних послеоперационных осложнений с чувствительностью 85,7 % и специфичностью 85,3 %.

## 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. Покровский А. В., Головюк А. Л. Состояние сосудистой хирургии в Российской Федерации в 2018 году // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2018. – Т. 25, № 2. – С. 25–29.
2. Davies R. S., Abdelhamid M., Wall M. L. et al. Coagulation, fibrinolysis, and platelet activation in patients undergoing open and endovascular repair of abdominal aortic aneurysm // *J. Vasc. Surg.* – 2011. – Vol. 54, № 3. – P. 865–878. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.04.010.
3. Chansah J. N., Murphy J. T. Complications of the major aortic and lower extremity vascular surgery // *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. – 2004. – Vol. 8, № 4. – P. 35–361. DOI: 10.1177/10892532040080040.
4. Gertler J. P., Cambria R. P., Brewster D. C. Coagulation changes during thoracoabdominal aneurysm repair // *J. Vasc. Surg.* – 1996. – Vol. 24, № 6. – P. 936–943. DOI: 10.1016/s0741-5214(96)70039-3.
5. Гуреев А. Д., Труханова И. Г., Прожого М. Г. Биохимическое кровотоечение у пациентов при открытой реконструкции брюшного отдела аорты // *Известия Самарского научного центра РАН*. – 2015. – Т. 17, № 2. – С. 292–297.
6. Hallin A., Bergqvist D., Holmberg L. Literature review of surgical management of abdominal aortic aneurysm // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2001. – Vol. 22, № 3. – P. 197–204. DOI: 10.1053/ejvs.2001.1422.
7. Zafiris J. H. Atherosclerosis, thrombosis, and inflammatory risk factors, from history and the laboratory to real life // *Eur. Heart. J.* – 2005. – Vol. 26, № 4. – P. 317–318. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi087.
8. Yarnell J. W. G., Patterson C. C., Sweetnam P. M. et al. Haemostatic/inflammatory markers predict 10-year risk of IHD at least as well as lipids: the Caerphilly collaborative studies // *Eur. Heart. J.* – 2004. – Vol. 25, № 12. – P. 1049–1056. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.04.011.
9. Ware J. H. The limitations of risk factors as prognostic tools // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355. – P. 2615–2617. DOI: 10.1056/NEJMp068249.
10. Wang T. J., Gona P., Larson M. G. et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355. – P. 2631–2639. DOI: 10.1056/NEJMoa055373.

11. Smulders Y. M., Thijs A., Twisk J. W. New cardiovascular risk determinants do exist and are clinically useful // *Eur. Heart. J.* – 2008. – Vol. 29. – P. 436–440. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm566.

12. Wang T. J. New cardiovascular risk factors exist, but are they clinically useful? // *Eur Heart J.* – 2008. – Vol. 29. – P. 441–444. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm644.

13. Komarov A., Panchenko E., Dobrovolsky A. et al. D-dimer and platelet aggregability are related to thrombotic events in patients with peripheral arterial occlusive disease // *Eur. Heart. J.* – 2002. – Vol. 23. – P. 1309–1316. DOI: 10.1053/euhj.2001.3116.

14. Никитин А. В., Инамов П. В., Фурсов А. Н. и др. Тромбоз легочной артерии и тромбофилии: оптимизация диагностики и лечения // *Клин. мед.* – 2006. – Т. 6. – С. 21–24.

15. Fancher T. L., White R. H., Kravitz R. L. Combined use of rapid D-dimer testing and estimation of clinical probability in the diagnosis of deep vein thrombosis: systematic review // *BMJ.* – 2004. – Vol. 329. – P. 821–824. DOI: 10.1136/bmj.38226.719803.EB.

16. Mori K., Tamune H., Tanaka H., Nakamura M. Admission values of D-dimer and C-reactive protein (CRP) predict the long-term outcomes in acute aortic dissection // *Intern. Med.* – 2016. – Vol. 55. – P. 1837–1843. DOI: 10.2169/internalmedicine.55.6404.

17. Parolari A., Cavallotti L., Andreini D. et al. Coronary Bypass Grafting: Factors Related to Late Events and Graft Patency (CAGE) study investigators. D-dimer is associated with arterial and venous coronary artery bypass graft occlusion // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2018. – Vol. 155, № 1. – P. 200–207.e3. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2017.04.043.

18. Gong P., Yang S. H., Li S. et al. Plasma D-dimer as a useful marker predicts severity of atherosclerotic lesion and short-term outcome in patients with coronary artery disease // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2016. – Vol. 22. – P. 633–640. DOI: 10.1177/1076029616634885.

19. Itakura H., Sobel B. E., Boothroyd D. et al. Atherosclerotic Disease, Vascular Function and Genetic Epidemiology Advance (ADVANCE) Study. Do plasma biomarkers of coagulation and fibrinolysis differ between patients who have experienced an acute myocardial infarction versus stable exertional angina? // *Am. Heart. J.* – 2007. – Vol. 154. – P. 1059–1064.

20. Soomro A. Y., Guerchicoff A., Nichols D. J. et al. The current role and future prospects of D-dimer biomarker // *Eur. Heart. J. Cardiovasc. Pharmacother.* – 2016. – Vol. 2. – P. 175–184. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvv039.

21. Naimi S., Goldstein R., Proger S. Studies of coagulation and fibrinolysis of the arterial and venous blood in normal subjects and patients with atherosclerosis // *Circulation.* – 1963. – Vol. 27. – P. 904–918.

22. Onselaer M. B., Hardy A. T., Wilson C. et al. Fibrin and D-dimer bind to monomeric GPVI // *Blood Adv.* – 2017. – Vol. 1, № 19. – P. 1495–1504. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017007732.

23. Zhou D., Yang P. Y., Zhou B., Rui Y. C. Fibrin D-dimer fragments enhance inflammatory responses in macrophages: role in advancing atherosclerosis // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology.* – 2007. – Vol. 34. – P. 185–190. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2007.04570x.

24. Пугаревский П. В., Мальцева С. В., Восканьянц А. Н. и др. Морфометрическое исследование Th1- и Th2-клеток в сосудистой стенке при атерогенезе у человека // *Цитокины и воспаление.* – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 13–16.

25. Martinez F. O., Sica A., Mantovani A., Locati M. Macrophage activation and polarization // *Frontiers in Bioscience:*

A Journal and Virtual Library. – 2008. – Vol. 13. – P. 453–461. PMID: 17981560.

26. Nidorf S. M., Fiolet A., Sbela G. S. et al. Viewing atherosclerosis through a crystal lens: how the evolving structure of cholesterol crystals in atherosclerotic plaque alters its stability // *J. Clin. Lipid.* – 2020. – Vol. 14. – P. 619–630. DOI: 10.1016/j.jacl.2020.07.003.

27. Hubbuck A. Multicentre evaluation of Tina-quant U D-dimer, a latex based reagent for BM/Hitachi system // *Klin. Lab.* – 1995. – Vol. 41. – P. 383–386.

## REFERENCES

1. Pokrovskij A. V., Golovjuk A. L. The state of vascular surgery in the Russian Federation in 2018 // *Angiologija i sosudistaja hirurgija.* 2018;25(2):25–29. (In Russ.).

2. Davies R. S., Abdelhamid M., Wall M. L. et al. Coagulation, fibrinolysis, and platelet activation in patients undergoing open and endovascular repair of abdominal aortic aneurysm // *J. Vasc. Surg.* 2011;54(3):865–878. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.04.010. PMID: 21684711.

3. Chansah J. N., Murphy J. T. Complications of the major aortic and lower extremity vascular surgery // *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* 2004;8(4):35–361. DOI: 10.1177/10892532040080040.

4. Gertler J. P., Cambria R. P., Brewster D. C. Coagulation changes during thoracoabdominal aneurysm repair // *J. Vasc. Surg.* 1996;24(6):936–943. DOI: 10.1016/s0741-5214(96)70039-3.

5. Gureev A. D., Trukhanova I. G., Prozhoga M. G. Biochemical bleeding in patients with open reconstruction of the abdominal aorta // *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra RAN.* 2015;17(2):2. (In Russ.).

6. Hallin A., Bergqvist D., Holmberg L. Literature review of surgical management of abdominal aortic aneurysm // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2001;22(3):197–204. DOI: 10.1053/ejvs.2001.1422. PMID: 11506510.

7. Zafiris J. H. Atherosclerosis, thrombosis, and inflammatory risk factors, from history and the laboratory to real life // *Eur. Heart. J.* 2005;26(4):317–318. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi087.

8. Yarnell J. W. G., Patterson C. C., Sweetnam P. M. et al. Haemostatic/inflammatory markers predict 10-year risk of IHD at least as well as lipids: the Caerphilly collaborative studies // *Eur. Heart. J.* 2004;25(12):1049–1056. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.04.011.

9. Ware J. H. The limitations of risk factors as prognostic tools // *N. Engl. J. Med.* 2006;355:2615–2617. DOI: 10.1056/NEJMp068249.

10. Wang T. J., Gona P., Larson M. G. et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death // *N. Engl. J. Med.* 2006;355:2631–2639. DOI: 10.1056/NEJMoa055373.

11. Smulders Y. M., Thijs A., Twisk J. W. New cardiovascular risk determinants do exist and are clinically useful // *Eur. Heart. J.* 2008;29:436–440. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm566.

12. Wang T. J. New cardiovascular risk factors exist, but are they clinically useful? // *Eur Heart J.* 2008;29:441–444. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm644.

13. Komarov A., Panchenko E., Dobrovolsky A. et al. D-dimer and platelet aggregability are related to thrombotic events in patients with peripheral arterial occlusive disease // *Eur. Heart. J.* 2002;23:1309–1316. DOI: 10.1053/euhj.2001.3116.

14. Nikitin A. V., Ipatov P. V., Fursov A. N. et al. Pulmonary embolism and thrombophilia: optimization of diagnosis and treatment // *Klin. med.* 2006;6:21–24. (In Russ.).

15. Fancher T. L., White R. H., Kravitz R. L. Combined use of rapid D-dimer testing and estimation of clinical probability

in the diagnosis of deep vein thrombosis: systematic review // *BMJ*. 2004;329:821–824. DOI: 10.1136/bmj.38226.719803.EB. PMID: PMC521568.

16. Mori K., Tamune H., Tanaka H., Nakamura M. Admission values of D-dimer and C-reactive protein (CRP) predict the long-term outcomes in acute aortic dissection // *Intern. Med.* 2016;55:1837–1843. DOI: 10.2169/internalmedicine.55.6404.

17. Parolari A., Cavallotti L., Andreini D. et al. Coronary Bypass Grafting: Factors Related to Late Events and Graft Patency (CAGE) study investigators. D-dimer is associated with arterial and venous coronary artery bypass graft occlusion // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2018;155(1):200–207. e3. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2017.04.043.

18. Gong P., Yang S. H., Li S. et al. Plasma D-dimer as a useful marker predicts severity of atherosclerotic lesion and short-term outcome in patients with coronary artery disease // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2016;22:633–640. DOI: 10.1177/1076029616634885.

19. Itakura H., Sobel B. E., Boothroyd D. et al. Atherosclerotic Disease, Vascular Function and Genetic Epidemiology Advance (ADVANCE) Study. Do plasma biomarkers of coagulation and fibrinolysis differ between patients who have experienced an acute myocardial infarction versus stable exertional angina? // *Am. Heart. J.* 2007;154:1059–1064.

20. Soomro A. Y., Guerchicoff A., Nichols D. J. et al. The current role and future prospects of D-dimer biomarker // *Eur. Heart. J. Cardiovasc. Pharmacother.* 2016;2:175–184. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvv039.

21. Naimi S., Goldstein R., Proger S. Studies of coagulation and fibrinolysis of the arterial and venous blood in normal subjects and patients with atherosclerosis // *Circulation*. 1963;27:904–918.

22. Onselaer M. B., Hardy A. T., Wilson C. et al. Fibrin and D-dimer bind to monomeric GPVI // *Blood Adv.* 2017;1(19):1495–1504. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017007732.PMID: 29296791; PMID: PMC5728468.

23. Zhou D., Yang P. Y., Zhou B., Rui Y. C. Fibrin D-dimer fragments enhance inflammatory responses in macrophages: role in advancing atherosclerosis // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2007;34:185–190. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2007.04570x.

24. Pigarevsky P. V., Maltseva S. V., Voskanyants A. N. et al. Morphometric investigation of Th1 and Th2 cells in the vessel wall in human atherogenesis // *Cytokines and Inflammation*. 2010;9(1):13–16. (In Russ.).

25. Martinez F. O., Sica A., Mantovani A., Locati M. Macrophage activation and polarization // *Frontiers in Bioscience: A Journal and Virtual Library*. 2008;13:453–461. PMID: 17981560.

26. Nidorf S. M., Fiolet A., Sbela G. S. et al. Viewing atherosclerosis through a crystal lens: how the evolving structure of cholesterol crystals in atherosclerotic plaque alters its stability // *J. Clin. Lipid.* 2020;14:619–630. DOI: 10.1016/j.jacl.2020.07.003.

27. Hubbuch A. Multicentre evaluation of Tina-quant U D-dimer, a latex based reagent for BM/Hitachi system // *Klin. Lab.* 1995;41:383–386.

## Информация об авторах

**Зайцева Юлия Александровна**, сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5398-3416; **Бедров Александр Ярославович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии госпитальной с клиникой, заведующий отделением сосудистой хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8382-1127; **Моисеев Алексей Андреевич**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургии госпитальной с клиникой, сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9923-4688; **Кадинская Маргарита Ивановна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Ковальчук Юрий Павлович**, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача клиники по лабораторной диагностике, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-4287-629X; **Рыбаков Геннадий Викторович**, зав. учебной частью кафедры хирургии госпитальной с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Веремийчук Виктория Юрьевна**, студент, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Хубулава Геннадий Григорьевич**, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой хирургии факультетской с курсами лапароскопической и сердечно-сосудистой хирургии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9242-9941.

## Information about authors

**Zaitseva Yuliia A.**, Cardiovascular Surgeon of the Department of Vascular Surgery of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-5398-3416; **Bedrov Aleksandr Ia.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Surgery with Clinic, Head of the Department of Vascular Surgery of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8382-1127; **Moiseev Aleksei A.**, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Hospital Surgery with Clinic, Cardiovascular Surgeon of the Department of Vascular Surgery of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9923-4688; **Kadinskaia Margarita I.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Kovalchuk Iurii P.**, Cand. of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician of the Clinic for Laboratory Diagnostics, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-4287-629X; **Rybakov Gennadii V.**, Head of the Educational Part of the Department of Hospital Surgery with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Veremichuk Victoriia Iu.**, Student, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Khubulava Gennadii G.**, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Faculty Surgery with Courses of Laparoscopic and Cardiovascular Surgery with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9242-9941.



## Оригинальные работы / Original papers

© Коллектив авторов, 2023  
УДК 618.14-002.5-009.7 : 616.8  
DOI: 10.24884/1607-4181-2022-30-3-69-75

Е. Р. Исаева<sup>1\*</sup>, Е. Н. Вандеева<sup>2</sup>, Ф. В. Пахомова<sup>1</sup>, А. В. Воротникова<sup>2</sup>, А. А. Книжникова<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 государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская поликлиника № 74», Женская консультация № 43, г. Кронштадт, Россия

## ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ АСПЕКТ БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

Поступила в редакцию 15.08.2023 г.; принята к печати 06.12.2023 г.

### Резюме

**Введение.** Эндометриоз представляет собой мультифакторное гинекологическое заболевание, характеризующееся доброкачественным разрастанием клеток эндометрия вне полости матки. На современном этапе исследования эндометриоза этиология и патогенез его развития изучены недостаточно. Все больше внимания уделяется эмоциональным и личностным особенностям пациенток, а само заболевание постепенно переходит в разряд психосоматических расстройств.

**Цель.** Выявить особенности восприятия болевого синдрома, а также эмоциональные, личностные особенности и уровень адаптации женщин с эндометриозом.

**Методы и материалы.** В исследовании приняли участие 76 респондентов: 46 женщин с эндометриозом и 30 женщин без гинекологической патологии (условно). Использовались психодиагностические опросные методики, направленные на изучение особенностей восприятия болевого синдрома, эмоциональной сферы, уровня адаптации, личностных особенностей и полоролевой идентичности.

**Результаты.** В личностном профиле женщин с эндометриозом преобладают такие черты, как: тревожность, депрессивность, трудности контроля за происходящими жизненными событиями, снижение уровня социально-психологической адаптации и удовлетворенности качеством жизни, склонность к уходу от действительности в сравнении с личностным профилем условно здоровых женщин. Установлено, что более высокая оценка выраженности болевого синдрома при эндометриозе взаимосвязана с такими типами межличностного взаимодействия, как «зависимый-послушный» и «сотрудничающий-конвенциональный».

**Выводы.** Лечение и реабилитация пациенток с эндометриозом требует учета их психологических особенностей, а также мультидисциплинарного подхода с привлечением специалистов различных профилей, в том числе психологов/психотерапевтов.

**Ключевые слова:** эндометриоз, адаптация, болевой синдром, личностные особенности, качество жизни

**Для цитирования:** Исаева Е. Р., Вандеева Е. Н., Пахомова Ф. В., Воротникова А. В., Книжникова А. А. Психологический аспект болевого синдрома при эндометриозе. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2023; 30(3):69 – 75. DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-3-69-75.

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

Elena R. Isaeva<sup>1\*</sup>, Ekaterina N. Vandeeva<sup>2</sup>, Fetisa V. Pakhomova<sup>1</sup>, Alina V. Vorotnikova<sup>2</sup>, Anastasia A. Knizhnikova<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> City Polyclinic № 74, Women's Care Clinic № 43, Kronstadt, Russia

## PSYCHOLOGICAL ASPECT OF PAIN SYNDROME IN ENDOMETRIOSIS

Received 15.08.2023; accepted 06.12.2023

### Summary

**Relevance.** Endometriosis is a multifactorial gynecological disease characterized by a benign proliferation of endometrial cells outside the uterine cavity. At the present stage of the study of endometriosis, the etiology and pathogenesis of its development have not been studied enough. More and more attention is paid to the emotional and personal characteristics of patients, and the disease itself is gradually moving into the category of psychosomatic disorders.

The **objective** was to identify the features of the perception of pain syndrome, as well as emotional, personal characteristics and the level of adaptation of women with endometriosis.

**Methods and materials.** The study involved 76 respondents: 46 women with endometriosis and 30 women without gynecological pathology (conditionally). We used psychodiagnostic questionnaire methods aimed at studying the perception of pain syndrome, emotional sphere, level of adaptation, personal characteristics and gender identity.

**Results.** The personal profile of women with endometriosis is dominated by such traits as: anxiety, depression, difficulties in controlling life events, a decrease in the level of socio-psychological adaptation and satisfaction with the quality of life, a tendency to escape from reality in comparison with the personal profile of conditionally healthy women. It has been established that a higher assessment of the severity of pain syndrome in endometriosis is interconnected with such types of interpersonal interaction as «dependent-obedient» and «cooperating-conventional».

**Conclusions.** The treatment and rehabilitation of patients with endometriosis requires taking into account their psychological characteristics, as well as a multidisciplinary approach involving specialists of various profiles, including psychologists/psychotherapists.

**Keywords:** endometriosis, adaptation, pain syndrome, personality traits, quality of life

**For citation:** Isaeva E. R., Vandeeva E. N., Pakhomova F. V., Vorotnikova A. V., Knizhnikova A. A. Psychological aspect of pain syndrome in endometriosis. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2023;30(3):69–75. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-3-69-75.

\* **Corresponding author:** Elena R. Isaeva, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: isajeva@yandex.ru.

## ВВЕДЕНИЕ

Эндометриоз представляет собой сложное, многофакторное заболевание женской репродуктивной системы, которое характеризуется разрастанием клеток эндометрия вне полости матки. По данным Европейского общества по репродукции человека и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology) распространенность эндометриоза среди женщин во всем мире на 2022 г. варьируется от 2 % до 10 %, а в отдельных популяциях среди пациенток с бесплодием достигает 50 % [1]. Отмечается, что манифестация данного заболевания в 21 % случаев наступает в возрасте до 15 лет, а в 17 % случаев в возрасте от 15 до 19 лет. Однако непосредственная постановка диагноза происходит лишь после 7–8 лет с момента появления первых жалоб [2]. В России по данным Федеральной службы государственной статистики (Росстат) заболеваемость эндометриозом за последние 15 лет увеличилась почти в 2 раза [3].

На сегодняшний день этиология и патогенез развития эндометриоза изучены недостаточно [4], а отдельные теории возникновения и развития данного заболевания не в силах удовлетворить запросы современной клинической практики. Все чаще поднимается вопрос о взаимосвязи симптомов и проявлений эндометриоза с психологическими особенностями пациенток. Отдельные публикации в попытке обозначить важность изучения психологического компонента определяют эндометриоз как «болезнь адаптации», «болезнь деловых и активных женщин» [5]. Таким образом, недостаточная изученность данного заболевания, высокий процент распространенности среди женского населения, трудности на этапе ранней диагностики и выраженное влияние эндометриоза на репродуктивное здоровье пациенток определяют необходимость изучения всех факторов, взаимосвязанных с ним, в том числе и психологических.

Ряд научных исследований показал наличие у женщин, испытывающих тазовые боли при эндо-

метриозе, следующих индивидуально-психологических особенностей: повышенный уровень тревоги, склонность к переживанию депрессивных состояний, ипохондричность, сенситивность, эмоциональная лабильность [6–10]. Перечисленные аспекты, с одной стороны, могут являться последствиями жизни с хроническим болевым синдромом, а с другой, относится к компонентам этиопатогенеза эндометриоза. На этот факт указывают следующие отличительные личностные особенности пациенток, которые, безусловно, формируются с самого раннего детства: тенденция к созданию симбиотических отношений с окружающими, зависимый тип поведения, сверхконформность, трудности в отстаивании личных границ [6]. Также у женщин с эндометриозом в сравнении со здоровыми отмечается наличие в семейном анамнезе большего числа травматичных ситуаций и различного рода сексуальных дисфункций на момент обращения за медицинской помощью [6–10].

Хроническая тазовая боль является одной из основных жалоб пациенток с эндометриозом. Она заметно ухудшает качество жизни женщин, оказывает сильное влияние на работоспособность и ограничивает возможности оптимального функционирования в повседневной жизни. Важно отметить тесную связь любого хронического болевого синдрома с возникновением психологических и психических нарушений. Так, постоянное поступление болевых импульсов в кору головного мозга приводит к ее чрезмерному возбуждению, повышению лабильности во взаимоотношениях с подкорковыми структурами и, как следствие, к возникновению невротических состояний у пациенток [11].

Таким образом, психологические исследования женщин с эндометриозом позволят расширить знания как об этиопатогенезе заболевания, так и разработать конкретные психологические рекомендации по работе с данной группой пациенток с целью улучшения качества их жизни.

**Целью** исследования стало выявление особенностей восприятия болевого синдрома, а также

эмоциональных, личностных особенностей и уровня адаптации женщин с эндометриозом.

## МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

В исследовании приняли участие 76 респондентов: 46 женщин с эндометриозом (основная группа) и 30 условно здоровых женщин (группа сравнения).

*Критерии включения в основную группу:*

– наличие диагноза «Эндометриоз» (N80.0 – N80.9);

– возраст от 20 до 50 лет;

– наличие тазовых болей.

*Критерии исключения из основной группы:*

– возраст младше 20 лет и старше 50 лет;

– отсутствие тазовых болей;

– наличие психических расстройств.

В основную группу вошли 46 женщин с диагнозом «Эндометриоз» (N80.0 – N80.9). Возраст респондентов варьировался от 21 до 47 лет (средний возраст выборки  $30 \pm 7$  лет). Набор группы осуществлялся среди пациенток СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 74», Женская консультация № 43, г. Кронштадт, а также посредством опроса женщин в сети интернет. Диагноз «Эндометриоз» у респонденток был установлен морфологически на основании клинико-инструментальных методов исследования.

Гинекологический болевой синдром являлся основным клиническим проявлением эндометриоза. При заполнении «Визуальной аналоговой шкалы» и «Болевого опросника Мак-Гилла» пациентки охарактеризовали выраженность болевых ощущений как слабую – 3,3 %, как умеренную – 33,3 %, как сильную – 30 %, как сильнейшую – 13,3 %, как невыносимую – 20 %. У 15 % пациенток в анамнезе имели место аборт, у 4 % выкидыши и у 4 % замершие беременности. По уровню образования в основной группе распределение выглядит следующим образом: 63 % женщин имеют высшее образование, 11 % – неоконченное высшее, 26 % – среднее специальное. Большая часть пациенток состоят в официальном (54 %) или гражданском браке (11 %).

В группу сравнения вошли 30 женщин без гинекологической патологии (условно). Ни одна из респонденток на момент проведения исследования не имела жалоб гинекологического характера, включая болевой синдром, а также не состояла на учете у врача-гинеколога. Возраст группы сравнения варьировался от 20 до 41 года (средний возраст выборки  $24 \pm 6$  лет). Высшее образование имели 47 % женщин, неоконченное высшее – 40 %, среднее специальное – 13 %. Большая часть респонденток группы сравнения не состоит в официальном и/или гражданском браке (77 %).

Для исследования психологических особенностей респонденток использовались следующие психодиагностические методики: «Шкала оценки качества жизни» (в адаптации Н. Е. Водопьяновой), «Социально-психологическая адаптация» (К. Род-

жерс), «Опросник феминности-маскулинности» (С. Бэм), «Метод диагностики межличностных отношений» (ДМО, Л. Н. Собчик), «Госпитальная шкала тревоги и депрессии» (HADS). Для исследования особенностей восприятия болевого синдрома были выбраны «Болевой опросник Мак-Гилла» и «Визуальная аналоговая шкала» (ВАШ).

Статистический анализ полученных данных производился в программе «Statistica 10». Полученные результаты соответствовали закону нормального распределения. Сравнительный анализ в исследовании проводился с помощью критерия Стьюдента, корреляционный анализ с помощью критерия Пирсона. В работе с полученными данными применялись методы описательной статистики. При определении статистической значимости использовалась вероятность случайной ошибки 5 % ( $p < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках проведенного исследования было установлено, что у женщин с болевым синдромом при эндометриозе выявлен субклинический уровень тревоги и депрессии, низкая удовлетворенность качеством жизни, снижение уровня адаптации, а также феминный стиль полоролевого поведения, характеризующийся чертами зависимости от мнения окружающих, сверхкомформностью, альтруистичностью и компромиссностью. Субъективное восприятие болевого синдрома взаимосвязано с перечисленными выше эмоционально-личностными особенностями пациенток.

*1. Исследование эмоционально-личностных особенностей женщин с эндометриозом и гинекологически здоровых (условно).*

В ходе исследования статистически значимо выявлено снижение общей удовлетворенности качеством жизни у пациенток с эндометриозом по сравнению со здоровой группой респонденток. Наибольшее внимание обращает на себя низкая оценка удовлетворенности в таких сферах жизнедеятельности пациенток, как: состояние здоровья, общение с друзьями и близкими людьми, профессия и рабочая сфера (таблица).

В рамках исследования особенностей социально-психологической адаптации респонденток обнаружено статистически значимое снижение общего уровня адаптационных возможностей у пациенток с эндометриозом в сравнении с гинекологически здоровой группой (условно) (рис. 1). Полученные данные свидетельствуют о том, что женщины данной нозологической группы имеют более выраженные трудности в выстраивании отношений с социальным окружением, выражающиеся в наличии длительных внешних и внутренних конфликтов, недостаточной продуктивности выполнения своей ведущей деятельности, сложностях удовлетворения основных социоген-

**Сравнение средних значений по «Шкале оценки качества жизни» (в адаптации Н. Е. Водопьяновой)  
в группах 1 и 2, баллы методики**

**Comparison of mean values according to the «Scale for assessing the quality of life» (adapted by N. E. Vodopyanova)  
in groups 1 and 2, points of the method**

| Шкала                         | Группа          |              | Уровень достоверности различий, р |
|-------------------------------|-----------------|--------------|-----------------------------------|
|                               | 1 (эндометриоз) | 2 (здоровые) |                                   |
| Работа                        | 19,17±10,49     | 24,70±7,26   | 0,021*                            |
| Личные достижения             | 19,20±9,71      | 23,23±7,80   | 0,081                             |
| Здоровье                      | 16,13±7,18      | 24,37±7,21   | 0,001*                            |
| Общение с друзьями и близкими | 20,87±8,90      | 25,47±6,21   | 0,024*                            |
| Поддержка                     | 17,03±7,53      | 20,27±7,59   | 0,103                             |
| Оптимистичность               | 19,33±7,36      | 21,23±5,70   | 0,268                             |
| Напряженность                 | 19,30±7,77      | 19,43±8,00   | 0,948                             |
| Самоконтроль                  | 17,13±7,12      | 20,23±7,29   | 0,101                             |
| Негативные эмоции             | 15,33±8,26      | 18,63±5,65   | 0,076                             |
| Индекс качества жизни         | 18,17±6,68      | 21,96±5,58   | 0,020*                            |

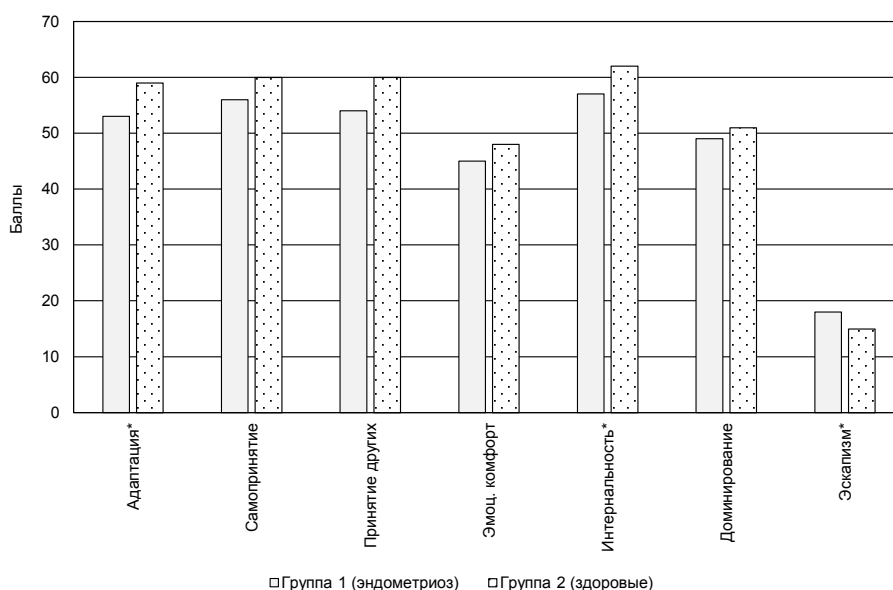


Рис. 1. Сравнение группы 1 и 2 по методике «Социально-психологическая адаптация» К. Роджерса, баллы методики

Fig. 1. Comparison of groups 1 and 2 according to the method of «Socio-psychological adaptation» by K. Rogers, points of the method

ных потребностей, а также в недостаточной мере соответствия тем ролевым ожиданиям, которые предъявляются к ним обществом.

Обращает на себя внимание выраженность у пациенток с эндометриозом такого психологического механизма, как *эскапизм*. Он представляет собой стремление личности к уходу от действительности в мир иллюзий с целью снятия психоэмоционального напряжения. Довольно часто эскапизм наблюдается у лиц, пребывающих в ситуации хронического стресса. У здоровых респонденток проявление данного механизма статистически значимо ниже, чем у женщин с эндометриозом (рис. 1).

Также в рамках исследования особенностей социально-психологической адаптации было вы-

явлено значимое *снижение уровня интернальности* у пациенток с эндометриозом по сравнению с гинекологически здоровой группой (рис. 1). Полученный результат свидетельствует о том, что при эндометриозе у женщин в большей степени имеются трудности в контроле над имеющимися жизненными обстоятельствами, выражающиеся в неуверенности в своих силах, а также в убежденности, что их судьба зависит от воли случая, удачи или других внешних обстоятельств, а не от них самих.

**2. Исследование эмоционально-личностных особенностей в группе женщин с эндометриозом с разным уровнем адаптации.**

В рамках исследования основная группа (46 женщин) была разделена на 2 подгруппы численностью

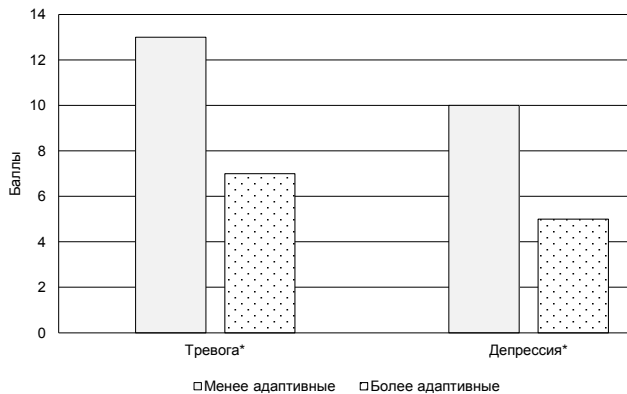


Рис. 2. Сравнение женщин с эндометриозом с разным уровнем адаптации по методике «Госпитальная шкала тревоги и депрессии» (HADS), баллы методики

Fig. 2. Comparison of women with endometriosis with different levels of adaptation according to the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), points of the method

по 23 человека: женщины с эндометриозом с более высоким уровнем адаптации (высокие значения и значения выше среднего по шкале «Адаптация» методики К. Роджерса) и женщины с эндометриозом с более низким уровнем адаптации (низкие значения и значения ниже среднего по шкале «Адаптация» методики К. Роджерса).

По результатам сравнительного анализа данных подгрупп были получены статистически значимые различия в рамках исследования следующих эмоционально-личностных особенностей:

1) преобладание «зависимого-послушного» ( $p \leq 0,001$ ) и «покорного-застенчивого» ( $p \leq 0,001$ ) стилей межличностного взаимодействия у менее адаптивных пациенток с эндометриозом;

2) выраженность *тревожных и депрессивных тенденций* в группе, имеющих большие трудности в социально-психологической адаптации (рис. 2);

3) наличие в полоролевом поведении *меньшей ориентации на феминные стиливые особенности* у более адаптивных пациенток;

4) субъективное восприятие болевого синдрома характеризуется большей *эмоциональной вовлеченностью* в переживание возникающего соматического дискомфорта при низких показателях социальной адаптации у женщин с эндометриозом (рис. 3).

В связи с полученными результатами закономерно предположить, что общая удовлетворенность качеством жизни пациенток с трудностями в адаптации будет значимо снижена, что также подтвердилось результатами нашего исследования: снижение удовлетворенности наблюдается в таких сферах, как работа ( $p \leq 0,001$ ), личные достижения ( $p \leq 0,001$ ), здоровье ( $p \leq 0,001$ ), общение с друзьями и близкими ( $p \leq 0,001$ ), оптимистичность ( $p \leq 0,001$ ), самоконтроль ( $p \leq 0,001$ ), негативные эмоции ( $p \leq 0,001$ ) и напряженность ( $p \leq 0,001$ ).

Таким образом, можно сделать вывод о том, что уровень адаптационных возможностей пациенток с эндометриозом играет значимую роль в

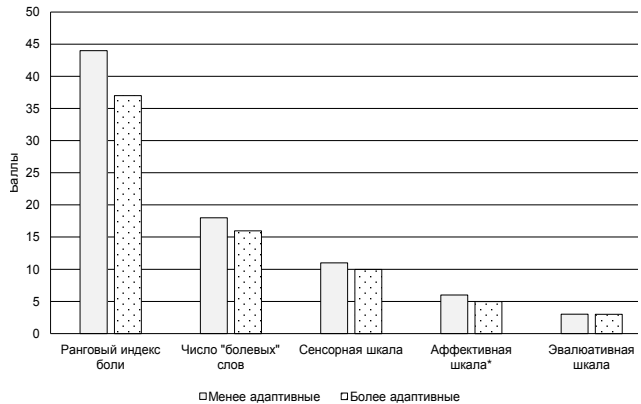


Рис. 3. Сравнение женщин с эндометриозом с разным уровнем адаптации по методике «Болевой опросник Мак-Гилла», баллы методики

Fig. 3. Comparison of women with endometriosis with different levels of adaptation according to the McGill Pain Questionnaire method, points of the method

особенностях субъективного восприятия болевого синдрома, а также способности преодолевать жизненные трудности и справляться с психоэмоциональным напряжением.

### 3. Исследование особенностей восприятия болевого синдрома.

Субъективное восприятие болевого синдрома у женщин с эндометриозом в рамках «Болевого опросника Мак-Гилла» описывалось с помощью 3-х характеристик:

- сенсорные характеристики боли (тянущая, ноющая и др.);
- аффективные характеристики боли (вызывает ужас, изматывает и др.);
- эвалюативные характеристики боли (слабая, умеренная и др.).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что пациентки с эндометриозом при описании характера боли делают больший акцент на сенсорных характеристиках, нежели аффективных, что может свидетельствовать, с одной стороны, о проявлении защитного механизма в виде снижения уровня эмоциональной вовлеченности в переживание болезни, а с другой — об эмоциональной сдержанности и склонности к пониженному настроению.

По эвалюативной шкале опросника Мак-Гилла распределение степени выраженности болевого синдрома выглядит следующим образом (рис. 4): как слабую боль оценивают 3,3 % женщин, как умеренную 33,3 %, как сильную 30 %, как сильнейшую 13,3 % и как невыносимую 20 %.

При проведении корреляционного анализа между шкалами методик, направленных на исследование личностных особенностей, и «Болевого опросника Мак-Гилла» были получены следующие результаты:

- *зависимо-послушный стиль* межличностного взаимодействия у женщин с эндометриозом положительно коррелирует с такими показателями, как ранговый индекс боли, сенсорное восприятие

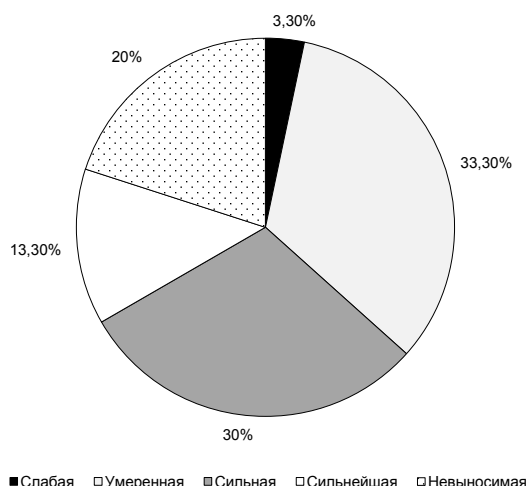


Рис. 4. Эвалюативная шкала «Болевого опросника Мак-Гилла», проценты

Fig. 4. Evaluation scale of the McGill Pain Questionnaire, percent

болевого синдрома, аффективное восприятие болевого синдрома и количество слов дескрипторов, выбираемых женщинами для описания субъективных ощущений от тазовых болей;

— *сотрудничающий-конвенциональный* стиль межличностного взаимодействия у женщин с эндометриозом положительно коррелирует с такими показателями, как индекс боли по методике «Визуальная аналоговая шкала», сенсорное восприятие болевого синдрома, аффективное восприятие болевого синдрома и количество слов дескрипторов, выбираемых женщинами для описания субъективных ощущений от тазовых болей.

Таким образом, можно говорить о том, что женщины с болевым синдромом при эндометриозе, для которых характерны выраженность черт зависимости от мнения окружающих и сверхконформности, желание угодить требованиям окружающих лиц в ущерб своим интересам и нуждам, будут характеризоваться более интенсивным восприятием боли с точки зрения ее силы, сенсорных и эмоциональных компонентов.

## ВЫВОДЫ

1. У женщин с эндометриозом выявлен субклинический уровень тревоги и депрессии. У гинекологически здоровых женщин (условно) тревожные и депрессивные тенденции отсутствуют.

2. Женщины с эндометриозом меньше удовлетворены общим качеством жизни, чем гинекологически здоровые респондентки (условно), в таких сферах как: работа, здоровье, общение с друзьями и близкими.

3. Женщины с эндометриозом характеризуются снижением уровня адаптации, утратой веры в собственные силы и склонностью к уходу от действительности в отличие от гинекологически здоровых женщин (условно).

4. 60 % женщин с эндометриозом характеризуются зависимостью от мнения окружающих,

сверхкомформностью, трудностями в отстаивании границ в общении с людьми. По предпочитаемым стилям межличностного взаимодействия пациентки с эндометриозом от гинекологически здоровых женщин (условно) не отличаются.

5. В восприятии болевого синдрома у женщин с эндометриозом преобладает его описание с помощью сенсорных характеристик боли, связанных с повышенной концентрацией на телесных переживаниях, нежели аффективных, что может свидетельствовать о проявлении защитного механизма в виде снижения уровня эмоциональной вовлеченности в переживание болезни.

6. Женщины с эндометриозом и низкой адаптацией характеризуются зависимостью от мнения окружающих, сверхкомформностью, тревожностью, депрессивностью, а также более эмоциональным восприятием болевого синдрома в сравнении с более адаптивными пациентками с эндометриозом.

7. Более высокая оценка и переживание боли взаимосвязаны с такими типами межличностного взаимодействия, как «зависимо-послушный» и «сотрудничающий-конвенциональный», что говорит о зависимости от мнения окружающих, повышенной комформности, компромиссном поведении, повышенном проявлении дружелюбия в обществе у женщин с эндометриозом с выраженным болевым синдромом.

Таким образом, пациентки с эндометриозом имеют определенные эмоциональные и личностные особенности, отличающиеся от особенностей гинекологически здоровых женщин, а субъективное восприятие болевого синдрома взаимосвязано с уровнем адаптации, тревогой, депрессивными тенденциями и личностными особенностями женщин данной группы.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что лечение и реабилитация пациенток с эндометриозом требуют учета их психологических особенностей, а также мультидисциплинарного подхода с привлечением специалистов психологического профиля. Основными задачами в работе психологов с женщинами, имеющими эндометриоз, будут являться: обучение навыкам уменьшения выраженности болевого синдрома с помощью техник саморегуляции, снятие психоэмоционального напряжения, психокоррекционные мероприятия, направленные на профилактику социальной дезадаптации и повышение удовлетворенности качеством своей жизни.

## 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 получе-

ние 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. Becker C. M., Bokor A., Heikinheimo O. et al. ESHRE guideline: endometriosis // Human reproduction open. – 2022. – Vol. 2022, № 2. – P. hoac009.
2. Kitajima M., Dolmans M.-M., Donnez O. et al. Enhanced follicular recruitment and atresia in cortex derived from ovaries with endometriomas // Fertility and Sterility. – 2014. – Vol. 101, № 4. – P. 1031–1037.
3. Межлумова Н. А., Бобров М. Ю., Адамян Л. В. Биомаркеры эндометриоза: проблемы и возможности раннего выявления рецидивов заболевания (обзор) // Проблемы репродукции. – 2018. – Т. 24, № 6. – С. 139.
4. Сухих Г. Т., Серов В. Н., Адамян Л. В. и др. Алгоритмы ведения пациенток с эндометриозом: согласованная позиция экспертов Российского общества акушеров-гинекологов // Акушерство и гинекология. – 2023. – № 5. – С. 159–176.
5. Дамиров М. М. Генитальный эндометриоз – болезнь активных и деловых женщин. – М.: Изд-во БИНОМ, 2010. – 191 с. – ISBN 978-5-9518-0413-6. – EDN QLXWIJ.
6. Богатова И. К., Семенова О. К. Психологические особенности женщин с генитальным эндометриозом // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. 15, № 1. – С. 61–63.
7. Гуменюк Л. Н. Психокоррекция и психопрофилактика психической дезадаптации в системе комплексной реабилитации женщин с генитальным эндометриозом // Таврический журнал психиатрии. – 2016. – Т. 20, № 2(75). – С. 30–34.
8. Сандакова Е. А., Чернышова И. В. Тревожно-депрессивные акцентуации в оценке качества жизни больных генитальным эндометриозом // Лечение и профилактика. – 2013. – № 2(6). – С. 54–58. – EDN RCDRW.
9. Шао Ц. Д. Психологические особенности женщин с гинекологической патологией. Состояние здоровья: медицинские, социальные и психолого-педагогические аспекты, Чита, 2016 – Чита: Забайкальский государственный университет, 2016. – С. 1015–1023. – EDN VYSVEV.
10. Zarbo C., Brugnera A., Compare A. et al. Psychological and cognitive factors implicated in pain experience in

women with endometriosis // Health Care for Women International. – 2021. – Vol. 43, № 1–3. – С. 142–159.

11. Старцева Н. В., Швецов М. В., Беда Ю. В. Современные аспекты болевого синдрома при эндометриозе // Журнал акушерства и женских болезней. – 2021. – Т. 5, № 3. – С. 94–97.

### REFERENCES

1. Becker C. M., Bokor A., Heikinheimo O. et al. ESHRE guideline: endometriosis // Human reproduction open. 2022; 2022(2):hoac009.
2. Kitajima M., Dolmans M.-M., Donnez O. et al. Enhanced follicular recruitment and atresia in cortex derived from ovaries with endometriomas // Fertility and Sterility. 2014;101(4):1031–1037.
3. Mezhlumova N. A., Bobrov M. Yu., Adamyan L. V. Biomarkers of endometriosis: problems and possibilities of early detection of disease recurrence (a review) // Problemy Reproduktsii. 2018;24(6):139. (In Russ.).
4. Sukhikh G. T., Serov V. N., Adamyan L. V. et al. Algorithms for the management of patients with endometriosis: an agreed position of experts from the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists // Akusherstvo i Ginekologiya. 2023;(5):159–176. (In Russ.).
5. Damirov M. M. Genital endometriosis – a disease of active and business women. Moscow, BINOM Publishing House, 2010:191. – ISBN 978-5-9518-0413-6. – EDN QLXWIJ. (In Russ.).
6. Bogatova I. K., Semenova O. K. Psychological characteristics of women with genital endometriosis // Bulletin of new medical technologies. 2008;15(1):61–63. (In Russ.).
7. Gumenyuk L. N. Psychocorrection and psychoprophylaxis of mental maladjustment in the system of complex rehabilitation of women with genital endometriosis // Tauride Journal of Psychiatry. 2016;20(2(75)):30–34. (In Russ.).
8. Sandakova E. A., Chernyshova I. V. The anxious depressive accentuations in assessment of quality of life of patients with genital endometriosis // Lechenie i profilaktika. 2013; (2):54–58. (In Russ.).
9. Shao Ts. D. Psychological characteristics of women with gynecological pathology // State of health: medical, social and psychological and pedagogical aspects, Chita, 2016. Chita, Transbaikalian State University, 2016:1015–1023. (In Russ.).
10. Zarbo C., Brugnera A., Compare A. et al. Psychological and cognitive factors implicated in pain experience in women with endometriosis // Health Care for Women International. 2021;43(1–3):142–159.
11. Startseva N. V., Shvetsov M. V., Beda Y. V. Contemporary aspects of pain syndrome in endometriosis // Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2021;51(3):94–97. (In Russ.).

### Информация об авторах

**Исаева Елена Рудольфовна**, зав. кафедрой общей и клинической психологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-7731-7693; **Вандеева Екатерина Николаевна**, зав. женской консультацией-врач акушер-гинеколог, Городская поликлиника № 74, Женская консультация № 43 (г. Кронштадт, Россия), ORCID: 0000-0001-9878-3338; **Пахомова Фетиса Васильевна**, ассистент кафедры общей и клинической психологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0009-4273-3820; **Воротникова Алина Владимировна**, врач-акушер-гинеколог, Городская поликлиника № 74, Женская консультация № 43 (Кронштадт, Россия), ORCID: 0009-0006-4274-0738; **Книжникова Анастасия Александровна**, студент отделения клинической психологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0005-0049-8448.

### Information about authors

**Isaeva Elena R.**, Head of the Department of General and Clinical Psychology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-7731-7693; **Vandeeva Ekaterina N.**, Head of the Women's Care Clinic, Obstetrician and Gynecologist, City Polyclinic № 74, Women's Care Clinic № 43 (Kronstadt, Russia), ORCID: 0000-0001-9878-3338; **Pakhomova Fetisa V.**, Assistant of the Department of General and Clinical Medicine Psychology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0009-4273-3820; **Vorotnikova Alina V.**, Obstetrician and Gynecologist, City Polyclinic № 74, Women's Care Clinic № 43 (Kronstadt, Russia), ORCID: 0009-0006-4274-0738; **Knizhnikova Anastasia A.**, Student of the Department of Clinical Psychology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0005-0049-8448.



© Коллектив авторов, 2023  
УДК 615.468.6 : 616.151.5] : 661.939.3  
DOI: 10.24884/1607-4181-2022-30-3-76-83

В. Ф. Беженарь<sup>1</sup>, О. А. Иванов<sup>1\*</sup>, П. М. Паластин<sup>1</sup>, Э. К. Дерий<sup>2</sup>, Г. Ю. Юкина<sup>1</sup>,  
Е. Г. Сухорукова<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> Общество с ограниченной ответственностью «Медиэстетик», Санкт-Петербург, Россия

## ВЛИЯНИЕ АРГОНОПЛАЗМЕННОЙ КОАГУЛЯЦИИ НА ХИРУРГИЧЕСКИЙ ШОВНЫЙ МАТЕРИАЛ

Поступила в редакцию 06.08.2023 г.; принята к печати 06.12.2023 г.

### Резюме

**Введение.** В современной хирургии используется множество видов различной энергии для достижения гемостаза, в частности энергия аргоноплазменной коагуляции. Однако воздействие может затрагивать не только источник кровотечения, но и лигатуры, находящиеся в непосредственной близости от источника кровотечения. В инструкции по применению шовного материала или инструмента для коагуляции не описаны изменения, которые могут произойти при их взаимодействии. При обзоре литературы найдено незначительное количество публикаций, посвященных изменениям в физических свойствах шовного материала при воздействии на него. Этой информации недостаточно для прогнозирования последствий воздействия энергии аргоноплазменной коагуляции на шовный материал и вследствие на заживление раны или качество послеоперационного рубца.

**Цель** — определить изменения свойства биодеструкции синтетических абсорбируемых шовных материалов при использовании аргоноплазменной коагуляции в эксперименте *in vivo*.

**Методы и материалы.** В экспериментальном исследовании проанализированы результаты биодеструкции монофиламентных и полифиламентных нитей после воздействия энергии аргоноплазменной коагуляции в сравнении с контрольными образцами в организме лабораторных мышей.

**Результаты.** Можно однозначно утверждать, что воздействие энергии аргоноплазменной коагуляции имеет влияние на скорость биодеструкции как монофиламентных, так и полифиламентных синтетических нитей, имплантированных в мышечную ткань.

**Выводы.** Шовный материал, подвергнутый воздействию аргоноплазменной коагуляции, может не соответствовать заявленным производителем срокам частичной или полной биодеструкции, что может отразиться на качестве в процессе формирования рубца.

**Ключевые слова:** прочность, аргоноплазменная коагуляция, шовный материал, Vicryl, Monocryl

**Для цитирования:** Беженарь В. Ф., Паластин П. М., Иванов О. А., Дерий Э. К., Юкина Г. Ю., Сухорукова Е. Г. Влияние аргоноплазменной коагуляции на хирургический шовный материал. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2023; 30(3):76–83. DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-3-76-83.

\* Автор для связи: Олег Александрович Иванов, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: [ivanoffmd@gmail.com](mailto:ivanoffmd@gmail.com).

Vitalii F. Bezhenar<sup>1</sup>, Oleg A. Ivanov<sup>1\*</sup>, Petr M. Palastin<sup>1</sup>, Eduard K. Deriy<sup>2</sup>,  
Galina Yu. Yukina<sup>1</sup>, Elena G. Sukhorukova<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> LLC «Mediaesthetic», Saint Petersburg, Russia

## THE EFFECT OF ARGON PLASMA COAGULATION ON SURGICAL SUTURE MATERIAL

Received 06.08.2023; accepted 06.12.2023

### Summary

**Introduction.** In modern surgery, there are many types of different energy used to achieve hemostasis; one of them is the energy of argon plasma coagulation. However, the impact of energy affects not only the bleeding site; it also affects the

stitches lying nearby the source of bleeding. The instructions for the use of a suture material or a coagulation tool do not describe the changes that may occur when they interact. A review of the literature found a small number of publications devoted to changes in the physical properties of suture material when exposed to it. This information is not sufficient to predict the effects of argon plasma coagulation energy on the suture material and, as a result, on wound healing or the quality of the postoperative scar.

The **objective** was to determine changes in the biodestructive properties of synthetic absorbable suture materials with argon plasma coagulation in an in vivo experiment.

**Methods and materials.** In the experimental study, the results of biodegradation of monofilament and polyfilament sutures after exposure to argon plasma coagulation energy were analyzed in comparison with control samples in the body of laboratory mice.

**Results.** It can be unequivocally stated that the effect of argon plasma coagulation energy has an effect on the rate of biodegradation of both monofilament and polyfilament synthetic filaments implanted in muscle tissue.

**Conclusions.** Suture material exposed to argon plasma coagulation may not meet the terms of partial or full biodegradation stated by the manufacturer, which may affect the quality of scar formation.

**Keywords:** strength, argon plasma coagulation, suture material, *Vicryl*, *Monocryl*

**For citation:** Bezhenar V. F., Palastin P. M., Ivanov O. A., Deriy E. K., Yukina G. Yu., Sukhorukova E. G. The effect of argon plasma coagulation on surgical suture material. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2023;30(3):76–83. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-3-76-83.

\* **Corresponding author:** Oleg A. Ivanov, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: ivanoffmd@gmail.com.

## ВВЕДЕНИЕ

В акушерстве и гинекологии, как и во всей хирургии на современном этапе, число операций, выполняемых с помощью новых и современных расходных материалов, неуклонно растет [1, 2]. Большинство оперативных вмешательств предполагает этапы разъединения тканей с последующим их соединением (сшиванием) [3]. Одним из самых распространенных способов соединения тканей в хирургической практике является использование шовного материала [4]. В современной хирургии наблюдается тенденция к увеличению применения абсорбируемого шовного материала. Основной причиной является то, что нерассасывающийся шовный материал может являться источником хронического воспаления септической или асептической этиологии [5]. Акушерско-гинекологическая практика не стала исключением и также отдает предпочтение абсорбируемым нитям [2, 6]. Одним из важных критериев современного шовного материала является его прочность и способность фиксировать ткани в нужном положении определенное время, необходимое для полноценного формирования рубцовой ткани. Это, в свою очередь, увеличивает процент успешных оперативных вмешательств. В ходе различных экспериментальных и клинических исследований было выявлено, что на прочность шовного материала влияют физические [6], химические [7] и биологические [8] факторы. Особое внимание, по нашему мнению, стоит уделить именно физическим факторам. Современная хирургия тесно связана с электрохирургическими высокочастотными системами, основная задача которых — качественное формирование гемостаза. Данные системы позволяют не только снизить интраоперационную кровопотерю, но и уменьшить время оперативного вмешательства [9]. Однако, в свою очередь, воздействие электрокоагулятора на шовный материал ведет к значительному снижению

прочности последнего [10], что может оказать влияние на исход оперативного лечения. Безусловно, хирурги стараются минимизировать воздействие энергий коагуляции на шовный материал, однако это не всегда возможно. Периодически возникает активное кровотечение в местах проколов иглы, где появляется необходимость применения электрокоагулятора в непосредственной близости от самой нити.

Одним из современных способов формирования гемостаза является использование аргоноплазменной коагуляции. Принцип работы заключается в термическом воздействии тока высокой частоты, который подается на ткань с помощью потока ионизированной аргоновой плазмы [11]. Главная особенность данного метода — небольшая глубина коагуляции (до 3 мм) [11], улучшение репаративных процессов в области рубца [12], снижение количества послеоперационных осложнений [13]. В связи с незначительной глубиной воздействия физической энергии аргоноплазменная коагуляция может стать методом выбора формирования гемостаза в зоне расположения хирургического шовного материала.

## МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

В эксперименте использовались полифилamentная нить Vicryl 2/0 и монофилamentная нить Monocryl 2/0. Для эксперимента in vivo были взяты 40 аутбрендeвых лабораторных мышей ICR (CD-1). 20 особей было включено в группу А, где использовалась полифилamentная нить Vicryl 2/0, и аналогично 20 особей в группу Б, где использовалась монофилamentная нить Monocryl 2/0. В качестве энергогенератора использовался электрохирургический аппарат «BOWA ARC 400» (Германия) (рис. 1). Мощность монополярного тока при аргоноплазменной коагуляции выставлена в стандартные показатели, а именно 50W.



Рис. 1. Электрохирургический аппарат «BOWA ARC 400»  
Fig. 1. Electrosurgical device «BOWA ARC 400»



Рис. 2. Аргонплазменная коагуляция  
Fig. 2. Argon plasma coagulation

В соответствии с национальными и международно принятыми правилами гуманного обращения с лабораторными животными [14 – 19] для достижения должного уровня анестезии при проведении оперативного вмешательства с целью аналгезии и седации выбрана комбинация препаратов Золетил – Ксилазин для внутримышечного введения. В асептических условиях после соответствующей подготовки и обработки операционного поля под продолжающейся анестезией с дорсальной стороны поверхности тела вдоль позвоночного столба произведен линейный разрез кожи. Тупым путем выполнен доступ к левому и правому комплексу мышц разгибателей спины (*m. erector spinae*). Затем, отступив 0,5 – 0,7 см латеральнее позвоночного столба, слева и справа в мышцы разгибатели спины (*m. erector spinae sinister et dexter*) атравматичной иглой была произведена имплантация нити путем формирования простого узлового шва. У группы А это полифиламентная нить Vicryl 2/0, у группы Б это монофиламентная нить Monocryl 2/0 соответственно. Затем воздействию аргонплазменной коагуляции подвергалась только та нить, которая была имплантирована в группу мышц разгибателей спины справа (*m. erector spinae dexter*) (рис. 2). С целью стандартизации метода время экспозиции составляло 2 секунды.

Находившаяся слева нить воздействию не подвергалась. Таким образом, группа мышц разгибателей спины справа являлась экспериментальным участком, группа мышц разгибателей спины слева была контрольным участком и выполняла функ-

цию самоконтроля для каждой особи. После чего рана послойно ушивалась. Во время операции и в послеоперационном периоде летальных исходов отмечено не было. Послеоперационный период протекал без особенностей для всех особей.

Учитывая период полного рассасывания нити Vicryl за 56 – 70 дней [20], нити Monocryl за 90 – 120 дней [21], скорость метаболизма организма мыши, толщину нити, было принято решение закончить эксперимент для группы А на 39 суток после имплантации, а для группы Б на 63 суток путем эвтаназии (в связи с тем, что 39 суток для Vicryl это ~70 % от времени полной биодеградации, и для Monocryl 63 суток это тоже ~70 % от времени полной биодеградации).

Для морфологического анализа были иссечены фрагменты мышечной ткани группы мышц разгибателей спины справа и слева (*m. erector spinae sinister et dexter*). Образцы фиксировали в 10 % нейтральном формалине на фосфатном буфере (pH 7,4) 72 часа, обезживали в серии растворов этанола возрастающей концентрации и заключали в парафиновые блоки по стандартной гистологической методике. Парафиновые срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином Майера и эозином (БиоВитрум, Россия). Для визуализации соединительной ткани использовали метод Массона (БиоВитрум, Россия). Микроскопический анализ проводили на световом микроскопе Nikon Eclipse E200 (Nikon, Япония) с использованием окуляра  $\times 10$ , объективов  $\times 4$ ,  $\times 10$ ,  $\times 20$ . Запись цифровых изображений выполняли с помощью фотокамеры Nikon DS-Fi3 (Nikon, Япония).

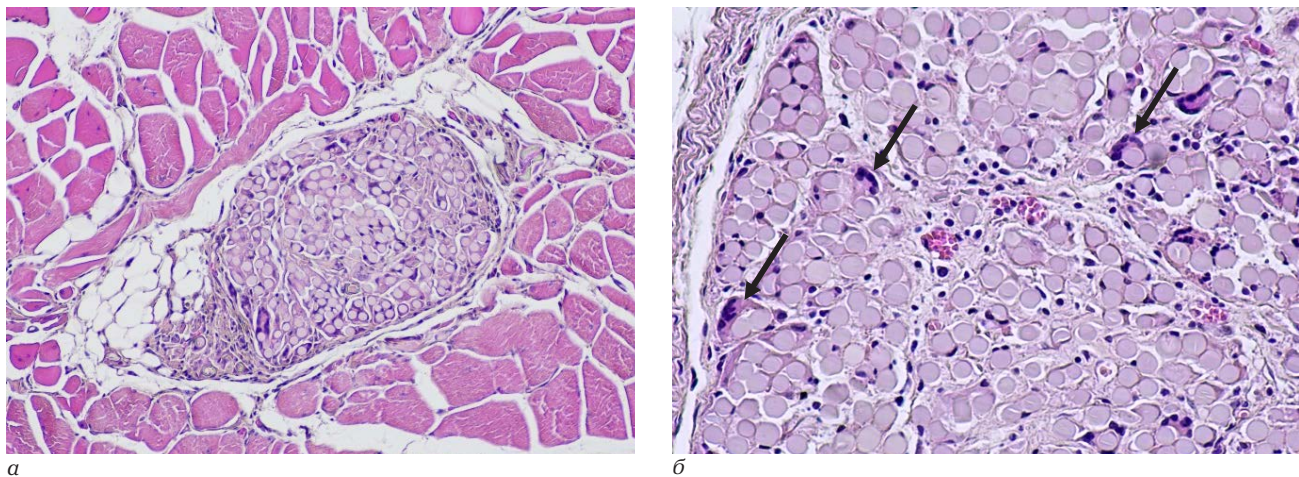


Рис. 3. Полифиламентная нить (Vicryl 2/0) в мышечной ткани на 39 сутки после наложения шва. Черные стрелки — ГМКИТ. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.  $\times 100$  (а),  $\times 200$  (б)

Fig. 3. Polyfilament suture (Vicryl 2/0) in muscle tissue on 39 day after suturing. Black arrows — GMKIT. Stained with hematoxylin and eosin. Power  $\times 100$  (a),  $\times 200$  (b)

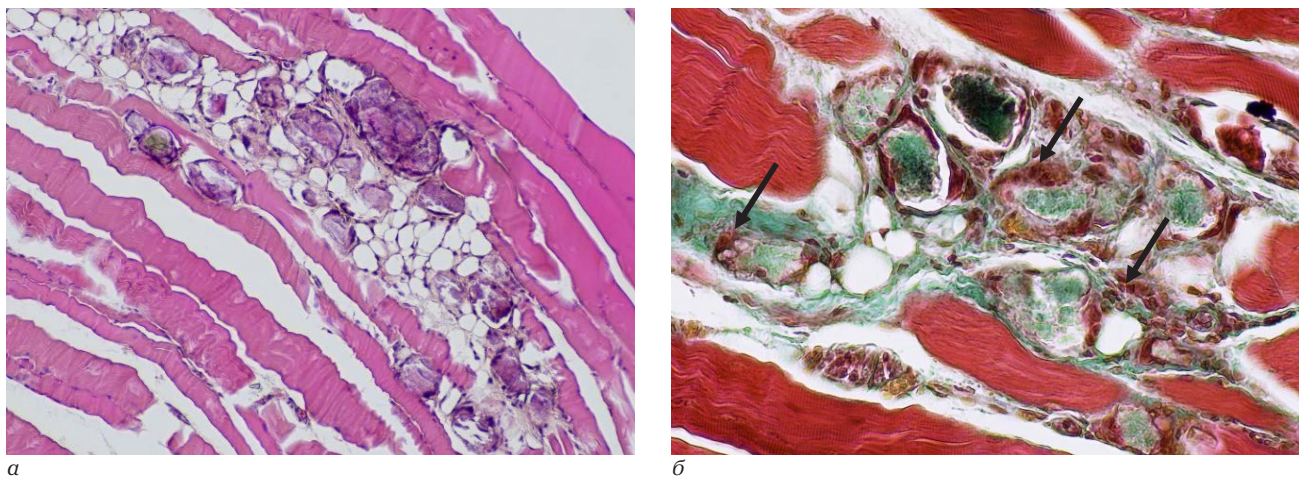


Рис. 4. Полифиламентная нить (Vicryl 2/0) на 39 сутки после наложения шва и воздействия аргонплазменной коагуляции. Черные стрелки — ГМКИТ. Окраска гематоксилином и эозином (а), по методу Массона (б). Ув.  $\times 100$  (а),  $\times 200$  (б)

Fig. 4. Polyfilament suture (Vicryl 2/0) on 39 day after suturing and exposure to argon plasma coagulation. Black arrows — GMKIT. Staining with hematoxylin and eosin (a), according to the Mason method (b). Power  $\times 100$  (a),  $\times 200$  (b)

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Группа А, полифиламентная нить (Vicryl 2/0), контроль.

Морфологический анализ показал, что на месте экспериментального воздействия определялась нить, состоящая из множества волокон, между которыми располагались макрофаги, единичные лимфоциты и гигантские многоядерные клетки инородных тел (ГМКИТ). Сама нить окружена тонким слоем соединительнотканной капсулы, без признаков воспалительной реакции. В окружающей нить мышечной ткани воспалительная реакция также отсутствовала (рис. 3).

2. Группа А, полифиламентная нить (Vicryl 2/0), эксперимент — после аргонплазменной коагуляции.

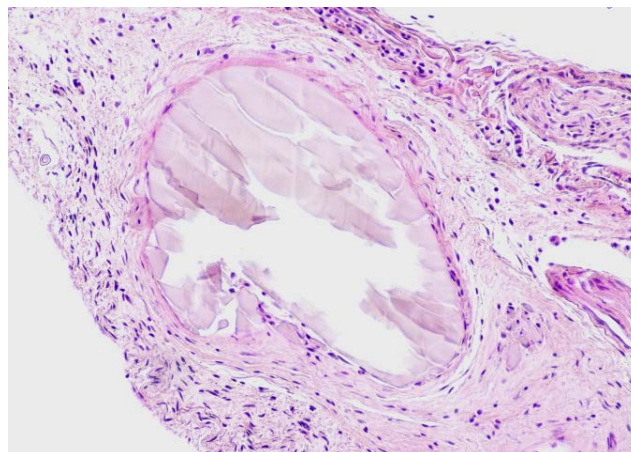
Через 39 суток после наложения шва полифиламентной нитью (Vicryl 2/0) и воздействия на нее

аргонплазменной коагуляцией нить представляла собой немногочисленные разрозненные волокна, окруженные ГМКИТ. Между этими редко лежащими волокнами нити располагались единичные коллагеновые волокна соединительной ткани без признаков воспалительной реакции. В мышечной ткани воспалительная реакция тоже отсутствовала (рис. 4).

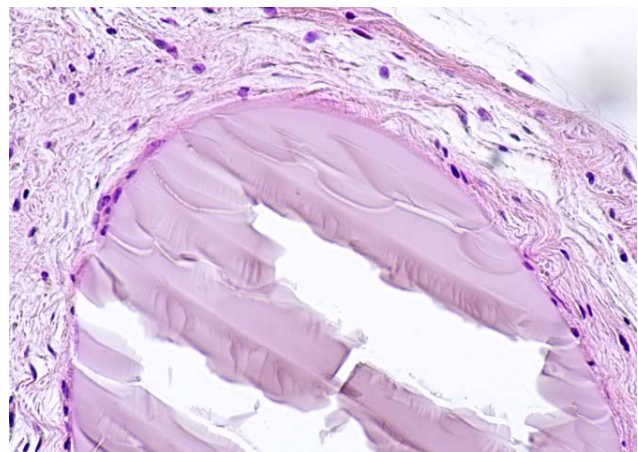
3. Группа Б, монофиламентная нить (Monosyl 2/0), контроль.

Морфологический анализ показал, что в мышечной ткани определялась монолитная нить, окруженная тонким слоем соединительнотканной капсулы, без признаков воспалительной реакции. В окружающей нить мышечной ткани воспалительная реакция также отсутствовала (рис. 5).

4. Группа Б, монофиламентная нить (Monosyl 2/0), эксперимент — после аргонплазменной коагуляции.



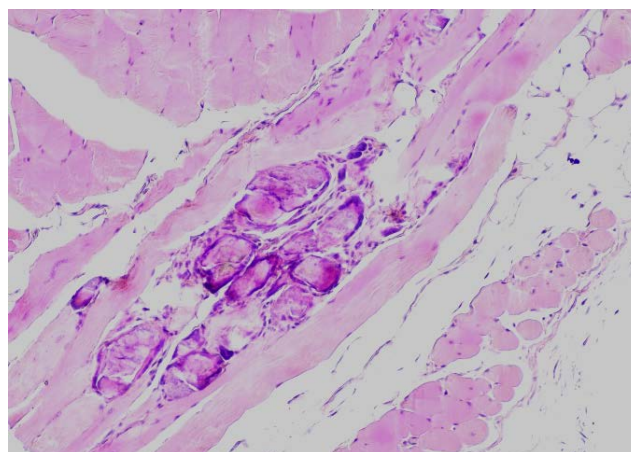
а



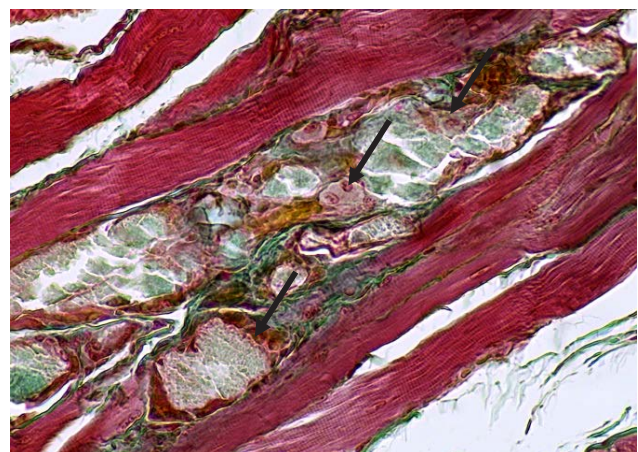
б

Рис. 5. Монофиламентная нить (Monocryl 2/0) на 63 сутки после наложения шва. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.  $\times 100$  (а),  $\times 200$  (б)

Fig. 5. Monofilament suture (Monocryl 2/0) on 63 days after suturing. Stained with hematoxylin and eosin. Power  $\times 100$  (a),  $\times 200$  (b)



а



б

Рис. 6. Монофиламентная нить (Monocryl 2/0) на 63 сутки после наложения шва и воздействия аргонплазменной коагуляции. Черные стрелки — ГКМКИТ. Окраска гематоксилином и эозином (а), по методу Массона (б). Ув.  $\times 100$  (а),  $\times 200$  (б)

Fig. 6. Monofilament suture (Monocryl 2/0) on day 63 after suturing and exposure to argon plasma coagulation. Black arrows — GMKIT. Staining with hematoxylin and eosin (a), according to the Masson method (b). Power  $\times 100$  (a),  $\times 200$  (b)

На 63 сутки после наложения шва монофиламентной нитью (Monocryl 2/0) и воздействия аргонплазменной коагуляцией нить представляла собой скопление разрозненных фрагментов, окруженных ГКМКИТ. Между этими фрагментами нити располагались единичные коллагеновые волокна соединительной ткани без признаков воспалительной реакции. В мышечной ткани воспалительная реакция тоже отсутствовала (рис. 6).

В результате экспериментального исследования четко прослеживаются структурные изменения, которые претерпевает нить, помещенная в мышечную ткань, после воздействия аргонплазменной коагуляцией в сравнении с контролем.

Из 20 особей группы А (полифиламентная нить, Vicryl 2/0) как контрольные образцы нитей в мышечной ткани, так и экспериментальные образцы нитей, подвергнутые воздействию аргонплазменной коагуляции, были обнаружены у всех 20 особей. В сравнении с образцами контроля (самоконтроля) каждой особи все экспериментальные

образцы нитей имели утраченную структурную целостность, уменьшение количества сохранившихся волокон и их разрозненность между собой, удаленность расположения друг от друга в ткани. Контрольные образцы на срезе представляли собой структурно целостные фрагменты нити с множеством плотно прилегающих друг к другу волокон полифиламентной нити в процессе биодеградации, окруженных тонким слоем соединительнотканной капсулы.

Аналогичный результат был отмечен в группе Б (монофиламентная нить, Monocryl 2/0). Из всех 20 особей как контрольные образцы нитей в мышечной ткани, так и экспериментальные образцы нитей, подвергнутые воздействию аргонплазменной коагуляции, были обнаружены у всех 20 особей. Контрольные образцы на срезе имели вид овального образования с четкими контурами, находящегося в процессе биодеградации, окруженного тонким слоем соединительнотканной капсулы. Важно отметить, что экспериментальные образцы

## Анализ площади нитей

## Suture area analysis

|                                     | Площадь образцов нитей, % | Площадь коллагеновых волокон в структуре нити, % |
|-------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------|
| Vicryl 2/0 – контроль 39 сутки      | 89±6                      | 0                                                |
| Vicryl 2/0 – эксперимент 39 сутки   | 27±6                      | 16±6                                             |
| Monocryl 2/0 – контроль 63 сутки    | 92±5                      | 0                                                |
| Monocryl 2/0 – эксперимент 63 сутки | 34±4                      | 13±3                                             |

на срезе не имели четкой формы монофиламентной нити. Она была представлена участком скопления структурных фрагментов, сквозь которые прорастали коллагеновые волокна соединительной ткани.

Проанализировав полученные результаты, можно однозначно утверждать о том, что полифиламентная нить Vicryl 2/0 и монофиламентная нить Monocryl 2/0, имплантированные в мышечную ткань и подвергнутые воздействию энергии аргоноплазменной коагуляции, не теряют своих свойств биодegradации и *претерпевают полную деструкцию*, или другими словами — полностью рассасываются.

Также можно сказать, что полифиламентная нить Vicryl 2/0 и монофиламентная нить Monocryl 2/0, имплантированные в мышечную ткань и подвергнутые воздействию энергии аргоноплазменной коагуляции в сравнении с образцами самоконтроля у каждой особи, представляют собой в количественном сравнении между ними меньшую долю нити, которая преимущественно носит остаточный характер. Это говорит о том, что *экспериментальные образцы подверглись биодegradации быстрее*, чем образцы группы контроля.

В приведенной таблице представлен анализ структуры площади нитей, участвовавших в эксперименте. Для анализа за 100 % была принята площадь нитей в метрической системе USP 2/0. Остаточная площадь нити на срезе в группе А среди контрольных образцов составляет в среднем 89±6 % от начальной площади, остаточная площадь нити экспериментальных образцов группы А в среднем суммарно составляет 27±6 % исходной площади. Коллагеновые волокна, проходящие сквозь структуру нити в среднем суммарно составляют 16±6 %. Аналогично в группе Б: остаточная площадь нити во всех контрольных образцах составляет в среднем 92±5 % от исходной площади, в найденных экспериментальных образцах остаточная площадь нити суммарно в среднем составляет 34±4 % от начальной площади, коллагеновые волокна занимают 13±3 %.

Таким образом, воздействие энергии аргоноплазменной коагуляции имеет влияние на скорость биодеструкции как монофиламентных, так и полифиламентных синтетических нитей, имплантированных в мышечную ткань. Рассасывание нитей, подвергнутых воздействию аргоноплазменной

коагуляции, происходит быстрее. Также стоит отметить, что воздействие энергии аргоноплазменной коагуляции не приводит к образованию «обугленной» нити, которая утрачивает способность рассасываться в ткани.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном экспериментальном исследовании были наглядно продемонстрированы возможные изменения полифиламентной и монофиламентной рассасывающихся нитей после воздействия энергии аргоноплазменной коагуляции *in vivo*. Безусловно, полученные в результате эксперимента изменения могут иметь некоторые отличия от представленных результатов при использовании иного диаметра нити, при других настройках мощности тока электрогенератора, при изменении времени воздействия энергией, при имплантации нити в иной вид ткани, при сопутствующих интраоперационных воздействиях на ткань, при наличии метаболических нарушений как в ткани, так и у организма в целом, и так далее.

Данная работа демонстрирует, как энергия аргоноплазменной коагуляции, используемая в зоне шовного материала, значительно меняет его свойства. Сохранение структурной целостности и прочности нити во времени имеет существенное значение в акушерстве и гинекологии при операциях на матке, ведь от этого напрямую зависит качество формирования рубца, дальнейшая возможность планирования беременности, вынашивание плода и роды. Хирург должен понимать и прогнозировать все возможные последствия от воздействия энергии на шовный материал, так как это повлияет на формирование рубца. Поэтому в определенных ситуациях при использовании конкретных нитей стоит отказаться от применения энергии аргоноплазменной коагуляции и прибегнуть к иным известным способам достижения гемостаза с целью сохранения прочности нити и ее способности сохранять сопоставление краев раны нужное количество времени для формирования состоятельной рубцовой ткани.

## 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. Айламазян Э. К. Кесарево сечение: общие проблемы и региональные особенности // Журнал акушерства и женских болезней. – 2005. – Т. 54, № 4. – С. 5–10. DOI: 10.17816/JOWD83551.
2. Беженарь В. Ф., Цыпурдеева А. А., Долинский А. К. и др. Опыт применения стандартизированной методики лапароскопической миомэктомии // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. 64, № 4. – С. 23–32. DOI: 10.17816/JOWD61423-32.
3. Плешков В. В. Исследование механических свойств рассасывающихся и нерассасывающихся шовных материалов // Смоленский медицинский альманах. – 2021. – № 3. – С. 80–84. ISSN: 2413-9246.
4. Петров С. В. Общая хирургия. Учебник. – М.: Издательская группа ГЭОТАРМедиа, 2012. – С. 365–412. ISBN 978-5-9704-2281-6.
5. Винник Ю. С., Маркелова Н. М., Василеня Е. С. и др. Обоснование применения нового шовного материала в экспериментальной хирургии // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – № 4. – С. 31–34.
6. Bariol S., Stewart G., Tolley D. Laparoscopic Suturing: Effect of Instrument Handling on Suture Strength // Journal of Endourology. – 2004. – Vol. 19, № 9. – P. 1127–1133. DOI: 10.1089/END.2005.19.1127.
7. Alsarhan M., Alnofaie H., Ateeq R., Almahdy A. The effect of chlorhexidine and Listerine® mouthwashes on the tensile strength of selected absorbable sutures: An in vitro study // Biomed Res. Int. – 2018. – Vol. 2018. – P. 8531706. DOI: 10.1155/2018/8531706.
8. Lee K. H., Chu C. C. The role of superoxide ions in the degradation of synthetic absorbable sutures // J. Biomed. Mater. Res. – 2000. – Vol. 49, № 1. – P. 25–35. DOI: 10.1002/(sici)1097-4636(200001)49:13.0.co;2-i.
9. Плеханов А. Н., Беженарь В. Ф., Епифанова Т. А., Беженарь Ф. В. Сравнительная характеристика методов гемостаза при влагалитической гистерэктомии // Кубанский научный медицинский вестник. – 2019. – Т. 26, № 6. – С. 61–69. DOI: 10.25207/1608-6228-2019-26-6-61-69.
10. Беженарь В. Ф., Кузьмина Н. С., Паластин П. М., Иванов О. А. Влияние электрохирургической энергии на шовный материал: экспериментальное исследование // Журнал акушерства и женских болезней. – 2022. – Т. 71, № 5. – С. 5–12. DOI: 10.17816/JOWD100264.
11. Свистушкин В. М., Синьков Э. В., Щенникова Е. С. и др. Применение высокотехнологичных методов в хирургическом лечении пациентов с хроническим ринитом // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21, № 11. – С. 47–49. DOI: 10.26442/20751753.2019.11.190638.
12. Остроменский В. В., Борисов А. В., Глухов Е. Ю. и др. Состояние рубца на матке после аргонплазменной коагуляции (экспериментальное исследование) // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20, № 2. – С. 80–87. ISSN: 2070-8092.
13. Морошек А. А., Бурмистров М. В. Аденокарцинома пищевода. Обзор литературы. состояние проблемы к началу XXI века: профилактика и прогноз // Поволжский онкологический вестник. – 2020. – Т. 11, № 4. – С. 63–74. ISSN: 2078-1466.
14. Institutional Animal Care and Use Committee Guidebook, 2nd edition. – ARENA, 2002. URL: <https://olaw.nih.gov/guidance/ARENA-OLAW-IACUC-guidebook.htm> (accessed: 10.01.24).
15. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. National Research Council, National Academy Press, 2011. URL: <https://grants.nih.gov/grants/olaw/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf> (accessed: 10.01.24).
16. Close B., Banister K., Baumans V. et al. Recommendations for euthanasia of experimental animals: Part 1 // Laboratory Animals. – 1996. – № 30. – P. 293–316.
17. Close B., Banister K., Baumans V. et al. Recommendations for euthanasia of experimental animals: Part 2 // Laboratory Animals. – 1997. – № 31. – P. 1–32.
18. Recognition and alleviation of distress in laboratory animals. Washington (DC): National Academies Press, 2008.
19. Recognition and alleviation of pain in laboratory animals. Washington (DC): National Academies Press, 2009.
20. Ethicon, Wound Closure Manual. Vicryl (polyglactin 910) Sutures, Instructions for Use. 2019. URL: [https://anwresidency.com/simulation/guide/resources/Ethicon\\_Wound\\_Closure\\_manual.pdf](https://anwresidency.com/simulation/guide/resources/Ethicon_Wound_Closure_manual.pdf) (accessed: 10.01.24).
21. Ethicon, Wound Closure Manual. Monocryl (polyglactone 25) Sutures, Instructions for Use. 2021. URL: <https://www.jnjmedtech.com/en-US/product/monocryl-polyglactone-25-suture> (accessed: 10.01.24).

## REFERENCES

1. Ailamazyan E. K. Cesarean section: common problems and regional peculiarities // Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2005;54(4):3–10. (In Russ.). DOI: 10.17816/JOWD83551.
2. Bezhenar V. F., Tsypurdeeva A. A., Dolinskiy A. K. et al. The experience of a standardized technique of laparoscopic myomectomy // Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2012;61(4):23–32. (In Russ.). DOI: 10.17816/JOWD61423-32.
3. Pleshkov V. V. Study of the mechanical properties of absorbable and non-absorbable suture materials // Smolensk Medical Almanac. 2021;(3):80–84. ISSN: 2413-9246.
4. Petrov S. V. General surgery. Textbook. Moscow, Publishing group GEOTARMedia, 2012:365–412. ISBN 978-5-9704-2281-6.
5. Vinnik Yu. S., Markelova N. M., Vasilenya E. S. Rationale for the use of a new suture material in experimental surgery // Kuban Scientific Medical Bulletin. 2013;(4):31–34.
6. Bariol S., Stewart G., Tolley D. Laparoscopic suturing: effect of instrument handling on suture strength // Journal of Endourology. 2004;19(9):1127–1133. DOI: 10.1089/END.2005.19.1127.
7. Alsarhan M., Alnofaie H., Ateeq R., Almahdy A. The effect of chlorhexidine and Listerine® mouthwashes on the tensile strength of selected absorbable sutures: An in vitro study // Biomed Res. Int. 2018;2018:8531706. DOI: 10.1155/2018/8531706.
8. Lee K. H., Chu C. C. The role of superoxide ions in the degradation of synthetic absorbable sutures // J. Biomed. Mater. Res. 2000;49(1):25–35. DOI: 10.1002/(sici)1097-4636(200001)49:13.0.co;2-i.

9. Plekhanov A. N., Bezhenar V. F., Epifanova T. A., Bezhenar F. V. Comparative characteristics of hemostasis during vaginal hysterectomy // *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2019;26(6):61–69. (In Russ.). DOI: 10.25207/1608-6228-2019-26-6-61-69.
10. Bezhenar V. F., Kuzmina N. S., Palastin P. M., Ivanov O. A. The effect of electrosurgical energy on suture material: an experimental study // *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2022;71(5):5–12. DOI: 10.17816/JOWD100264.
11. Svistushkin V. M., Sinkov E. V., Shchennikova E. S. et al. The use of high-tech methods in the surgical treatment of patients with chronic rhinitis // *Consilium Medicum*. 2019;21(11):47–49. DOI: 10.26442/20751753.2019.11.190638.
12. Ostromensky V. V., Borisov A. V., Glukhov E. Yu. et al. The state of the uterine scar after argonoplastic coagulation (experimental study) // *Tauride medico-biological bulletin*. 2017;20(2):80–87. (In Russ.).
13. Moroshek A. A., Burmistrov M. V. Adenocarcinoma of the esophagus. literature review. State of the problem by the beginning of the 21st century: prevention and prognosis // *Povolzhsky Oncological Bulletin*. 2020;11(4):63–74. ISSN: 2078-1466.
14. Institutional Animal Care and Use Committee Guidebook, 2nd edition. ARENA, 2002. URL: <https://olaw.nih.gov/guidance/ARENA-OLAW-IACUC-guidebook.htm> (accessed: 10.01.24).
15. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. National Research Council, National Academy Press. 2011. URL: <https://grants.nih.gov/grants/olaw/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf> (accessed: 10.01.24).
16. Close B., Banister K., Baumans V. et al. Recommendations for euthanasia of experimental animals: Part 1 // *Laboratory Animals*. 1996;(30):293–316.
17. Close B., Banister K., Baumans V. et al. Recommendations for euthanasia of experimental animals: Part 2 // *Laboratory Animals*. 1997;(31):1–32.
18. Recognition and Alleviation of Distress in Laboratory Animals. Washington (DC): National Academies Press. 2008.
19. Recognition and Alleviation of Pain in Laboratory Animals. Washington (DC): National Academies Press. 2009.
20. Ethicon, Wound Closure Manual. Vicryl (polyglactin 910) Sutures, Instructions for Use. 2019. URL: [https://anwresidency.com/simulation/guide/resources/Ethicon\\_Wound\\_Closure\\_manual.pdf](https://anwresidency.com/simulation/guide/resources/Ethicon_Wound_Closure_manual.pdf) (accessed: 10.01.24).
21. Ethicon, Wound Closure Manual. Monocryl (poliglecaprone 25) Sutures, Instructions for Use. 2021. URL: <https://www.jnjmedtech.com/en-US/product/monocryl-poliglecaprone-25-suture> (accessed: 10.01.24).

### Информация об авторах

**Беженар Виталий Федорович**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и неонатологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-7807-4929, ResearcherID: R-7055-2017, Scopus Author ID: 57191963583, RSCI AuthorID: 271233, eLibrary SPIN: 8626-7555; **Иванов Олег Александрович**, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии, старший лаборант кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6596-4105, eLibrary SPIN: 8620-9749, AuthorID: 1154884; **Паластин Петр Михайлович**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3502-2499, eLibrary SPIN: 8008-8723; **Дерий Эдуард Константинович**, Общество с ограниченной ответственностью «Медиэстетик» (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8458-0134, eLibrary SPIN: 6127-4630, AuthorID: 1209185; **Юкина Галина Юрьевна**, кандидат биологических наук, зав. научной лабораторией патоморфологии НКЦ патоморфологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8888-4135, eLibrary SPIN: 2533-2084; **Сухорукова Елена Геннадиевна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научной лаборатории патоморфологии НКЦ патоморфологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5521-7248, SPIN: 2115-9041.

### Information about authors

**Bezhenar Vitalii F.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-7807-4929, ResearcherID: R-7055-2017, Scopus Author ID: 57191963583, RSCI AuthorID: 271233, eLibrary SPIN: 8626-7555; **Ivanov Oleg A.**, Postgraduate Student of the Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology, Senior Laboratory Assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6596-4105, eLibrary SPIN: 8620-9749, AuthorID: 1154884; **Palastin Petr M.**, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-3502-2499, eLibrary SPIN: 8008-8723; **Deriy Eduard K.**, LLC «Mediaesthetic», (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8458-0134, eLibrary SPIN: 6127-4630, AuthorID: 1209185; **Yukina Galina Yu.**, Cand. of Sci. (Biol.), Head of the Scientific Laboratory of Pathomorphology, SCC of Pathomorphology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8888-4135, eLibrary SPIN: 2533-2084; **Sukhorukova Elena G.**, Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Fellow, Scientific Laboratory of Pathomorphology, SCC of Pathomorphology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-5521-7248, SPIN: 2115-9041.



© Коллектив авторов, 2023

УДК 616.8-056.76-06 : 616.89-008.464

DOI: 10.24884/1607-4181-2022-30-3-84-91

Ю. М. Кирьянов<sup>1, 2\*</sup>, Н. А. Тотолян<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> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

## ТРАНЗИТОРНАЯ ГЛОБАЛЬНАЯ АМНЕЗИЯ У ПАЦИЕНТА С ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНОЙ АРТЕРИОПАТИЕЙ С ПОДКОРКОВЫМИ ИНФАРКТАМИ И ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ (ЦАДАСИЛ)

Поступила в редакцию 21.09.2023 г.; принята к печати 06.12.2023 г.

### Резюме

Транзиторная глобальная амнезия (ТГА) характеризуется внезапным развитием преходящих нарушений всех видов памяти с утратой возможности запоминания, антероградной и иногда ретроградной амнезией и воспроизведением происходящих событий, при сохранности сознания, с повторяющимися вопросами, произносимыми в это время пациентом, продолжительностью менее 24 часов (обычно 1 – 8 часов). При этом состоянии страдают медиальные отделы височных долей и гиппокамповы извилины. Патогенез развития ТГА включает развитие венозных расстройств по типу механизма Вальсальвы, другие нарушения кровообращения и мигрень. В статье приводится обзор литературы по развитию ТГА у пациентов с рассеянным склерозом и церебральной аутосомно-доминантной артериопатией с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ), что нехарактерно для этих пациентов, и описание редкого наблюдения за пациенткой с установленным диагнозом ЦАДАСИЛ, у которой впервые развившийся острый сосудистый ишемический эпизод протекал в виде транзиторной глобальной амнезии. Диагноз ЦАДАСИЛ был у нее установлен ранее на основании наличия в анамнезе мигрени, характерных для заболевания изменений на МРТ головного мозга, а также молекулярно-генетического анализа, выявившего гетерозиготную мутацию в гене *NOTCH3*: мутация p.207 R>R/C. В неврологическом статусе очаговых симптомов выявлено не было. При МРТ исследовании головного мозга в режиме диффузии (DWI) был выявлен характерный для ТГА точечный мелкий очаг поражения в области левой гиппокамповой извилины. Несмотря на частое описание мигрени и подкорковых инсультов при ЦАДАСИЛ, описания в литературе ТГА у таких пациентов единичны. Также единичны описания ТГА у пациентов с рассеянным склерозом (РС).

**Ключевые слова:** транзиторная глобальная амнезия, ЦАДАСИЛ, рассеянный склероз, инсульт в области гиппокампа

**Для цитирования:** Кирьянов Ю. М., Тотолян Н. А. Транзиторная глобальная амнезия у пациента с церебральной аутосомно-доминантной артериопатией с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ). Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2023; 30(3):84 – 91. DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-3-84-91.

\* Автор для связи: Юрий Михайлович Кирьянов, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: [dontwritehere@gmail.com](mailto:dontwritehere@gmail.com).

Yurii M. Kyrianov<sup>1, 2\*</sup>, Natalia A. Totolyan<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

## TRANSIENT GLOBAL AMNESIA IN PATIENTS WITH CEREBRAL AUTOSOMAL DOMINANT ARTERIOPATHY WITH SUBCORTICAL INFARCTS, AND LEUKOENCEPHALOPATHY (CADASIL)

Received 21.09.2023; accepted 06.12.2023

### Summary

Transient global amnesia (TGA) is characterized by a sudden onset of total memory dysfunction, and loss of the ability to memorize information, followed by anterograde, and sometimes, retrograde amnesia, and reproduction of current events with patient's consciousness alert, accompanied by one's repetitive questioning during this very episode that lasts less than 24 hours (usually 1-8 hours). The process involves mesial temporal lobes and hippocampi. Pathogenesis of TGA includes venous congestion

with Valsalva-like activities, other vascular dysfunction, and migraine. The article contains literature review on the development of TGA in patients with Multiple Sclerosis and Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL), which is not common for such patients, and describes a rare clinical case of confirmed CADASIL, in whom first acute vascular ischemic attack presented by TGA developed. In this patient, CADASIL was diagnosed earlier, and was based on the presence of migraine in anamnesis, common for CADASIL patients MRI abnormalities, and the result of molecular-genetic analysis, which showed gene *NOTCH3* heterozygous mutation: p.207 R>R/C. Neurological examination revealed no focal neurological signs. Brain MRI in diffusion option (DWI) revealed a small pinpoint ischemic focus in left hippocampus, which is characteristic for TGA. Despite of frequent review of migraine and subcortical ischemic events in these patients, the history of TGA is solely reported in literature. Reports of TGA development in patients with multiple sclerosis are also sole.

**Keywords:** transient global amnesia, Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL), multiple sclerosis, hippocampus stroke

**For citation:** Kyrianov Yu. M., Totolyan N. A. Transient global amnesia in patients with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts, and leukoencephalopathy (CADASIL). *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2023;30(3):84–91. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-3-84-91.

\* **Corresponding author:** Yuri M. Kyrianov, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: dontwritehere@gmail.com.

## ВВЕДЕНИЕ

Амнестический синдром представляет собой когнитивное расстройство, при котором память и научение страдают в значительно большей степени, чем другие познавательные функции и поведение. Компонентами синдрома, которые могут быть выражены в разной степени, считаются: 1) нарушение способности вспоминать информацию, запомненную до болезни (ретроградная амнезия); 2) нарушение способности запоминать новую информацию и отсутствие воспоминаний о событиях, происходивших с больным после развития церебральной дисфункции (антероградная амнезия); 3) нарушение размещения прошлого опыта во времени. При этом могут оставаться сохраненными кратковременная или оперативная память и процедурная память (на навыки, рутинные действия) [1].

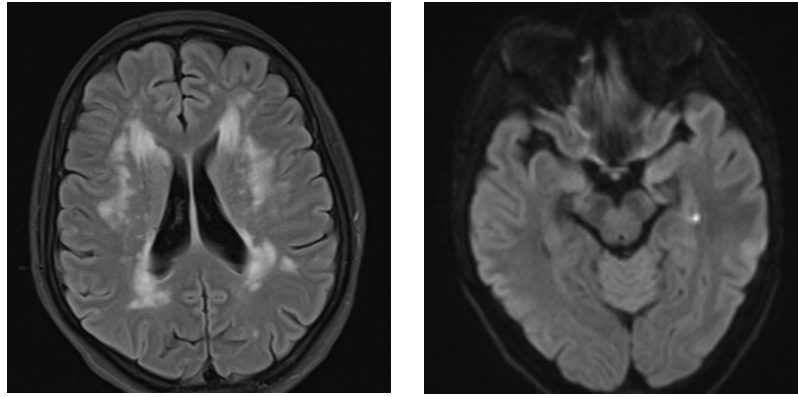
Транзиторная глобальная амнезия (ТГА) характеризуется внезапным развитием преходящих нарушений всех видов памяти с утратой возможности запоминания, антероградной и ретроградной амнезией и воспроизведением происходящих событий, при сохранности сознания, с повторяющимися вопросами, произносимыми в это время пациентом, продолжительностью менее 24 часов (обычно 1–8 часов). Распространенность ТГА составляет в среднем 5–10 случаев на 100 тыс. населения в год, увеличиваясь у лиц старше 50 лет до 23,5 случая на 100 тыс. населения в год. Однако истинная частота неизвестна, так как нарушения памяти носят преходящий характер, и больные не всегда обращаются к врачу в момент развития амнезии. Описание развития ТГА у пациентов с рассеянным склерозом и у пациентов с церебральной аутосомно-доминантной артериопатией с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ) очень редки. Мы описываем случай ТГА у пациентки с доказанной ЦАДАСИЛ.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка 53 лет предъявляет жалобы на возникновение 19.05.2022 г. эпизода внезапной потери памяти на текущие события в течение нескольких часов, а также двоение предметов по горизонтали при взгляде прямо на удаленный предмет, не-

четкость контуров предмета при взгляде вниз и в стороны, раздражительность, беспокойство и некоторую нервозность.

Анамнез заболевания. С 40-летнего возраста (2008) беспокоят головные боли по типу гемикрании, возникающие во второй половине дня, продолжительностью эпизода до 3-х недель. По поводу головных болей в 2009 г. выполнена МРТ головного мозга, где выявлены множественные очаги, расцененные как демиелинизирующие. Диагностирован вероятный рассеянный склероз. После этого около 2 месяцев беспокоило ощущение покалывания в правом углу рта, в руке и мизинце слева, которые регрессировали после приема атипичного нейролептика Сульпирида и трициклического антидепрессанта Пипофезина, занятий йогой. В 2010 г. при повторном МРТ динамики очагов не выявлено. Через 4 года при контрольном МРТ головного мозга выявлена отрицательная динамика в виде появления новых очагов, назначен иммуномодулятор Копаксон, который получала с 2014 г. по 2016 г. Выполнялись контрольные МРТ головного мозга в 2015 и 2016 гг. — без динамики очагов дисциркуляторной природы, лейкоареоза. В 2016 г. была госпитализирована в клинику неврологии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова. В неврологическом статусе — цефалгия (давящие головные боли в затылочной области, по задней поверхности шеи, возникающие во второй половине дня с частотой 3–4 раза в неделю), псевдобульбарный синдром. Заключение МРТ головного мозга от 2016 г.: МР-картина наиболее характерна для очаговых изменений в веществе головного мозга сосудистого генеза, без отрицательной МР-динамики по сравнению с предыдущими МР-исследованиями; демиелинизирующий характер изменений менее вероятен; МР-признаки умеренно выраженной вентрикуломегалии. МРА: вариант строения интракраниальных артерий — разомкнутый Виллизиев круг. Дуплексное сканирование сосудов мозга — без признаков атеросклероза. Лабораторные показатели крови и мочи в пределах нормы. Проведена люмбальная пункция с исследованием цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) на свободные легкие цепи каппа и ламбда (не выявляе-



а

б

МРТ головного мозга пациентки Г. (а), аксиальная проекция, FLAIR, имеется множественное изменение МР-сигнала от белого вещества больших полушарий перивентрикулярно и в глубоких отделах мозга в виде лейкоареоза, характерное для болезни мелких сосудов, ЦАДАСИЛ (Fazekas 3); аксиальная проекция (б), DWI, выявляется мелкий, точечный очаг ишемии в области левого гиппокампа у той же пациентки

Brain MRI of the patient G. (a), axial option, FLAIR. It shows multiple MR white matter lesions in periventricular and deep hemispheric zones, presented by leucoareosis, which is common for small vessel disease, such as CADASIL (Fazekas 3); axial option (b), DWI, shows small spot-like ischemic focus in left hippocampus of the same patient

ны), антитела к бета-2 гликопротеину класса IgG методом непрямой иммунофлюоресценции (не обнаружены); диагностику гранулематозных васкулитов (отрицательно). В общем анализе ЦСЖ: белок 363 мг/л, цитоз 1/3 — лимфоцит, глюкоза 3,00 ммоль/л, хлор 119,0 ммоль/л (в норме). Вирусологическое исследование ликвора на вирусы герпеса, боррелии, гепатиты В и С, вирус клещевого энцефалита, сифилис отрицательные. Таким образом, рассеянный склероз был исключен. Осмотрена офтальмологом: OU — миопия высокой степени, миопический астигматизм, вторичная периферическая хориоретинальная дистрофия (ПХРД). Был установлен окончательный диагноз: «Последствия перенесенной изолированной церебральной васкулопатии неуточненной. Головная боль напряжения. Сопутствующий: OU: миопия высокой степени, миопический астигматизм, вторичная ПХРД. Специфические фобии у акцентуированной личности». Проводилась метаболическая терапия, анксиолитики, миорелаксанты с положительным эффектом. Рекомендовано дообследование для исключения ЦАДАСИЛ. С 2018 г. появилось двоение при взгляде на удаленные предметы. В 2020 г. двоение предметов стало появляться на более близком расстоянии. Вновь госпитализирована в другой неврологический стационар, где впервые проведен молекулярно-генетический анализ на ЦАДАСИЛ, при котором выявлена гетерозиготная мутация p.207 R>R/C в гене *NOTCH3*. Установлен диагноз ЦАДАСИЛ. Следует отметить наличие хронической стрессовой ситуации, о которой пациентка отказалась рассказывать, и кризовое течение гипертонической болезни.

19.05.2022 г. через 2 часа после переписки в чате с подругами пациентка забыла, что вела переписку,

не помнила содержание сообщений. Самостоятельно доехала с работы домой. Со слов дочери, у пациентки речь была «скомканной», пациентка плохо формулировала фразы. Память была нарушена в течение всего дня до вечера, в течение нескольких часов. На следующий день выполнена МРТ головного мозга, где в режиме диффузионно-взвешенных изображений обнаружен мелкий очаг ишемии в области левого гиппокампа (рисунок).

Бригадой скорой медицинской помощи экстренно доставлена в неврологический стационар, где находилась в течение 14 дней. В неврологическом статусе при поступлении в стационар 20.05.2022 г. выявлялась легкая правосторонняя пирамидная недостаточность. В анамнезе — пищевод Барретта, летом 2021г. — COVID-19, легкая форма; гипертоническая болезнь, кризовое течение; боли в тазобедренных суставах с 2021 г., хронический геморрой; варикозная болезнь вен нижних конечностей. Наследственность: отец пациентки перенес несколько инсультов, умер в 67 лет; у дяди (по отцовской линии) — когнитивные расстройства; у дочери пациентки 28 лет год назад впервые возник приступ мигрени со свето- и звукобоязнью (МРТ головного мозга без патологии), мать пациентки умерла в 67 лет от онкологического заболевания. Проведено обследование. Клинический, биохимический анализы крови, коагулограмма в норме. Антитела к гепатитам В, С, ВИЧ-инфекции отрицательные. В анализах мочи выявлялась эритроцитурия (633 в поле зрения), бактериурия (97 в поле зрения), слизь (35 в поле зрения). На ЭКГ — синусовый ритм, элементы нагрузки на левое предсердие, косвенные признаки гипертрофии левого желудочка, изменения реполяризации, вероятно, вторичного генеза. Проведено суточное монито-

рирование ЭКГ и АД, патологии не выявлено. При ЭХО-КГ минимальные изменения в виде легкого уплотнения створок митрального клапана с приклапанной митральной, трикуспидальной и пульмональной регургитацией. При электронейромиографии данных за полинейропатию не получено. Рентгенограмма органов грудной клетки в норме. Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (БЦА) на шейном уровне выявило начальные признаки атеросклеротического поражения БЦА, интракраниально кровоток был без гемодинамически значимых асимметрий. Консультация кардиолога, диагноз: «Лакунарный ишемический инсульт от 19.05.2022 г. Гипертоническая болезнь III ст., риск ССО 4. Дислипидемия. Хронический геморрой вне обострения. Варикозная болезнь вен нижних конечностей вне обострения». Пациентка консультирована ревматологом по поводу нагрузочных болей в правом тазобедренном суставе. По МРТ правого тазобедренного сустава от 2020 г. описаны МР-признаки энтезита средних ягодичных мышц в области их прикрепления к большому вертелу правой бедренной кости, энхондрома головки левой бедренной кости, остеоартроз правого тазобедренного сустава. Рекомендован курс хондропротекторов 3–6 месяцев, при сохранении болей – внутрисуставное их введение. Консультация офтальмолога, установлен диагноз: «H51.9 Нарушение содружественного движения глаз неуточненное, OU: непостоянное косоглазие, частичный птоз. Гипертоническая ангиопатия сетчатки. Начальная катаракта. Миопическая болезнь: миопия высокой степени, осложненная центральная хориоретинальная дистрофия. Состояние после лазерной коррекции. Пресбиопия». Установлен окончательный диагноз: «Лакунарный ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии (в проекции левого гиппокампа) от 19.05.2022 г. Лейкоэнцефалопатия. Генетически подтвержденный синдром ЦАДАСИЛ (выявлена мутация в гене NOTCH3). Атеросклероз БЦА без формирования гемодинамически значимых стенозов. Сопутствующий: гипертоническая болезнь III ст., риск сердечно-сосудистых осложнений 4. Дислипидемия. OU: миопия высокой степени. Сложный миопический астигматизм. Рефракционная амблиопия. Гипертоническая ангиопатия сетчатки. Хронический геморрой вне обострения. Варикозная болезнь вен нижних конечностей вне обострения. Двусторонний коксартроз, ФСН1». Проведено лечение антиагрегантами, антиоксидантами, гипотензивными препаратами, анксиолитиками, статинами, нестероидными противовоспалительными средствами, гастропротекторами. Выписана из стационара в удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжить начатую терапию, провести МРТ левого тазобедренного сустава по поводу энхондромы левой бедренной кости с наблюдением и лечением у травматолога.

При амбулаторном осмотре через 1 месяц: пациентка тревожна, легкий двусторонний врожденный полуптоз, зрачки равны, реакции на свет живые; слегка не доводит глазные яблоки вправо и влево (возникает диплопия по горизонтали); не доводит глазные яблоки вниз кнаружи с 2 сторон; при взгляде вниз возникает конвергенция глазных яблок, диплопия; гемианопсии нет. Язык девирует вправо, другие черепные нервы в норме. Парезов в конечностях нет. Мышечный тонус и глубокие рефлексы на верхних конечностях низкие, на нижних конечностях средней живости, симметричны; патологических рефлексов нет. Поверхностная чувствительность сохранена; диффузно снижено вибрационное чувство до 7 секунд. Координаторные пробы выполняет без интенции и атаксии, в позе Ромберга устойчива. Рекомендовано прекращение приема статинов ввиду высокого риска кровотечений из-за пониженного уровня холестерина в крови, микрогематурии и дальнейшее наблюдение невролога.

## ОБСУЖДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ТГА чаще развивается у женщин среднего и пожилого возраста, соотношение женщин и мужчин составляет 4:1. Транзиторная глобальная амнезия в нашем сегодняшнем понимании этого состояния впервые была четко описана С. М. Fisher и R. D. Adams в 1964 г., хотя еще в 1956 г. М. В. Bender и одновременно независимо от него J. Courjion и J. Guyotat описали синдром внезапной временной потери памяти сосудистой природы, обозначив ее как «амнестический инсульт» [2, 3].

L. Caplan в 1985 г. и позже J. R. Hodges и С. P. Warlow в 1990 г. предложили специфические критерии диагностики этого состояния, которые включают следующие положения: 1) атака была засвидетельствована опытным наблюдателем и описана как явная потеря недавней памяти (антероградная амнезия); 2) отсутствовало помутнение сознания или другие когнитивные нарушения, кроме амнезии; 3) во время или после приступа не было никаких очаговых неврологических симптомов или нарушений; 4) за последние 2 года не было никаких признаков эпилепсии или активной эпилепсии, и у пациента не было каких-либо недавних травм головы; 5) атака разрешилась в течение 24 часов [4]. С тех пор интерес клиницистов и исследователей был направлен на изучение возможной этиологии и механизмов развития этого расстройства, которое ограничено несколькими часами (до 24 часов) и не требует какой-либо специфической терапии. Существовало 3 основных патогенетических теории развития ТГА: первая приравнивала ТГА к транзиторной ишемической атаке (ТИА), вторая предполагала эпилептическую природу ТГА (транзиторная эпилептическая амнезия, ТЭА) и третья говорила о значимой роли мигрени в развитии ТГА. Однако в последующем ни одна из этих теорий полностью не подтвердилась. Обсуждается

связь патофизиологических механизмов ТГА с развитием локального вазоспазма, возможной микроэмболией интракраниальных сосудов и гипоперфузией участков мозга, контролирующих мнестические функции, затруднением венозного оттока из полости черепа, в частности, клапанной недостаточностью внутренней яремной вены. Развитие ТГА может быть обусловлено особой генетически запрограммированной селективной уязвимостью к метаболическому и оксидативному стрессу сектора Ca1 аммонова рога гиппокампа, играющего важную роль в процессе консолидации памяти. T. Bartsch et al. (2006) показали, что при одностороннем очаге значительный эпизодический дефицит вербальной памяти в острую фазу болезни был связан с поражением доминантного полушария, тогда как ухудшение зрительно-пространственной памяти было ассоциировано с поражением субдоминантной гемисферы мозга. Авторы делают вывод, что ТГА может рассматриваться в качестве модели преходящего фокального повреждения «кругов памяти» (круг Папеца) в медиальных отделах височной доли [5, 6].

Все же ведущей гипотезой является предположение о развитии ТГА из-за нарушенного венозного оттока от височных долей мозга. Быстрое действие или движение, связанное с маневром Вальсальвы и повышением внутригрудного давления, будет препятствовать венозному оттоку в верхнюю полую вену и последовательно приведет к ретроградному потоку в яремной вене при наличии функциональной недостаточности клапана. Это, в свою очередь, вызовет венозную гипертензию в медиальных отделах височных долей, что объясняет нарушения памяти. У пациентов с ТГА, особенно развившейся после маневра Вальсальвы, значительно чаще, чем у пациентов с ТИА, выявляется ретроградный ток крови по внутренней яремной вене и недостаточность клапанного аппарата [7].

Многими авторами описана связь эпизодов ТГА с некоторыми факторами, которые могли служить катализатором ее развития, например, физическое напряжение, горячая или холодная ванна (резкие изменения температуры), ссора или другая эмоциональная нагрузка или переживание, маневр Вальсальвы (кашель), сексуальный контакт, гипертонический криз и проч. Нельзя исключить роль хронического эмоционального стресса как предрасполагающего к развитию ТГА фактора, что в определенной степени перекликается с точкой зрения P. Quinette et al. (2006), согласно которой больные с ТГА могут отличаться личностными особенностями, делающими их более подверженными психическому стрессу. Недостаток очевидности органического происхождения ТГА и ее связь с психологическими проблемами заставляет изучать роль психологических факторов в развитии ТГА. Было показано, что большинство этих катализирующих факторов являются стрессогенными и

фобическими. А пациенты, переносящие ТГА, по сравнению с теми, что переносят ТИА, имеют семейный или персональный анамнез психических заболеваний или алкоголизма [1, 5, 8, 9].

Таким образом, в дифференциальный диагноз ТГА необходимо включать ТИА или инсульт в вертебрально-базиллярном бассейне, фокальные припадки (включая ТЭА), постприступное состояние, диссоциативное расстройство или психогенную амнезию, посттравматическую амнезию и метаболическое расстройство, такое как гипогликемия. Следует помнить, что изолированная потеря памяти — очень редкое проявление ишемического инсульта, а эпилептические припадки характеризуются более коротким течением (менее 60 мин), чем ТГА, и склонностью к повторам и иногда ассоциацией с оральными автоматизмами, вкусовыми или обонятельными галлюцинациями и изменениями на ЭЭГ в височных или лобно-височных отведениях [7].

Имеется достаточно много публикаций, свидетельствующих о сосудистой природе ТГА с образованием иногда мелких, точечных очагов в латеральных отделах одного или обоих гиппокампов, видимых в остром периоде на МРТ в режиме диффузионно-взвешенного изображения (DWI) [10–14]. Однако эти изменения обычно являются обратимыми, поскольку исчезают при повторном МРТ-исследовании через 4–6 месяцев, в то же время, они в большом проценте случаев служат причиной развития повторных эпизодов ТГА, но не инсультов. Тем не менее, патогенетические механизмы ишемии при ТГА, видимо, отличаются от тех, которые имеются при типичных ишемических состояниях. Для ТГА, возможно, более характерны отсроченная гибель нейронов и отсроченное появление очагов интенсивного DWI-сигнала [1, 15].

P. D. Shanmugarajah, A. J. Alty, B. O. Lily B и H. L. Ford в 2017 г. описали первый случай ТГА у пациента с рассеянным склерозом (РС) и подчеркнули, что обострение РС может вызвать острое когнитивное ухудшение, а не классические проявления болезни, такие как неврит зрительного нерва и парапарез [16]. В описанном ими случае изолированный обратимый эпизод амнезии явился вторичным проявлением острой демиелинизации, что привело к постановке диагноза ремитирующего РС после первого обострения и диагностики клинически изолированного синдрома (КИС), разделенных в пространстве и времени. Особенностью данного наблюдения было длительное течение ТГА в течение нескольких недель, что авторы связали с формированием новых воспалительных очагов в височных долях мозга.

К. А. Дибривная и др. (2014) привели редкий случай развития кратковременной глобальной амнезии после курса пульс-терапии лечения кортикостероидами пациентки с обострением РС, что сопровождалось появлением нового очага демие-

елинизации на МРТ головного мозга. Комплексное обследование позволило исключить другие причины преходящей глобальной амнезии. Авторы отмечают, что наличие широкого спектра побочных явлений, в том числе психических нарушений, требует постоянного наблюдения за больными, получающими пульс-терапию кортикостероидами [17].

Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ) является наследственной системной артериопатией, передающейся по аутосомно-доминантному типу, и поражающей мелкие сосуды головного мозга и других органов и тканей, в том числе кожи, которая возникает в результате миссенс-мутации в гене *NOTCH3*, расположенном на 19 хромосоме. Клинически заболевание характеризуется развитием главным образом инсультов и сосудистой деменции в молодом возрасте. Дополнительными клиническими проявлениями заболевания признаются мигрень, чаще с аурой, психические расстройства (обычно в виде тревоги и депрессии) и эпилептические припадки. Наряду с этим описываются асимптомные микрокровоизлияния и редко — лобарные гемарагии. Сосудистая деменция обычно развивается в постинсультном периоде, хотя бывают случаи развития подкорковой деменции без предшествующих инфарктов [18]. Однако некоторые авторы приписывают ключевую роль в развитии и прогрессировании когнитивных нарушений лакунарным повреждениям вещества мозга, а также увеличению количества микрокровоизлияний и объема желудочков мозга [19, 20]. Когнитивные нарушения обычно начинаются с расстройств внимания и исполнительных функций в результате поражения подкорковых связей лобных долей, тогда как зрительно-пространственные функции, процессы понимания и семантической памяти длительное время остаются интактными [18]. С возрастом присоединяются другие когнитивные нарушения, свидетельствующие о диффузном поражении мозга, с относительной сохранностью процессов кодирования эпизодической памяти [21]. L. Caeiro, J. M. Ferro (2006) при анализе литературных данных подтверждают, что при ЦАДАСИЛ развивается в чистом виде сосудистая деменция. Одним из наиболее тяжелых психических расстройств при ЦАДАСИЛ описывается апатия, развитие которой происходит в далеко зашедшей стадии болезни и связывается с уменьшением поверхности коры медиофронтальной и орбитофронтальной зон больших полушарий мозга в большей степени, чем с ее утолщением, вторичным к аккумуляции повреждения при этом заболевании [22].

А. А. Мороз, Н. Ю. Абрамычева, Е. О. Иванова и др. в 2017 г. описали 2 генетически подтвержденных случая ЦАДАСИЛ с атипичной клинической картиной, манифестировавших в виде тремора, преимущественно мозжечкового либо эссенци-

ального типа в сочетании с когнитивными и аффективными нарушениями. Авторы рекомендуют включение ЦАДАСИЛ в дифференциально-диагностический поиск при обследовании пациентов с неясным экстрапирамидным синдромом и отмечают, что следует учитывать клиническую картину (мигрень с аурой, подкорковые инсульты, наследственную предрасположенность) и картину МРТ головного мозга, для которой характерно обнаружение симметричного поражения белого вещества полюсов височных долей и наружных капсул [23].

L. Pradotto et al. в 2016 г. описали случай рецидивирующей транзиторной глобальной амнезии (ТГА) как проявление ЦАДАСИЛ у 73-летней женщины, у которой рецидивировали эпизоды ТГА, а также выявлялись когнитивные расстройства, психические нарушения (депрессия, суицидная попытка) и делирий на фоне поздно начавшейся мигрени, артериальной гипертензии и гиперхолестеринемии [24]. У нее была выявлена мутация в гене *NOTCH3*, 24 экзоне (p.Cys1298Phe) (замена гуанидина на тиамин во 2-й позиции кодона 1298, что привело к замене цистеина фенолаланином, что, в свою очередь, привело к потере цистеина в EGF-подобном домене 33). Авторы отмечают, что для ЦАДАСИЛ развитие ТГА крайне нехарактерно, несмотря на вовлечение белого вещества височных долей, близко расположенного к области гиппокамповых извилин. Авторы также говорят о необходимости делать биопсию кожи при сохранении подозрения на ЦАДАСИЛ и отсутствии обнаружения мутации в гене *NOTCH3*, т. к. генетическое исследование охватывает ограниченное число экзонов, поэтому желательно использовать всю последовательность, кодирующую 34 EGF-подобных повторов.

Других описаний ТГА у пациентов с ЦАДАСИЛ или РС мы не встретили.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Любопытно, что у нашей пациентки изначально ошибочно был диагностирован рассеянный склероз, и она в течение 2 лет даже получала терапию копаксоном, который был неэффективен в плане возникновения новых очагов поражения белого вещества головного мозга при МРТ обследовании в динамике. Необычная картина МРТ головного мозга, нетипичное для РС течение заболевания, наследственный анамнез заставили заподозрить ЦАДАСИЛ, которая впоследствии была подтверждена молекулярно-генетическим исследованием крови.

Таким образом, у нашей пациентки 53 лет на фоне минимальных неврологических симптомов в виде повышенной тревожности, негрубых глазодвигательных нарушений и расстройств аккомодации, связанных с глазными заболеваниями, впервые развился эпизод острой церебральной ишемии с формированием мелкого очага в области гиппокампа доминантного полушария мозга,

что клинически проявилось развитием транзиторной глобальной амнезии. Локализация, форма и размеры очага были типичными для МРТ проявлений острой стадии ТГА, и свидетельствовали о нарушении в работе круга Папеца. Очаг локализовался в доминантном полушарии мозга и вызвал дефицит вербальной памяти при сохранности зрительно-пространственной памяти, что согласуется с данными Т. С. Bartsch et al. (2006) [6]. Фоном для развития ТГА послужил хронический (в течение последних 2-х лет) стресс, личностные особенности пациентки и кризовое течение гипертонической болезни. Все эти факторы также могут служить триггером для ТГА, а личностные особенности и тревожный синдром — наиболее частые черты, сопровождающие ЦАДАСИЛ. Особенностью наблюдения было отсутствие характерных для ЦАДАСИЛ изменений белого вещества мозга в области полюсов височных долей при нейровизуализации, хотя клинически присутствовали изменения в психоэмоциональной сфере. Этот случай подтверждает полиморфизм клинических проявлений заболевания у пациентов с ЦАДАСИЛ и возможность вовлечения коры и подкорковых образований большого мозга не только в виде постепенного развития когнитивных и психоэмоциональных нарушений, но и по типу транзиторной глобальной амнезии вследствие формирования лакунарного ишемического очага в области гиппокамповой извилины мозга. В отечественной литературе ранее мы не встречали описание ТГА у пациентов с ЦАДАСИЛ.

#### 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. Григорьева В. Н., Нестерова В. Н., Сорокина Т. А. Транзиторная глобальная амнезия в практике невролога приемно-диагностического отделения сосудистого центра // Неврологический журнал. — 2014. — № 3. — С. 13–20.
2. Arena J. E., Rabinstein A. A. Transient global amnesia // Mayo Clin Proc. — 2015. — Vol. 90, № 2. — P. 264–272. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.12.001.

3. Abbateamarco J. R., Rae-Grant A. D. Transient neurologic syndromes: A diagnostic approach. Review // Cleveland Clinic Journal of Medicine. — 2018. — Vol. 85, № 2. — P. 155–163. DOI: 10.3949/ccjm.85a.17022.
4. Hodges J. R., Warlow C. P. Syndromes of transient amnesia: towards a classification. A study of 153 cases // J. Neurol Neurosurg Psychiatry. — 1990. — Vol. 53, № 10. — P. 834–43. DOI: 10.1136/jnnp.53.10.834.
5. Яковлева Е. В., Мысовская О. В., Лобанова О. С. Транзиторная глобальная амнезия у больной с гипертоническим кризом // Архивъ внутренней медицины. — 2018. — Т. 8, № 1. — С. 77–80. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-77-80.
6. Bartsch T., Alfke K., Stinge R. et al. Selective affection of hippocampal CA-1 neurons in patients with transient global amnesia without long-term sequelae // Brain. — 2006. — Vol. 129(Pt 11). — P. 2874–84. DOI: 10.1093/brain/awl248.
8. Pantoni L. Transient global amnesia: an intriguing yet benign disturbance // Arq. Neuro-Psiquiatr. — 2019. — Vol. 77, № 1. — P. 1–2. DOI: 10.1590/0004-282X20180151.
9. Quinette P., Guillery-Girard B., Dayan J. et al. What does transient global amnesia really mean? Review of the literature and thorough study of 142 cases // Brain. — 2006. — Vol. 129, № 7). — P. 1640–58.
10. Felix M. M., Castro L. H., Maia A. C. Jr, da Rocha A. J. Evidence of acute ischemic tissue change in transient global amnesia in magnetic resonance imaging: case report and literature review // J Neuroimaging. — 2005. — Vol. 15, № 2. — P. 203–5. DOI: 10.1177/1051228404272878.
11. Liang J. F., Shen A. L., Lin S. K. Bilateral hippocampal abnormalities on diffusion-weighted MRI in transient global amnesia: report of a case // Acta Neurol Taiwan. — 2009. — Vol. 18, № 2. — P. 127–9.
12. Förster A., Griebel M., Gass A. et al. Diffusion-weighted imaging for the differential diagnosis of disorders affecting the hippocampus // Cerebrovasc Dis. — 2012. — Vol. 33, № 2. — P. 104–15. DOI: 10.1159/000332036.
13. Ravindran V., Jain S., Ming A., Bartlett R. J. Transient global amnesia in a patient with acute unilateral caudate nucleus ischemia // J Clin Neurosci. — 2004. — Vol. 11, № 6. — P. 669–72. DOI: 10.1016/j.jocn.2003.12.012.
14. Adler A. C., Warum D., Sapire J. M. Transient global amnesia caused by hippocampal infarct: case report and review of literature // Clin Imaging. — 2012. — Vol. 36, № 5. — P. 584–6. DOI: 10.1016/j.clinim.2011.11.022.
15. Auyeung M., Tsoi T. H., Cheung C. M. et al. Association of diffusion weighted imaging abnormalities and recurrence in transient global amnesia // J Clin Neurosci. — 2011. — Vol. 18, № 4. — P. 531–4. DOI: 10.1016/j.jocn.2010.08.019.
16. Shanmugarajah P. D., Alty J., Lily O., Ford H. L. Lesson of the month 2: Transient reversible amnesia in multiple sclerosis // Clinical Medicine. — 2017. — Vol. 17, № 1. — P. 88–90.
17. Дибричная К. А., Мельников М. В., Бойко О. В. и др. Побочные эффекты терапии глюкокортикостероидами при рассеянном склерозе: описание клинического случая с глобальной амнезией // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. — 2014. — Т. 114, № 2–2. — С. 83–86.
18. Pradotto L., Azan G., Doriguzzi C. et al. Sporadic vascular dementia as clinical presentation of a new missense mutation within exon 7 of NOTCH3 gene // J. Neurol. Sci. — 2008. — Vol. 271. — P. 207–210.
19. Viswanathan A., Gschwendtner A., Guichard J.-P., et al. Lacunar lesions are independently associated with disability and cognitive impairment in CADASIL // Neurology. — 2007. — Vol. 69, № 2. — P. 172–179. DOI: 10.1212/01.wnl.0000265221.05610.70
20. Liem M. K., Lesnik Oberstein S. A. J., Haan J. et al. MRI correlates of cognitive decline in CADASIL. A 7-year follow-up study // Neurology. — 2009. — Vol. 72, № 2. — P. 143–148. DOI: 10.1212/01.wnl.0000339038.65508.96.

21. Caeiro L., Ferro J. M. Cognitive profile in CADASIL patients // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2006. – Vol. 77. – P. 143–144. DOI: 10.1136/jnnp.2005.075101.

22. Jouvent E., Reyes S., Mangin J.-F. et al. Apathy is related to cortex morphology in CADASIL // *Neurology*. – 2011. – Vol. 76, № 17. – P. 1472–1477. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31821810a4.

23. Мороз А. А., Абрамичева Н. Ю., Иванова Е. О. и др. Атипичные клинические случаи церебральной ауто-сомно-доминантной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ) // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2017. – Т. 11, № 1. – С. 68–72.

24. Pradotto L., Orsi L., Mencarelli M. et al. Recurrent transient global amnesia as presenting symptoms of CADASIL. Case report // *Clinical Case Reports*. – 2016. – Vol. 4, № 11. – P. 1045–1048. DOI: 10.1002/ccr3.666.

## REFERENCES

1. Grigoryeva V. N., Nesterova V. N., Sorokina T. A. Transient global amnesia in the practice of a neurologist in emergency room of stroke center // *Nevrologicheskiy Zhurnal*. 2014;(3):13–20. (In Russ.).

2. Arena J. E., Rabinstein A. A. Transient global amnesia // *Mayo Clin Proc*. 2015;90(2):264–272. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.12.001.

3. Abbatemarco J. R., Rae-Grant A. D. Transient neurologic syndromes: A diagnostic approach. Review // *Cleveland Clinic Journal of Medicine* February. 2018;85(2):155–163. DOI: 10.3949/ccjm.85a.17022.

4. Hodges J. R., Warlow C. P. Syndromes of transient amnesia: towards a classification. A study of 153 cases // *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53(10):834–43. DOI: 10.1136/jnnp.53.10.834.

5. Yakovleva E. V., Mysovskaya O. V., Lobanova O. S. Transient global amnesia in a patient with hypertensive crisis // *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018;8(1):77–80. (In Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-77-80.

6. Bartsch T., Alfke K., Stinge R. et al. Selective affection of hippocampal CA-1 neurons in patients with transient global amnesia without long-term sequelae // *Brain*. 2006;129(Pt 11):2874–84. DOI: 10.1093/brain/awl248.

8. Pantoni L. Transient global amnesia: an intriguing yet benign disturbance // *Arq. Neuro-Psiquiatr*. 2019;77(1):1–2. DOI: 10.1590/0004-282X20180151.

9. Quinette P., Guillery-Girard B., Dayan J. et al. What does transient global amnesia really mean? Review of the literature and thorough study of 142 cases // *Brain*. 2006;129(7):1640–58.

10. Felix M. M., Castro L. H., Maia A. C. Jr, da Rocha A. J. Evidence of acute ischemic tissue change in transient global amnesia in magnetic resonance imaging: case report and literature review // *J Neuroimaging*. 2005;15(2):203–5. DOI: 10.1177/1051228404272878.

11. Liang J. F., Shen A. L., Lin S. K. Bilateral hippocampal abnormalities on diffusion-weighted MRI in transient glob-

al amnesia: report of a case // *Acta Neurol Taiwan*. 2009; 18(2):127–9.

12. Förster A., Griebel M., Gass A. et al. Diffusion-weighted imaging for the differential diagnosis of disorders affecting the hippocampus // *Cerebrovasc Dis*. 2012;33(2):104–15. DOI: 10.1159/000332036.

13. Ravindran V., Jain S., Ming A., Bartlett R. J. Transient global amnesia in a patient with acute unilateral caudate nucleus ischemia // *J Clin Neurosci*. 2004;11(6):669–72. DOI: 10.1016/j.jocn.2003.12.012.

14. Adler A. C., Warum D., Sapire J. M. Transient global amnesia caused by hippocampal infarct: case report and review of literature // *Clin Imaging*. 2012;36(5):584–6. DOI: 10.1016/j.clinimag.2011.11.022.

15. Auyeung M., Tsoi T. H., Cheung C. M. et al. Association of diffusion weighted imaging abnormalities and recurrence in transient global amnesia // *J Clin Neurosci*. 2011; 18(4):531–4. DOI: 10.1016/j.jocn.2010.08.019.

16. Shanmugarajah P. D., Alty J., Lily O., Ford H. L. Lesion of the month 2: Transient reversible amnesia in multiple sclerosis // *Clinical Medicine*. 2017;17(1): 88–90.

17. Dibrivnaia K. A., Mel'nikov M. V., Boiko O. V. et al. Side-effects of glucocorticosteroids in multiple sclerosis: a case report of a patient with global amnesia // *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2014;114(2–2): 83–86. (In Russ.).

18. Pradotto L., Azan G., Doriguzzi C. et al. Sporadic vascular dementia as clinical presentation of a new missense mutation within exon 7 of NOTCH3 gene // *J Neurol. Sci*. 2008;271:207–210.

19. Viswanathan A., Gschwendtner A., Guichard J.-P. et al. Lacunar lesions are independently associated with disability and cognitive impairment in CADASIL // *Neurology*. 2007;69(2):172–179. DOI: https://DOI.org/10.1212/01.wnl.0000265221.05610.70.

20. Liem M. K., Lesnik Oberstein S. A. J., Haan J. et al. MRI correlates of cognitive decline in CADASIL. A 7-year follow-up study // *Neurology*. 2009;72(2):143–148. DOI: 10.1212/01.wnl.0000339038.65508.96.

21. Caeiro L., Ferro J. M. Cognitive profile in CADASIL patients // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:143–144. DOI: 10.1136/jnnp.2005.075101.

22. Jouvent E., Reyes S., Mangin J.-F. et al. Apathy is related to cortex morphology in CADASIL // *Neurology*. 2011;76(17):1472–1477. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31821810a4.

23. Moroz A. A., Abramychева N. Yu., Ivanova E. O. et al. Atypical clinical cases of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) // *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2017;11(1):68–72. (In Russ.).

24. Pradotto L., Orsi L., Mencarelli M. et al. Recurrent transient global amnesia as presenting symptoms of CADASIL. Case report // *Clinical Case Reports* 2016;4(11):1045–1048. DOI: 10.1002/ccr3.666.

## Информация об авторах

**Кириянов Юрий Михайлович**, врач-невролог высшей квалификационной категории, аспирант кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии клиники нервных болезней, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-5601-5899; **Тотолян Наталья Агафоновна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6715-8203.

## Information about authors

**Kyrianov Yuri M.**, Neurologist of the Highest Qualification Category, Postgraduate Student of the Department of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Anesthesiologist and Intensivist of the Intensive Care Unit of the Clinic of Nervous Diseases, Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-5601-5899; **Totolyan Natalia A.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6715-8203.



© Коллектив авторов, 2023

УДК 616-056.7 : 612.67

DOI: 10.24884/1607-4181-2022-30-3-92-99

**М. А. Корженевская\*, С. В. Кашина, Т. Л. Гиндина, О. Л. Романова, В. А. Середина, С. А. Лаптев**

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

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТКИ С ПРОГЕРОИДНЫМ ФЕНОТИПОМ

Поступила в редакцию 23.05.2023 г.; принята к печати 06.12.2023 г.

### Резюме

В настоящее время в медицинской генетике сохраняется значительный разрыв между реальной врачебной помощью и научными достижениями в области молекулярно-биологических технологий. Диагноз наследственной патологии ставится нечасто, а генетические знания не спеша входят в медицинскую практику. Большая часть больных с наследственными заболеваниями имеет совершенно другие диагнозы и лечится у специалистов по принципу ведущего клинического симптома, как, например, умственная отсталость, скелетные деформации, глазная патология, тугоухость, атрофические, ихтиозоподобные или псориазоформные изменения кожи и т. д. Клиника наследственной патологии нередко бывает похожа на хорошо известные и часто встречающиеся болезни, поскольку существует фенотипическое сходство между генетически гетерогенными заболеваниями. При этом ошибочная диагностика приводит к патогенетически неоправданному лечению. В нашей работе описан клинический случай прогероидного синдрома, подтвержденного цитогенетической диагностикой на базе ПСПбГМУ. Пациентка на протяжении 26 лет наблюдалась с различными дерматологическими синдромами. При мультидисциплинарном подходе к верификации наследственного заболевания врачам-дерматовенерологам и врачам-генетикам удалось уточнить наследственный характер поражения кожи у пациентки и подтвердить у нее прогероидный синдром.

**Ключевые слова:** прогероидный фенотип, стигмы дизэмбриогенеза и малые аномалии развития, особенности фенотипа при наследственных синдромах

**Для цитирования:** Корженевская М. А., Кашина С. В., Гиндина Т. Л., Романова О. Л., Середина В. А., Лаптев С. А. Морфологические особенности пациентки с прогероидным фенотипом. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2023; 30(3):92–99. DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-3-92-99.

\* Автор для связи: Марина Анатольевна Корженевская, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: [korgmar@rambler.ru](mailto:korgmar@rambler.ru).

**Marina A. Korzhenevskaya\*, Svetlana V. Kashina, Tatyana L. Gindina, Oksana L. Romanova, Vera A. Seredina, Sergey A. Laptiev,**

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

## MORPHOLOGICAL FEATURES OF A PATIENT WITH PROGEROID PHENOTYPE

Received 23.05.2023; accepted 06.12.2023

Currently, in medical genetics, there is a significant gap between real medical care and scientific achievements in the field of molecular biological technologies. The diagnosis of hereditary pathology is made infrequently, and genetic knowledge is slowly entering medical practice. Most patients with hereditary disorders are under completely different diagnoses and are treated by specialists according to the principle of the leading clinical symptom, such as, for example, mental retardation, skeletal deformities, ocular pathology, hearing loss, atrophic, ichthyosis-like or psoriasiform skin changes, etc. The clinic of hereditary diseases is often similar to well-known and frequently occurring diseases, since there is a phenotypic similarity of genetically heterogeneous diseases. Misdiagnosis leads to pathogenetically unjustified treatment. In our work, we described a clinical case of progeroid syndrome that confirmed by cytogenetic diagnostics based on the Pavlov University (Saint Petersburg, Russia). The patient has been observed with various dermatological syndromes for 26 years. With a multidisciplinary

approach to the verification of hereditary disease, dermatovenereologists and geneticists were able to define the hereditary nature of the skin lesion in the patient and confirm her progeroid syndrome.

**Keywords:** progeroid phenotype, dysembryogenesis stigmas and minor developmental anomalies, phenotypic features in hereditary syndromes

**For citation:** Korzhenevskaya M. A., Kashina S. V., Gindina T. L., Romanova O. L., Seredina V. A., Laptiev S. A. Morphological features of a patient with progeroid phenotype. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2023;30(3):92–99. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-3-92-99.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Врожденные и наследственные болезни откладывают специфический отпечаток на фенотип или внешний облик пациента. Каждый пациент с конкретным наследственным заболеванием имеет свой особый индивидуальный генотип (генетический ландшафт), определяющий характерную клиническую картину или фенотип заболевания. Опытный глаз специалиста может сразу заметить немаловажные признаки патологии: несоответствие физического или умственного развития возрасту больного, наличие у него специфических черт лица, изменение строения черепа, конечностей, кожи, волос, зубов и т. д. Поскольку наследственная и врожденная патология встречаются у пациентов детского и взрослого возраста, то врачи любой специальности в своей практике должны обладать навыком выявления малых аномалий развития (МАР), называемых стигмами дизэмбриогенеза.

МАР характеризуются морфологическими изменениями отдельных органов или тканей, выходящими за пределы вариации нормы, которые не сопровождаются нарушением функции органа, а также не являются существенным косметическим дефектом. МАР могут затрагивать почти все структуры тела человека, они не требуют лечения, но имеют диагностическое и прогностическое значение. Возникновение этих вариантов связывают с эмбриональным или с плодным периодом морфогенеза человека, хотя чаще всего МАР проявляются как нарушения гистогенеза. На сегодняшний день у человека описано более 200 МАР, большая часть из которых локализована на лице, кистях и стопах. Однако только около 80 из них важны в диагностике наследственных заболеваний. Анализ МАР у здоровых и больных людей показывает их различную диагностическую и прогностическую значимость, поэтому среди МАР принято выделять фоновые признаки и, собственно, микроаномалии [1, 2].

Фоновые признаки широко распространены в популяции, они равновероятно встречаются у здоровых и больных лиц. К фоновым признакам можно отнести форму или овал лица, разрез глаз, синопсиз, свободную или приросшую мочку уха. В свою очередь, микроаномалии чаще встречаются в популяции у лиц с наследственной патологией, нежели у здоровых. К ним можно отнести гипоплию гипертелоризм глаз, короткий или длинный

фильтр, седловидное переносье, клювовидный нос, эпикант, необычную форму ушной раковины, низкое расположение ушей, гипоплазию челюстей, аномалии зубов, пальцев кистей и стоп, низкий рост, алопеции и др. По четкости регистрации аномалии развития можно разделить на 3 группы:

1) альтернативные, которые могут быть или не быть, например, насечки на ухе, папилломы, дефекты скальпа;

2) измерительные, которые определяются числовыми значениями, например, удлинение, укорочение или смещение части тела или органа;

3) описательные — изменения цвета и формы тканей, волос, кожи.

Велико значение тех МАР, которые у здоровых лиц почти не встречаются, так как их выявление позволяет заподозрить наследственную патологию у пациентов. Именно поэтому многие исследователи склонны рассматривать микроаномалии как маркеры наследственных и врожденных болезней. Например, к микропроявлениям крупного врожденного порока — расщелины губы и неба относят аномалии фронтальных зубов верхней челюсти, асимметрию носовой перегородки, рубец на верхней губе, гипертелоризм, раздвоение язычка и аномалии резцов и клыков.

Необходимо учитывать не только количество одновременно обнаруживаемых МАР, но и их своеобразные сочетания. Так, антимонолоидный разрез глаз, эпикант, гипертелоризм, плоская переносица, разная длина мизинцев на руках, клинодактилия и плоскостопие чаще всего наблюдаются у детей с тетрадой Фалло. Гипертелоризм глаз и сосков в сочетании с полидактилией часто предполагает пороки мочевыводящей системы [1, 2].

Внешний вид больных наследственными заболеваниями часто столь специфичен, что делает их более похожими друг на друга, чем на своих родителей. Например, при мукополисахаридозах пациенты имеют гротескные грубые черты лица с толстыми губами, гипертрихоз и маленький рост, при синдроме Вильямса — необычное лицо (лицо «эльфа») создается коротким носом, эпикантом, длинным фильтром и полными щеками. А при синдроме Рассела — Сильвера отмечается хрупкое телосложение, псевдогидроцефалия, треугольное лицо и маленький рот с опущенными уголками, придающий печальный вид.

Большинство специалистов проявляет склонность к гипердиагностике стигм дизэмбриогенеза у

пациентов с предполагаемой наследственной патологией. Поэтому при подозрении на генетическое заболевание крайне важно привлекать специалистов из области медицинской генетики. При подозрении на наследственный характер заболевания важно обследовать не только одного пациента, но и членов его семьи. Врач-генетик, используя знания о происхождении и механизмах развития нарушений морфогенеза, определит превышение порога стигматизации и дифференцирует клинически важные стигмы и внутрисемейные особенности фенотипа пациента [2].

В клинической генетике и синдромологии наличие у пациента суммарного сочетания МАР, равного 5 и более, рассматривается как чрезвычайно важный диагностический признак, свидетельствующий о высокой вероятности проявления наследственного синдрома или серьезных нарушений эмбриогенеза в виде врожденных пороков развития, нередко требующих последующих инвазивных вмешательств для лечения. Существует поразительное сходство между сочетаниями микроаномалий при некоторых прогероидных синдромах и группой редких генетических нарушений, имитирующих физиологическое старение. Термин «прогероид» означает «похожий на преждевременное старение», которое проявляется в результате накопления спонтанных мутаций в ДНК при воздействии активных форм кислорода (ROS), химических интеркалирующих агентов и облучения.

**Цель** данной работы состояла в выявлении особенностей фенотипа пациентки с диагнозом «обыкновенный псориаз», позволяющих отнести ее состояние к наследственному прогероидному синдрому и получить цитогенетическое подтверждение наследственной патологии.

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Обследована пациентка А., госпитализированная в клинику дерматовенерологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова для уточнения диагноза в декабре 2023 г. Пациентка наблюдалась и обследовалась у дерматологов с 2017 г. с диагнозом «Вульгарный псориаз». Однако исходя из анализа истории болезни установлено, что пациентка с рождения имела несколько выставленных диагнозов: атопический дерматит, врожденный ихтиоз (2000), синдром Неттертона (2001), псориаз (2006) и синдром Ротмунда — Томсона (2008).

Для уточнения диагноза в клинике проводили комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование, которое включало общеклинические методы в сочетании с клиничко-генеалогическим и специальным цитогенетическим анализом.

Для определения хромосомной нестабильности использовали цитогенетический тест с мито-

мицином С, который применяется в клинической практике для диагностики заболеваний с нарушением репарации ДНК, в частности, у пациентов с анемией Фанкони [3]. Клетки крови выращивали в 2 стимулированных фитогемагглютинином (ФГА) культурах: с митомицином С и без него. Культивирование проводили в 5,0 мл питательной среды RPMI-1640 (Биолот, Россия) и 1,0 мл эмбриональной телячьей сыворотки (HyClone, США) в течение 72 часов при температуре 37 °С. На этапе постановки клеточной культуры для стимуляции деления лимфоцитов в обе культуральные среды вносили 400 мкл ФГА (Lectin from Phaseolus Vulgaris, Sigma, США) в концентрации 1 мг/мл, и только в 1 – 50 мкл раствора митомицина С (*Streptomyces caespitosus*, Sigma, США) в концентрации 300 нМ. Приготовление цитогенетических препаратов осуществляли по ранее описанной методике [4]. Анализировали 100 метафазных пластинок, гомогенно окрашенных красителем эозином-метиленовым синим по Май — Грюнвальду (Абрис, Россия). Идентификацию хромосомных перестроек осуществляли в соответствии с Международной цитогенетической номенклатурой хромосом человека [5]. Хромосомный анализ был проведен 2 независимыми исследователями. За аберрацию считали хроматидный пробел, разрыв хроматиды, трехлучевую хромосому, четырехлучевую хромосому и другие фигуры хроматидного обмена. Изменения хромосомного типа, такие как дицентрики, ацентрические фрагменты и кольцевые хромосомы, в окончательный анализ не включали. В качестве негативного контроля использовали данные 30 пациентов с идиопатической апластической анемией, лимфоциты которых культивировали при тех же условиях. Для оценки результата использовали пороговые значения, установленные в работе Н. Seyschab et al. (1995) [6].

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

К прогериям или прогероидным синдромам относят свыше десятка заболеваний, характеризующихся сочетанием общих признаков, к которым относят специфическое поражение кожи: врожденную пойкилодермию, гиперкератоз, пятнистую эритему. Последняя выглядит как очаги атрофии, пятнистой или сетчатой пигментации с расширенными мелкими кровеносными сосудами (телеангиэктазиями). Поражение кожи наблюдается чаще всего на открытых участках тела — в области передней и боковых поверхностей шеи, декольте. При этом кожа чувствительна к ультрафиолету.

Из других признаков отмечены: ранняя катаракта (у 50 % пациентов); дистрофия роговицы, дистрофия волос (редкие волосы, алопеция); дистрофия или гипоплазия ногтей; дистрофия зубов (олигодонтия, гиподонтия); прогнатия; высокий

голос; заостренный «птичий» нос; низкий рост, гипогонадизм, умственная отсталость (у 13 %); нарушение оссификации, дефекты костей, маленькие кисти и стопы; увеличенный риск развития злокачественных новообразований [2, 9, 11, 12, 16]. Такой описанный выше редкий наследственный симптомокомплекс встречается при прогероидных синдромах Блума, Вернера, Хатчинсона — Гилфорда и Ротмунда — Томсона, известного как врожденная пойкилодермия [7, 8].

Все синдромы прогероидной группы считаются моногенными и обусловлены мутациями генов, связанных с ферментами репарации ДНК, которые относятся либо к белкам, подобным геликазе RecQ, либо к белкам эксцизионной репарации нуклеотидов (NER), либо к белкам ядерной оболочки (ламина A/C, прогерин), участвующим в организации хроматина [9].

Из истории болезни известно, что пробанд — пациентка А., 26,5 лет, родилась от второй беременности; первая беременность матери пробанда закончилась рождением ребенка женского пола, который умер сразу после рождения с диагнозом ихтиоз (рис. 1).

Анализ даже такой малочисленной родословной, состоящей всего из 2 поколений и 4 членов семьи, позволяет заподозрить наследственный характер предполагаемого заболевания, поскольку 3 члена родословной имеют один и тот же патологический признак — ихтиозоподобное поражение кожи, а первый ребенок умер до 1 года жизни с диагнозом «Ихтиоз». В конкретной семье соотношение лиц с изучаемым признаком и без него может отличаться от теоретически ожидаемых соотношений за счет случайного распределения хромосом в процессе гаметогенеза у родителей. Тем не менее, характер родословной позволяет сделать определенный вывод о доминантном типе наследования патологии с неполной пенетрантностью.

Со слов матери пробанда, дочь больна с 1 месяца жизни, когда появились первые высыпания на коже щек и подбородке в виде красных пятен, которые затем к 1 году жизни распространились на

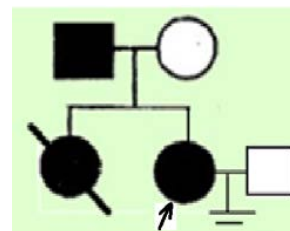


Рис. 1. Родословная пациентки А. На родословной прослеживается доминантный тип наследования заболевания в семье (пояснения в тексте)

Fig. 1. Genealogy of the patient A. The dominant type of hereditary disease in the family is traced on the genealogy (explanations in the text)

весь кожный покров. В связи с регулярными обострениями со стороны кожного патологического процесса и поражением кожи груди, спины, конечностей и лица пациентка была неоднократно проконсультирована, обследована, и проходила стационарное лечение с некоторым положительным эффектом в виде регресса части высыпаний. Однако стойкой ремиссии на фоне лечения добиться не удалось. С 2017 г. по настоящее время пациентка наблюдается у дерматологов с диагнозом «Псориаз вульгарный» (рис. 2).

Дерматологический статус больной во время ее пребывания в клинике ПСПбГМУ им. И. П. Павлова был расценен как проявления анулярного пустулезного псориаза. Пациентка отмечала повышенную светочувствительность кожи. При этом непораженная кожа была обычного цвета, тургор и эластичность соответствовали возрасту. Потоотделение было не нарушено, отмечалось умеренное салоотделение, оволосение по женскому типу. Видимые слизистые не были изменены, определялся красный стойкий дермографизм, умеренно выраженный пиломоторный рефлекс. Периферические лимфоузлы не были увеличены. Поражение кожи носило распространенный характер с тенденцией к эритродермии. Кожа лба была гиперемизированная с мелкопластинчатым шелушением, на коже щек отмечалась сетчатая гиперемия с телеангиэктазиями. Кожа подбородка была отежной, застой-



Рис. 2. Фенотип пациентки А. (описание в тексте)

Fig. 2. Phenotype of the patient A. (description in the text)



Рис. 3. Особенности строения лица пациентки А.  
(описание в тексте)  
Fig. 3. Features of the facial structure of the patient A.  
(description in the text)

но-красного цвета. На коже шеи имелись очаги отечной эритемы с мелкопластинчатым шелушением. Высыпания на коже туловища были представлены множественными пятнами, папулами красного цвета, местами сливающимися в крупные с четкими границами очаги, покрытыми крупными серовато-белого цвета чешуйками. Кожа верхних и нижних конечностей была инфильтрирована, пальпаторно ощущалось уплотнение тканей кожи. На фоне застойной эритемы и сетчатого цианотичного рисунка (ливедо) имелись участки атрофии, гипер- и гипопигментации, придающие коже пестрый вид (пойкилодермия). На коже нижних конечностей, преимущественно на передней поверхности бедер, визуализировались множественные пустулы, при вскрытии которых формировались эрозии с серовато-серебристыми пластинчатыми чешуйко-корками. Кожа волосистой части головы была красного цвета с диффузной алопецией с сохранением волосяных фолликулов и выраженным мелко- и среднепластинчатым шелушением. В теменной области имелись очаги с нечеткими границами, покрытые толстыми беловато-желтыми сухими чешуйками, плотно прилегающими к коже. В области подмышечных впадин, лобка было выявлено поредение волос. Ногтевые пластинки кистей, покрытые гель-лаком, были затруднены для осмотра. На стопах отмечалось тотальное поражение всех ногтевых пластинок (пахионихия). Ногтевые пластинки были утолщенные, тусклые, желтовато-белого цвета (ксантонихия), а также частично деформированные со стороны свободного края (рис. 2).

Невозможно не обратить внимания на морфологические особенности фенотипа пробанда: голова большая, лицо с отеком на щеках; микрогения и олигодентия нижней челюсти; лоб выпуклый; нос маленький, «птичий»; носовая перегородка искривлена, асимметричное расположение глаз; низко расположенные ушные раковины (рис. 3); пахионихия ногтей нижних конечностей;

волосы редкие, с очагами алопеции на голове; односторонний язвенный кератит; высокий голос, остеопороз; руки разной длины; маленькие кисти и стопы; рост низкий 147 см, вес 42 кг; пациентка А. замужем 3,5 года, детей нет, беременностей не было, отмечается сниженная фертильность.

Кроме того, в истории болезни в 2001 г. описан гипертензивно-гидроцефальный синдром в стадии субкомпенсации и ЗПР (задержка психического развития).

Сравнительный анализ совокупности перечисленных признаков позволяет сделать вывод о специфических прогероидных особенностях фенотипа пациентки, сходных с клиническими проявлениями синдрома Ротмунда — Томсона, который в большинстве случаев имеет семейный характер заболевания, чаще проявляясь у лиц женского пола (таблица) [7, 10 — 16].

Из представленных в таблице данных следует, что у пациентки А. отмечается большинство признаков, характерных для синдрома Ротмунда — Томсона за исключением развития ювенильной катаракты, седловидного переноса и истончения бровей. Сходство клинической картины пациентки с симптомокомплексом синдрома Ротмунда — Томсона наблюдалось с первых месяцев жизни [2, 14]. Оно проявлялось эритемами на коже лица, в первую очередь в области щек, лба, подбородка, с распространением их на разгибательные поверхности рук, ног, ягодицы, и последующим развитием пойкилодермии, хотя у пациентки А. поражается практически вся кожа туловища, тогда как при синдроме Ротмунда — Томсона кожа туловища обычно не поражается.

Результаты проведенного гистопатологического исследования совпадают с характеристиками пойкилодермии (таблица), включающими гиперкератоз, истончение эпидермиса, неравномерную пигментацию и дистрофию клеток базального слоя, расширенные сосуды (телеангиэктазии) и разной степени выраженности инфильтраты из лимфоцитов и гистиоцитов [14, 17].

Различают легкий и тяжелый вариант синдрома Ротмунда — Томсона, имеющие разные типы наследования — аутосомно-рецессивный и аутосомно-доминантный с неполной пенетрантностью соответственно. Причины легкого варианта пока не установлены, в то время как тяжелому варианту свойственна мутация в гене RECQL4 [18].

Белки Рес представляют собой семейство консервативных ферментов — АТФ-зависимых геликаз, участвующих в репарации ДНК, предотвращая «незаконную рекомбинацию» и поддерживая стабильность клеточного генома. ДНК-геликазы в норме связываются с двухцепочечной ДНК и временно разрывают в ней водородные связи между комплементарными азотистыми основаниями противоположных цепей, раскручивая двойную спираль. При этом открывается ферментативный

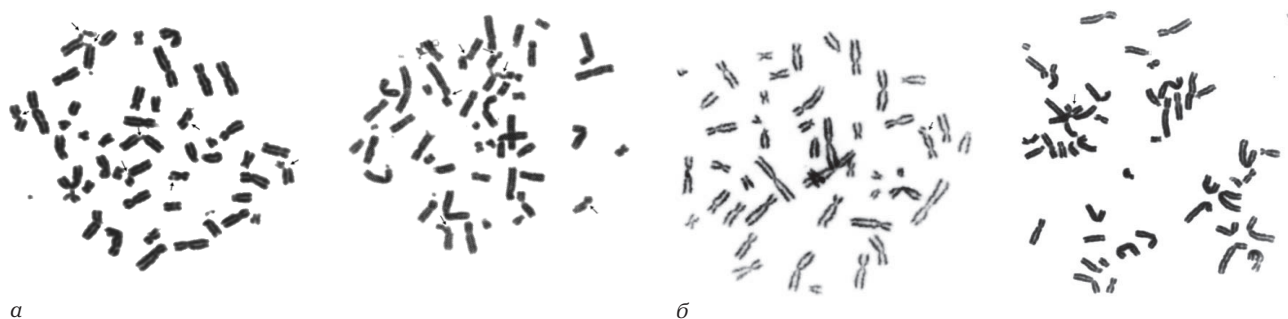


Рис. 4. Индуцированные митомизином С хроматидные aberrации в культивированных лимфоцитах крови пациентки (а) и пациентов контрольной группы (б) (показаны стрелками)

Fig. 4. Mitomycin-C induced chromatid aberrations in cultured blood lymphocytes of the patient (a) and patients in control group (b) (shown by arrows)

доступ к нуклеотидам, необходимый для репликации генома перед клеточным делением или для восстановления одно- и двуниевых разрывов ДНК [9, 19, 20].

Дефекты RecQ-геликаз приводят к нарушению работы ферментов репарации, изменению метилирования ДНК в гипо- и гиперметилированных участках генома, увеличению активности транспозонов и, как следствие этого, к возникновению точек разрывов в ДНК, что сопровождается хромосомными aberrациями и геномной нестабильностью. В таких aberrантных клетках ускоряется процесс укорочения теломер, увеличивается темп спонтанного мутирования генов контроля клеточной пролиферации, что может приводить к злокачественной трансформации клеток. Отсюда следует, что пациенты с прогероидными синдромами имеют повышенную предрасположенность к развитию новообразований (чаще остеосарком) и старческого фенотипа [9, 8, 16, 19, 20].

Диагноз синдрома Ротмунда — Томсона требуется подтверждать с помощью молекулярно-генетического метода — секвенирования гена *RECQL4*. Однако по литературным данным примерно у 30 % больных с этим синдромом мутации гена *RECQL4* не определяются, в то время как хромосомная нестабильность в клетках может быть выявлена [21, 22]. Поэтому мы сочли целесообразным проводить дорогостоящее секвенирование данного гена и провели митомизиновый тест, который обнаружил у пациентки геномную нестабильность, косвенно подтверждая нарушение процессов репарации ДНК, лежащих в основе формирования прогероидного фенотипа, в том числе синдрома Ротмунда — Томсона.

Результаты цитогенетического теста пациентки показали, что в культуре с митомизином С содержание клеток с хроматидными aberrациями достигало 80 %, а среднее количество aberrаций на поврежденную клетку было 2,88. В свою очередь, в культуре клеток без митомизина С доля aberrантных клеток составила 6 % со средним количеством aberrаций на aberrантную клетку — 1,2. В группе контроля спонтанных хроматидных aberrаций в

культурах клеток без митомизина С выявлено не было. В контрольных культурах с митомизином С среднее количество клеток с aberrациями составило  $24,17 \pm 9,87$  %, а среднее количество aberrаций на поврежденную клетку —  $1,41 \pm 0,28$ . Результат цитогенетического теста пациентки был оценен как положительный. На рис. 4 представлены метафазные пластинки с хроматидными повреждениями, характерными для заболеваний с нарушенной репарацией ДНК, в культивированных лимфоцитах крови пациентки (а) и пациентов контрольной группы (б).

На основании анализа MAP или стигм дизэмбриогенеза, а также их количества, выявлены прогероидные особенности фенотипа пациентки А.; проведен клиничко-генеалогический анализ, который позволил определить наследственный синдромальный характер прогероидного фенотипа пробанда и тип его наследования как доминантный с неполной пенетрантностью; выполнен цитогенетический тест на геномную нестабильность на лимфоцитах крови, который выявил характерные хромосомные aberrации, что подтверждает нарушение репарации ДНК и позволяет установить диагноз прогероидного фенотипа, сходного с синдромом Ротмунда — Томсона.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика прогероидных синдромов имеет определенные трудности, связанные с потенциально огромным числом генов, вовлеченных в процесс репарации ДНК. При этом нестабильность генома может проявляться в виде множественных генетических изменений неклонального характера, возникающих *de novo*. Поскольку большинство синдромов имеют аутомно-рецессивный тип наследования, то довольно сложно заподозрить группу прогероидных заболеваний, особенно в случае отсутствия семейного анамнеза наследственной патологии. На сегодняшний день диагноз прогероидных синдромов в основном устанавливается с учетом только клинических данных, хотя для большинства из них возможно применение специальных методов цитогенетической диагностики,

способных зафиксировать увеличение частоты спонтанных и/или индуцированных хромосомных aberrаций.

#### 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. Горбунова В. Н., Корженевская М. А., Анисимова Л. Е. и др. Генетика в клинической практике. Рук. для врачей / под ред. В. Н. Горбуновой, М. А. Корженевской. – СПб: СпецЛит, 2015. – 329 с.
2. Кеннет Л. Д. Наследственные синдромы по Дэвиду Смит. Атлас-справочник, перевод с англ. / под ред. А. Г. Азова. – М: «Практика», 2011. – 1024 с.
3. Oostra A. B., Nieuwint A. W., Joenje H. et al. Diagnosis of Fanconi anemia: Chromosomal breakage analysis // *Anemia*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 238731. DOI: 10.1155/2012/238731.
4. Гиндина Т. Л., Мамаев Н. Н., Бархатов И. М. и др. Сложные повреждения хромосом у больных с рецидивами острых лейкозов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // *Терапевтический архив*. – 2012. – Т. 84, № 8. – С. 61–66.
5. McGowan-Jordan J., Hastings J., Moore S. ISCN 2020: An international system for human cytogenomic nomenclature. – Karger, 2020. DOI: 10.1159/isbn.978-3-318-06867-2.
6. Seyschab H., Friedl R., Sun Y. et al. Comparative evaluation of diepoxybutane sensitivity and cell cycle blockage in the diagnosis of Fanconi anemia // *Blood*. – 1995. – Vol. 85, № 8. – P. 2233–2237. PMID: 7718895.
7. Otsu U., Moriwaki S., Iki M. et al. Early blistering, poikiloderma, hypohidrosis, alopecia and exocrine pancreatic hypofunction: A peculiar variant of Rothmund Thomson syndrome // *Eur J Dermatol*. – 2008. – Vol. 18. – P. 632–4.
8. Kuntz T., Koushk-Jalali B., Tigges C. et al. Human papillomavirus-induced cutaneous and mucosal lesions in a patient with Rothmund-Thomson syndrome // *Acta DermVenereol*. – 2020. – Vol. 100, № 15. – P. 5845. DOI: 10.2340/00015555-3596 PMCID: PMC9207650.
9. Голоунина О. О., Фадеев В. В., Белая Ж. Е. Наследственные синдромы с обнаружением преждевременного старения // *Остеопороз и остеопатии*. – 2019. – Т. 22, № 3. – С. 4–18.
10. Wang L. L., Plon S. E. Rothmund-Thomson Syndrome // *Gene Reviews*. – Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2020. PMID: 20301415.
11. Kumar P., Sharma P. K., Gautam R. K. et al. Late-onset Rothmund-Thomson syndrome // *Int J Dermatol*. – 2007. – Vol. 46. – P. 492–493. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2007.03248.x.

12. Guerrero González G. A., Martínez Cabriales S. A., Hernández Juárez A. A. et al. Rothmund Thomson syndrome: A 13 year follow up // *Case Rep Dermatol*. – 2014. – Vol. 6. – P. 176–9.
13. Cao F., Lu L., Abrams S. A., Hawthorne K. M. et al. Generalized metabolic bone disease and fracture risk in Rothmund-Thomson syndrome // *Hum Like A Wife*. – 2017. – Vol. 26, № 16. – P. 3046–3055. DOI: 10.1093/HMG/DDX178.
14. Sánchez-Padilla A. P., Valencia-Herrera A. M., Toledo-Bahena M. E. et al. Rothmund-Thomson syndrome: a case series from a tertiary pediatric hospital in Mexico // *Bol Med Hosp Infant Mex*. – 2022. – Vol. 79, № 1. – P. 56–61. DOI: 10.24875/BMHIM.21000013.
15. Sujaya M., Vikram K. M. Rothmund-Thomson syndrome // *Indian Dermatol Online J*. – 2014. – Vol. 5, № 4. – P. 518–519. DOI: 10.4103/2229-5178.142533 PMCID: PMC4228658.
16. Lanoue J., Goldenberg G. Basal cell carcinoma: A comprehensive review of existing and emerging nonsurgical therapies // *J Clin Aesthet Dermatol*. – 2016. – Vol. 9. – P. 26–36.
17. Мордовцев В. Н., Мордовцева В. В. Наследственные болезни и пороки развития кожи. Атлас. – М.: Наука, 2004. – 174 с.
18. Laritza L., Roversi G., Volpi L. Rothmund-Thomson syndrome // *Orphanet J Rare Dis*. – 2010. – Vol. 5. – P. 2. DOI: 10.1186/1750-1172-5-2.
19. Bahrti Ch. Z., Hickson I. D. RecQ helicases: suppressors of oncogenesis and premature aging // *Biochem J*. – 2003. – Vol. 374, № 3. – P. 577–606. DOI: 10.1042/BJ20030491.
20. Lu H., Shamanna R. A., Keysers G. et al. RECQL4 promotes resection of DNA ends during repair of double-stranded DNA breaks // *Cell Rep*. – 2016. – Vol. 16, № 1. – P. 161–173. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.05.079.
21. Taylor A. M., Ellis N. A., Rothblum-Oviatt C., Meyer S. Chromosome instability syndromes // *Nature Reviews*. – 2019. – Vol. 5, № 1. – P. 64.
22. Wang L. L., Levy M. L., Lewis R. A. et al. Clinical manifestations in a cohort of 41 Rothmund-Thomson syndrome patients // *Am J Med Genet*. – 2001. – Vol. 102. – P. 11–17. DOI: 10.1002/1096-8628(20010722)102:1<11::AID-AJMG1413>3.0.CO;2-A.

#### REFERENCES

1. Gorbunova V. N., Korzhenevskaya M. A., Anisimova L. E. et al. Ed. Genetics in clinical practice. Pract. Guid / eds by Gorbunova V. N., Korzhenevskaya M. A. St. Petersburg, Spetslist, 2015:329. (In Russ.).
2. Kenneth L. J. Hereditary syndromes according to David Smith. Atlas-reference book, translation from English / eds by Azova A. G. Moscow, Practice, 2011:1024. (In Russ.).
3. Oostra A. B., Nieuwint A. W., Joenje H. et al. Diagnosis of Fanconi anemia: Chromosomal breakage analysis // *Anemia*. 2012;2012:238731. DOI: 10.1155/2012/238731.
4. Gindina T. L., Mamaev N. N., Barkhatov I. M. et al. Complex chromosome damages in patients with recurrent acute leukemias after allogeneic hematopoietic stem cell transplantations // *Terapevticheskii archiv*. 2012;84(8):61–66. (In Russ.). PMID: 22994092.
5. McGowan-Jordan J., Hastings J., Moore S. ISCN 2020: An international system for human cytogenomic nomenclature. Karger, 2020. DOI: 10.1159/isbn.978-3-318-06867-2.
6. Seyschab H., Friedl R., Sun Y. et al. Comparative evaluation of diepoxybutane sensitivity and cell cycle blockage in the diagnosis of Fanconi anemia // *Blood*. 1995;85(8):2233–2237. PMID: 7718895.
7. Otsu U., Moriwaki S., Iki M. et al. Early blistering, poikiloderma, hypohidrosis, alopecia and exocrine pancreatic hypofunction: A peculiar variant of Rothmund Thomson syndrome // *Eur J Dermatol*. 2008;18:632–4.

8. Kuntz T., Koushk-Jalali B., Tigges C. et al. Human Papillomavirus-induced Cutaneous and Mucosal Lesions in a Patient with Rothmund-Thomson Syndrome // *Acta Derm-Venereol.* 2020;100(15):5845. DOI: 10.2340/00015555-3596 PMID: PMC9207650.
9. Golounina O. O., Fadeev V. V., Belaya Zh. E. Hereditary syndromes with detection of premature aging // *Osteoporosis and osteopathy.* 2019;22(3):4–18.
10. Wang L. L., Plon S. E. Rothmund-Thomson Syndrome // *Gene Reviews.* Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2020. PMID: 20301415.
11. Kumar P., Sharma P. K., Gautam R. K. et al. Late-onset Rothmund-Thomson syndrome // *Int J Dermatol.* 2007; 46:492–493. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2007.03248.x.
12. Guerrero González G. A., Martínez Cabrales S. A., Hernández Juárez A. A. et al. Rothmund Thomson syndrome: A 13 year follow up // *Case Rep Dermatol.* 2014;6:176–9.
13. Cao F., Lu L., Abrams S. A. et al. Generalized metabolic bone disease and fracture risk in Rothmund-Thomson syndrome // *Hum Like A Wife.* 2017;15;26(16):3046–3055. DOI: 10.1093/HMG/DDX178.
14. Sánchez-Padilla A. P., Valencia-Herrera A. M., Toledo-Bahena M. E. et al. Rothmund-Thomson syndrome: a case series from a tertiary pediatric hospital in Mexico // *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2022;79(1):56–61. DOI: 10.24875/BMHIM.21000013.
15. Sujaya M., Vikram K. M. Rothmund-Thomson syndrome // *Indian Dermatol Online J.* 2014;5(4):518–519. DOI: 10.4103/2229-5178.142533 PMID: PMC4228658.
16. Lanoue J., Goldenberg G. Basal cell carcinoma: A comprehensive review of existing and emerging nonsurgical therapies // *J Clin Aesthet Dermatol.* 2016;9:26–36.
17. Mordovtsev V. N., Mordovtseva V. V. Hereditary diseases and malformations of the skin. *Pract. Gid. Moscow, Science, 2004:174.* (In Russ.).
18. Laritza L., Roversi G., Volpi L. Rothmund-Thomson syndrome // *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:2. DOI: 10.1186/1750-1172-5-2.
19. Bahrati Ch. Z., Hickson I. D. RecQ helicases: suppressors of oncogenesis and premature aging // *Biochem J.* 2003; 374(3):577–606. DOI: 10.1042/BJ20030491.
20. Lu H., Shamanna R. A., Keyzers G. et al. RECQL4 promotes resection of DNA ends during repair of double-stranded DNA breaks // *Cell Rep.* 2016;16(1):161–173. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.05.079.
21. Taylor A. M., Ellis N. A., Rothblum-Oviatt C., Meyer S. Chromosome instability syndromes // *Nature Reviews.* 2019;5(1):64.
22. Wang L. L., Levy M. L., Lewis R. A. et al. Clinical manifestations in a cohort of 41 Rothmund-Thomson syndrome patients // *Am J Med Genet.* 2001;102:11–17. DOI: 10.1002/1096-8628(20010722)102:1<11::AID-AJMG1413>3.0.CO;2-A.

## Информация об авторах

**Лаптиев Сергей Александрович**, кандидат биологических наук, врач-генетик, ассистент кафедры медицинской биологии и генетики, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Корженевская Марина Анатольевна**, кандидат биологических наук, зав. кафедрой медицинской биологии и генетики, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Гиндина Татьяна Леонидовна**, кандидат медицинских наук, врач-лабораторный генетик, зав. лабораторией цитогенетики и диагностики генетических заболеваний НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Кашина Светлана Владимировна**, клинический ординатор кафедры дерматовенерологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Романова Оксана Львовна**, кандидат медицинских наук, врач-дерматовенеролог, доцент кафедры дерматовенерологии, кандидат биологических наук; **Середина Вера Алексеевна**, врач-дерматовенеролог клиники дерматовенерологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия).

## Information about authors

**Laptiev Sergey A.**, Cand. of Sci. (Biol.), Geneticist, Assistant of the Department of Medical Biology and Genetics, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Korzhenevskaya Marina A.**, Cand. of Sci. (Biol.), Head of the Department of Medical Biology and Genetics, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Gindina Tatyana L.**, Cand. of Sci. (Med.), Laboratory Geneticist Head of the Laboratory of Cytogenetics and Diagnosis of Genetic Diseases, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Kashina Svetlana V.**, Resident of the Department of Dermatovenereology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Romanova Oksana L.**, Cand. of Sci. (Med.), Dermatovenereologist, Associate Professor of the Department of Dermatovenereology, Cand. of Sci. (Biol.), Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Seredina Vera A.**, Dermatovenereologist of the Clinic for Dermatovenereology, 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 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.

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».

#### 1. 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 можно приводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «Найти и заменить»).

**4. Файл с текстом статьи,** загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы). Структура рукописи должна соответствовать шаблону:

- **Авторы статьи.** При написании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества (Иванов П. С., Петров С. И., Сидоров И. П.)

- **Название учреждения.** Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и ФИО авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

- **Русскоязычная аннотация** должна быть (если работа оригинальная) структурированной: введение, цель, материал и методы, результаты, выводы. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен быть в пределах 150 — 200 слов (250 — 750 знаков). В аннотации не должно быть общих слов. Рекомендуем обратиться к руководствам по написанию аннотаций, например: <http://authorservices.taylorandfrancis.com/abstracts-and-titles/> (англ.) или: <http://www.scieditor.ru/jour/article/view/19> (русс.)

- **Название статьи.**

- **Ключевые слова.** Необходимо указать ключевые слова (от 4 до 10), способствующие индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке.

- **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.

- **Article title.** Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по

смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

Название статьи на английском языке рекомендуем давать с прописных букв (кроме предлогов и союзов):

Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure in Elderly People: Literature Review

• **Author names.** ФИО необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях, корректный формат: Ivan I. Ivanov. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN.

• **Affiliation.** Необходимо указывать англоязычное название учреждения. Наиболее полный список названий российских учреждений в их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ: eLibrary.ru.

• **Keywords.** Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США — Medical Subject Headings (MeSH).

• **Полный текст** (на русском и/или английском языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать формату **IMRAD** (Introduction, Methods, Results and Discussion — Введение, Методы, Результаты и Обсуждение) с выделением соответствующих разделов.

• **Благодарности на русском языке:** в этом разделе должны быть указаны ФИО людей, которые помогали в работе над статьей, но не являются авторами, а также информация о финансировании, как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

• **Благодарности на английском языке (Acknowledgements).**

• **Информация о конфликте интересов** (перевод этой информации также должен быть сделан). Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных или 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. А., 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, принимаемой 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 подрисункочной подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны. *Подрисункочные 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 подрисовочную 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 stand before initials of the name and the patronymic (Ivanov P. S., Petrov S. I., Sidorov I. P.).

• **Affiliation in Russian.** You should use the official FULL name of institution (without abbreviations). If authors from different institutions took part in the writing of the manuscript, it is necessary to correlate names of institutions and author names adding numerical indices in the upper register before names of institutions and surnames of appropriate authors.

• **Abstract in Russian** should be (if the work is original) structured: introduction, objective, material and methods, results, conclusion. The abstract should fully correspond to the content of the work. The text length of the abstract should be within 150–200 words (250–750 characters). The abstract should not contain general words. We refer to use guidelines for writing annotations, for example: <http://authorservices.taylorandfrancis.com/abstractsandtitles/> (Eng.) or: <http://www.scieditor.ru/jour/article/view/19> (Russ.)

• **Article title.**

• **Keywords.** It is necessary to use keywords (from 4 to 10) that promote the indexing of the manuscript in search engines. Keywords should correspond in pairs in Russian and English.

• **Abstract in English.** The English version of the abstract of the manuscript should be in the sense and structure fully consistent with the Russian version and correct in terms of English.

• **Article title in English.** The article title in English should be correct in terms of English and within the sense fully consistent with the Russian version. We recommend to write the article title in English in capital letters (except prepositions and conjunctions): Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure in Elderly People: Literature Review.

• **Author names in English.** Full name should be printed in accordance with your foreign passport or in the same way as previously published in foreign journals. The correct format: Ivan I. Ivanov. Authors who publish for the first time and do not have foreign passport should use the transliteration standard BGN/PCGN.

• **Affiliation in English.** You should use the english name of an institution. The most complete list of names of Russian institutions and their official English version can be found on the RUNEB website: [eLibrary.ru](http://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 pageby page 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 convenient 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 into 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 27.03.2024 г. Формат бумаги 60×90<sup>1/8</sup>.  
Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 13,5. Тираж 1000 экз. № 52/24.  
РИЦ ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова,  
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8.  
© УЧЁНЫЕ ЗАПИСКИ ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, 2023