



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 · № 4 · 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 · № 4 · 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 –

Хрусталеv 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. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

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

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

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

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

Кочорова Лариса Валерьяновна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением, 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 пропедевтики внутренних болезней с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

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

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

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

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

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

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

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

Петрищев Николай Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, 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

Семёнов Константин Николаевич – доктор химических наук, доцент, заведующий кафедрой общей и биорганической химии, заведующий лабораторией биомедицинского материаловедения Научно-образовательного института биомедицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» 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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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 алергологии и иммунологии им. акад. Черноруцкого с клиникой, директор научно-исследовательского института ревматологии и алергологии научно-клинического исследовательского центра, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

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

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

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

Юрьев Вадим Кузьмич – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» 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. Kuvtayeva – Dr. Sci. (Med.), prof.
K. S. Klyukovkin – Dr. Sci. (Med.)
A. Yu. Korolkov – Dr. Sci. (Med.)
L. V. Kochorova – Dr. Sci. (Med.), prof.
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.
K. N. Semenov – Dr. Sci. (Chem.), 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. Ulitin – 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.
V. K. Yuryev – 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. Solovjov – 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

Обзоры и лекции

Майер П. А., Исаева Е. Р., Браженко О. Н., Солодилина К. А., Лощакова А. И.

ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ПОДДЕРЖКА ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ	10
---	----

Оригинальные работы

Мельникова Н. Б., Малыгина Д. С., Ястребов П. В., Спицкая И. В., Соловьева А. Г., Фаянс А. Э., Есипович А. Л.

РЕГУЛЯЦИЯ ЛИПИДНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПОД ДЕЙСТВИЕМ 1,2,4-ТРИОКСОЛАНОВ И БЕТУЛИНА В УСЛОВИЯХ ГИПОКСИИ И ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА КРЫСАХ	18
---	----

Доротенко А. Р., Суханов И. М., Савченко А. А., Драволлина О. А., Белозерцева И. В.

ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ПАРАДОКСАЛЬНОМУ УВЕЛИЧЕНИЮ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ, ВЫЗВАННОМУ ИНГИБИРОВАНИЕМ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 10А, НА МОДЕЛИ ГИПОДОФАМИНЕРГИИ	32
---	----

Сидоренко Д. В., Назаров В. Д., Лапин С. В., Эмануэль В. Л., Райхельсон К. Л., Гомонова В. П.

АССОЦИАЦИЯ ВАРИАНТА р.1148М В ГЕНЕ PNPLA3 С ТЯЖЕСТЬЮ ТЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ В РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ГРУППАХ	43
---	----

Ручкина Я. В., Смирнов А. А., Саадулаева М. М., Блинов Е. В., Корольков А. Ю., Багненко С. Ф.

ОПЫТ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КИСТОЗНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ПИЩЕВОДА И СРЕДОСТЕНИЯ	52
---	----

Рябова М. А., Карпищенко С. А., Улупов М. Ю., Фаизова А. Р., Зинченко А. В.

СТРУКТУРА СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ С РОНХОПАТИЕЙ.....	58
---	----

Белаш В. А., Биличенко Е. Б., Ламден Ю. А.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ОТСРОЧЕННОЙ ИНВАЛИДИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ COVID-19	65
--	----

Цецема Н. С., Успенская Ю. К., Матвеев С. В.

ОСОБЕННОСТИ МЕДИЦИНСКОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ ЮНЫХ СПОРТСМЕНОВ ПОСЛЕ СПЛЕНЭКТОМИИ	71
---	----

Наблюдения из практики

Мелашенко Т. В., Лаптиев С. А., Малеев Д. И., Фомина М. Ю., Новоселова О. Г., Биканов Р. А.,
Цибульская Д. С., Смирнова А. В.

РАННЯЯ ФОРМА МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ПЕРВИЧНЫМ ДЕФИЦИТОМ КОЭНЗИМА Q10	79
---	----

Правила для авторов.....	91
--------------------------	----

CONTENTS

Reviews and lectures

Maier P. A., Isaeva E. R., Brazhenko O. N., Solodilina K. A., Loshchakova A. I. PSYCHOLOGICAL SUPPORT IN THE FORMATION OF ADHERENCE TO THE TREATMENT OF PATIENTS WITH TUBERCULOSIS	10
--	----

Original papers

Melnikova N. B., Malygina D. S., Yastrebov P. V., Spitskaya I. V., Soloveva A. G., Fayans A. E., Esipovich A. L. REGULATION OF LIPID METABOLISM BY 1,2,4-TRIOXOLANES AND BETULIN UNDER HYPOXIA AND IMMOBILIZATION STRESS IN RATS	18
Dorotenko A. R., Sukhanov I. M., Savchenko A. A., Dravolina O. A., Belozertseva I. V. TOLERANCE TO PARADOXICAL INCREASE IN MOTOR ACTIVITY CAUSED BY INHIBITION OF PHOSPHODIESTERASE 10A IN A MODEL OF HYPODOPAMINERGY	32
Sidorenko D. V., Nazarov V. D., Lapin S. V., Emanuel V. L., Raikhelson K. L., Gomonova V. P. ASSOCIATION OF THE p.I148M POLYMORPHISM IN THE PNPLA3 GENE WITH THE SEVERITY OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN VARIOUS CLINICAL GROUPS	43
Ruchkina Ya. V., Smirnov A. A., Saadulaeva M. M., Blinov E. V., Korolkov A. Yu., Bagnenko S. F. EXPERIENCE IN ENDOSCOPIC TREATMENT OF CYSTIC FORMATIONS OF THE ESOPHAGUS AND MEDIASTINUM	52
Ryabova M. A., Karpishchenko S. A., Ulupov M. Yu., Faizova A. R., Zinchenko A. V. STRUCTURE OF SOMATIC PATHOLOGY IN PATIENTS WITH RHONCHOPATHY	58
Belash V. A., Bilichenko E. B., Lamden Iu. A. CURRENT ISSUES OF DELAYED DISABILITY OF PATIENTS AFTER COVID-19	65
Tsetsema N. S., Uspenskaya Iu. K., Matveev S. V. PERSONALIZED MEDICAL SUPPORT FOR YOUNG ATHLETES AFTER SPLENECTOMY	71

Observation from practice

Melashenko T. V., Laptiev S. A., Malekov D. I., Fomina M. Yu., Novoselova O. G., Bikanov R. A., Tsibulskaya D. S., Smirnova A. V. EARLY FORM OF MITOCHONDRIAL EPILEPTIC ENCEPHALOPATHY DUE TO PRIMARY DEFICIENCY OF COENZYME Q10	79
---	----

Regulations for authors	91
-------------------------------	----



© Коллектив авторов, 2023
УДК 616-002.5-08-059 : 159.913
DOI: 10.24884/1607-4181-2022-30-4-10-17

П. А. Майер*, Е. Р. Исаева, О. Н. Браженко, К. А. Солодилина, А. И. Лощакова

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

ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ПОДДЕРЖКА ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Поступила в редакцию 08.08.2023 г.; принята к печати 25.12.2023 г.

Резюме

Целью исследования является обзор актуальных мер психологической поддержки при формировании приверженности лечению у больных туберкулезом. При написании статьи был использован описательный метод. Актуальность исследования обусловлена нарастанием количества больных с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, а также низким уровнем приверженности лечению большого числа больных.

Методы и материалы. В статье рассматриваются меры психологической поддержки и психологического сопровождения пациентов с диагнозом «туберкулез» на территории Российской Федерации и стран ближнего зарубежья. Основное внимание уделяется выявлению общих и специфических элементов в структуре приверженности лечению, таких как индивидуально-личностные особенности, особенности эмоционально-волевой сферы, аттентивно-мнестические способности. Приводятся примеры реализации мер, направленных на повышение уровня приверженности лечению больных туберкулезом. Рассматривается возможность использования сведений о внутренней картине болезни пациента для коррекции уровня приверженности лечению.

Заключение. На сегодняшний день методам психологической поддержки при формировании и психологической коррекции уровня приверженности лечению не уделяется достаточного внимания, а также не учитываются психологические особенности больного при определении уровня приверженности лечению. Внутренняя картина болезни пациента не рассматривается в качестве субстрата приверженности лечению, сведений о взаимосвязи между внутренней картиной болезни и приверженности лечению недостаточно для формирования единого, обобщенного подхода в реализации диагностических и коррекционных мероприятий, направленных на повышение уровня приверженности лечению.

Ключевые слова: туберкулез, психологическое сопровождение больных туберкулезом, психологическая поддержка больных туберкулезом, повышение эффективности лечения больных туберкулезом, формирование приверженности лечению, психологическая поддержка, внутренняя картина болезни у больных туберкулезом

Для цитирования: Майер П. А., Исаева Е. Р., Браженко О. Н., Солодилина К. А., Лощакова А. И. Психологическая поддержка при формировании приверженности лечению больных туберкулезом. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2023; 30(4):10 – 17. DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-4-10-17.

* **Автор для связи:** Павел А. Майер, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: whitefield@inbox.ru.

Pavel A. Maier*, Elena R. Isaeva, Olga N. Brazhenko, Ksenia A. Solodilina,
Anna I. Loshchakova

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

PSYCHOLOGICAL SUPPORT IN THE FORMATION OF ADHERENCE TO THE TREATMENT OF PATIENTS WITH TUBERCULOSIS

Received 08.08.2023; accepted 25.12.2023

Summary

The **objective** of the study was to review the current measures of psychological support in the formation of adherence to the treatment in patients with tuberculosis. When writing the article, a descriptive method was used. The relevance of the study was due to the increasing number of patients with multiple and broad drug resistance, as well as the low level of adherence to the treatment of a large number of patients.

Methods and materials. The article discussed measures of psychological support and psychological follow-up for patients diagnosed with tuberculosis in the territory of the Russian Federation and in the CIS countries. The main attention was paid to the identification of common and specific elements in the structure of adherence to the treatment, such as the personal characteristics of the patient, features of the emotional-volitional sphere, and attentive-mnestic abilities. Examples of measures

taken to increase the level of adherence to the treatment of in patients with tuberculosis were given. The possibility of using information about the internal picture of the patient's illness to correct the level of adherence to the treatment was considered.

Conclusions. To date, methods of psychological support in the formation and psychological correction of the level of adherence to the treatment are not given sufficient attention, and the psychological characteristics of a patient are not taken into account when determining the level of adherence to the treatment. The internal picture of the patient's disease is not considered as a substrate of adherence to the treatment, information about the relationship between the internal picture of the disease and adherence to the treatment is not enough to form a unified, generalized approach to the realization of diagnostic and corrective measures aimed at increasing the level of adherence to the treatment.

Keywords: tuberculosis, psychological follow-up for patients with tuberculosis, psychological support for patients with tuberculosis, the improvement of the effectiveness of treatment of patients with tuberculosis, the formation of adherence to the treatment, psychological support, internal picture of the disease in patients with tuberculosis

For citation: Maier P. A., Isaeva E. R., Brazhenko O. N., Solodilina K. A., Loshchakova A. I. Psychological support in the formation of adherence to the treatment of patients with tuberculosis. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2023;30(4):10 – 17. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-4-10-17.

* **Corresponding author:** Pavel A. Maier, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: whitefield@inbox.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Туберкулез является социально значимой инфекцией с длительным течением, волнообразными периодами подъема и снижения заболеваемости. На сегодняшний день одной из основных проблем отечественной фтизиатрии является нарастание количества больных с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МЛУ и ШЛУ МБТ) на фоне снижения общей заболеваемости. Данная проблема, в свою очередь, является одной из главных причин недостаточной эффективности современных режимов химиотерапии туберкулеза. МЛУ и ШЛУ МБТ в отдельных случаях формируется в результате незавершенности полного курса лечения по объективным причинам, таким как низкий уровень дисциплинированности больного. Также к фактору риска возникновения лекарственной устойчивости можно отнести плохую переносимость отдельных или даже групп препаратов. При ухудшении физического самочувствия на фоне приема противотуберкулезных препаратов некоторые пациенты склонны самостоятельно прерывать их применение и зачастую скрывать факт такого прерывания от лечащего врача [1 – 4].

Риску развития туберкулезной инфекции наиболее подвержены лица с тяжелыми хроническими заболеваниями, такими как ВИЧ-инфекция, сахарный диабет первого и второго типов, вирусные гепатиты и пр. Также к группе риска можно отнести лиц, находившихся в местах лишения свободы (МЛС), лиц БОМЖ [5 – 7].

Большая часть больных с диагнозом «туберкулез» — это люди, остро нуждающиеся в оказании своевременной психологической помощи и психологическом сопровождении терапевтического процесса. К медико-социальным характеристикам таких пациентов можно отнести следующие: нахождение в МЛС, употребление психоактивных веществ, тяжелое материальное положение, психологическая уязвимость вследствие наличия процессов внешней и внутренней стигматизации, одновременное психологическое принятие одной или двух социально значимых инфекций разной

этиологии, возможно наличие ограничений трудоспособности вследствие инвалидизации [6 – 8].

При выявлении больных туберкулезом, освободившихся из мест лишения свободы, необходимо учитывать, что у таких больных может возникать ряд трудностей, связанных с поиском работы и трудоустройством, имущественных и жилищно-бытовых проблем, вследствие чего в системе ценностей больного предпочтение отдается улучшению своей социально-экономической сферы жизни, а не забота о здоровье. Примером могут служить ситуации, в которых пациенту показана госпитализация в противотуберкулезный стационар, но его социально-экономическая сфера жизни находится в уязвимом положении и определяется отсутствием официального трудоустройства, наличием арендованного жилья и пр. В подобных ситуациях пациент зачастую пренебрегает своим здоровьем и прерывает лечение или принимает противотуберкулезные препараты нерегулярно, что способствует еще большему нарастанию ЛУ МБТ, тем самым расширяя ее спектр [9 – 12].

К сожалению, в подавляющем большинстве случаев врач-фтизиатр узнает о неприверженности больного лечению туберкулеза и уклонению от химиотерапии только в случае ухудшения клинического состояния больного, и/или отрицательной рентгенологической динамики при контрольном обследовании. Подобная ситуация наблюдается не только в Российской Федерации, но и в ряде других государств, где проблема приверженности лечению больных туберкулезом стоит так же остро [3].

Важной составляющей частью лечебного процесса не только во фтизиатрии, но и во многих других отраслях клинической практики на сегодняшний день становится приверженность больного лечению. Приверженность лечению обобщенно характеризует правильность и своевременность выполнения пациентом рекомендаций и назначений лечащего врача в рамках проводимой терапии, профилактических и реабилитационных мероприятий. Поведение пациента в отношении проводимой терапии во многом определяется мотивацией к лечению, комплаенсом, терапевтическим сотрудничеством [5, 15].

Терапевтическое сотрудничество отражает более глубокую форму заинтересованности пациента в течении лечебного процесса на всех его этапах, основой которой служит частичная ответственность пациента за результат, а также включает в себя формирование определенных психологических взаимоотношений не только между пациентом и медицинским персоналом, но и родственниками больного в процессе терапии. Такое сотрудничество обретает жизненно важное значение при противотуберкулезном лечении, обеспечивая необходимые условия его эффективности, такие как длительность и непрерывность. Комплаенс же определяется как степень соответствия между фактической деятельностью пациента в отношении приема лекарственных препаратов и назначенной схемой химиотерапии [16, 17].

Проблему неприверженности больных туберкулезом необходимо рассматривать не только в контексте своевременного приема пациентом противотуберкулезных препаратов, регулярном посещении противотуберкулезной медицинской организации, но и с позиции самого больного, а именно, имеет ли больной достаточную мотивацию к лечению, имеет ли он материальную возможность ежедневно посещать противотуберкулезное учреждение в течение длительного времени, удовлетворены ли у данного конкретного пациента витальные базовые потребности, имеются ли у него психологические особенности, которые могут помешать процессу лечения [16, 32].

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Во фтизиатрической практике психологическое сопровождение и оказание специализированной психологической поддержки пациенту на сегодняшний день не имеют широкого распространения, что снижает возможность получения объективного прогноза прерывания лечения, инициированного пациентом. Психологическое сопровождение больных туберкулезом позволяет лечащему врачу своевременно получать необходимую информацию о психологическом статусе больного, объективном уровне его приверженности лечению туберкулеза. А также при необходимости оказывать психологическую поддержку и психокоррекционное воздействие при возникновении риска «отрыва» от лечения (прерывания), непосредственно связанного со снижением мотивации или иными психологическими факторами прерывания лечения. Например, это может быть повышенный уровень тревожности и чрезмерная невротизация, аффективные реакции на невозможность амбулаторного лечения с необходимостью госпитализации, аутостигматизация и др. [5, 15, 16, 20].

Мотивационная составляющая лечения туберкулеза у больного играет ведущую роль в формировании отношений между врачом и пациентом в рамках «терапевтического сотрудничества». Свое-

временно сформированная мотивация к лечению туберкулеза у больного способна обеспечить не только целенаправленное выполнение рекомендаций лечащего врача, но и самоорганизацию больного в поддержании устойчивости уровня приверженности лечению. Терапевтический процесс малоэффективен без мотивированного следования больного врачебным рекомендациям и заинтересованности в выполнении назначений лечащего врача. При недостаточном уровне приверженности лечению туберкулеза усилия пациента должны быть направлены на перестройку прежней системы собственных мотивов, формированию новых моделей поведения при помощи медицинского психолога и лечащего врача. На процесс формирования мотивации к лечению у больного непосредственное влияние могут оказывать несколько разнородных факторов, имеющих различное значение на всех этапах терапии туберкулеза: организационные формы оказания медицинской помощи, особенности и переносимость проводимой химиотерапии, выраженность и острота клинической симптоматики заболевания, психологический комфорт пациента при получении противотуберкулезной терапии как на стационарном, так и на амбулаторном этапах лечения [16, 21, 22].

Также при оценке факторов приверженности стоит учитывать и особенности сформированной модели взаимодействия между лечащим врачом и пациентом. Так, на сегодняшний день в отечественной медицине можно выделить паттерналистскую, коллегиальную, контрактную и инженерную (техническую) модели взаимодействия. Выделить абсолютно универсальную для больных туберкулезом модель не представляется возможным в связи с разнородностью больных по различным критериям, таким как уровень образования, пол, социальный статус, возраст, наличие сопутствующей патологии, личностными особенностями врача и больного, психическим статусом больного [23, 24].

В процессе психодиагностики в рамках психологического сопровождения пациента с туберкулезом можно определить особую группу факторов, детерминирующих готовность пациента всецело стать полноправным участником лечебного процесса, а также определяющих особенности реагирования и поведения в ситуации болезни. В первую очередь, это личность самого пациента, внутренняя картина болезни пациента, уровень образования пациента и его социальное окружение, особенности взаимодействия пациента с родственниками как до заболевания, так и в процессе лечения [25–28].

Как правило, пациенты, приверженные лечению, не нуждаются в дополнительном контроле, так как и без чрезмерного вмешательства добросовестно выполняют назначения лечащего врача. Но в процессе терапии у пациента может возникнуть ряд сложностей, связанных с плохой переносимостью препаратов, возникновением ипо-

хондрических тенденций, повышением уровня тревожности, которая обусловлена длительностью терапии. Психологическая поддержка больного способна существенно снизить выраженность побочных эффектов, тем самым косвенно повысить приверженность больного лечению. В таком случае сохранение высокого уровня приверженности лечению благотворно сказывается не только на показателях эффективности лечения, но и оказывает положительный эффект на отношение больного к медицинскому персоналу, увеличивая уровень лояльности, что, в свою очередь, опосредованно повысит уровень приверженности лечению.

Исследованию приверженности лечению больных туберкулезом и их психологических особенностей было посвящено множество работ. Так, например, в исследовании психологических особенностей больных туберкулезом органов дыхания подростков было выявлено выраженное преобладание в структуре личности основных преморбидных характеристик, способствующих формированию невротических состояний, интра- и интерпсихических конфликтов: эмоциональная нестабильность, возбудимость, чувствительность к психическим травмам. Подростки с МЛУ МБТ ограничены в способности выражать собственные чувства и переживания, вербализации и экспрессивной передаче [5, 16, 20, 23, 29].

Медицинский психолог, имея сведения об индивидуальных психологических особенностях больного, может дать прогноз о рисках прерывания, перспективах успешности лечения, в то же время, данные сведения позволяют лечащему врачу установить с пациентом персонифицированные, доверительные взаимоотношения, которые, в свою очередь, благотворно скажутся как на терапевтическом процессе, так и на психологическом благополучии больного [8, 21].

Необходимость детального выяснения причин прерывания лечения отмечают А. В. Белостоцкий и др. (2015), и среди прочего выделяют важность разработки доказательной базы для профилактики уклонения от лечения с последующим внедрением во фтизиатрическую практику мер психологической поддержки больных [20].

Психологическое сопровождение и психосоциальная реабилитация для больных туберкулезом также позволяют качественно повысить уровень приверженности лечению туберкулеза. Социально-психологическая помощь, оказанная больным ТБ + ВИЧ, ранее пребывавших в МЛС, привела к сокращению количества повторных госпитализаций с 43,2 % до 32,0 % в течение года, к уменьшению числа больных, прервавших лечение, с 21 % до 15,4 % [6].

В то же время, С. Е. Борисов, Н. Е. Хорошилова (2019) указывают на то, что в настоящее время нет четких признаков и критериев, которые бы позволили определить, привержен больной лечению или нет. Социальные характеристики пациента, такие

как пол, возраст, социальный статус, уровень образования и этническая принадлежность, не имеют значения при формировании доверительных взаимоотношений между пациентом и лечащим врачом [31, 32].

На территории Российской Федерации реализован ряд программ, направленных на работу с пациентами, находящимися на грани прерывания курса химиотерапии или пациентами с низким уровнем приверженности лечению туберкулеза, а именно: программа «Спутник» и проект «Сопровождение» [15, 30].

Социально-психологическая помощь пациенту в полноценном окончании курса химиотерапии была реализована в программе «Спутник». Социальная поддержка больных туберкулезом заключалась в выдаче продуктовых наборов, горячем питании, выдаче одежды, средств по уходу, простейших гигиенических наборов, консультациях специалистов на дому, оплаты госпошлины или штрафа для восстановления паспорта, помощи в разрешении актуальных жилищно-бытовых проблем. Выдача продуктовых наборов осуществлялась ежедневно при посещении пациентом противотуберкулезного учреждения и приеме очередной дозы препаратов. Одежда выдавалась лицам с низким уровнем дохода и малообеспеченным пациентам [15].

Привлечение к прохождению лечения пациентов, прервавших курс лечения туберкулеза, а также повышение уровня приверженности лечению пациентов из групп риска посредством оказания им комплекса социальной помощи нашли свое выражение в проекте «Сопровождение». Социальная поддержка заключалась в выдаче продуктовых наборов для пациентов, находящихся на амбулаторном лечении и самостоятельно посещающих процедурный кабинет. Дополнительную помощь пациентам оказывали привлеченные в проект специалисты — врачи-наркологи и социальные работники. Обеспечение контролируемой химиотерапии на дому и выдача продуктовых наборов пациентам после фиксации факта приема суточной дозы препаратов.

В обеих программах приверженность лечению оценивалась как «отношение доз, фактически принятых пациентом под непосредственным контролем медицинского работника, ко всем назначенным дозам противотуберкулезных препаратов». А рост приверженности пациентов лечению рассчитывался как отношение изначального уровня приверженности больного до включения в проект к уровню приверженности больного после окончания его участия в проекте [15, 30].

Решением вопросов приверженности лечению пациентов с диагнозом «туберкулез» занимаются не только в Российской Федерации, но и в ряде других стран ближнего зарубежья, таких как Республика Беларусь, Республика Казахстан. Стоит отметить, что в данных странах система диспансерного наблюдения, а также модель оказания

фтизиатрической медицинской помощи в достаточной мере схожи с моделью, применяемой на территории Российской Федерации и в странах постсоветского пространства.

Так, в Республике Беларусь при поддержке государства была реализована программа «Туберкулез» в рамках проекта «Здоровье народа и демографическая безопасность». Одними из основных направлений программы являлись профилактика прерывания пациентами приема противотуберкулезных препаратов, разработка методов исследования уровня приверженности лечению и оказание пациентам комплекса медико-социальной помощи. Особое внимание уделялось пациентам с зависимостью от психоактивных веществ (ПАВ) [30, 31].

Приверженность лечению данной группы пациентов оценивалась исходя из таких критериев, как изучение медицинской документации, сбор анамнеза, объективная оценка, структурированное интервью со сбором основной психосоциальной информации, скрининг на наличие проявлений тревожности и депрессивных состояний. Также оценивалась мотивация к лечению и оценка вероятности низкой приверженности больного лечению. На основании полученных данных формировались индивидуальные программы, направленные на мотивацию к отказу от употребления ПАВ, формированию устойчивой приверженности лечению посредством подконтрольного приема противотуберкулезных препаратов.

В Республике Казахстан проводилось исследование медико-социального сопровождения лиц с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом и его влияние на приверженность лечению. Сопровождение больных осуществлялось через взаимодействие больного с социальным работником для выявления потребностей в улучшении социально-экономических и материально-бытовых условий больного. Авторами исследования было установлено, что медико-социальное сопровождение пациентов косвенно повышает уровень приверженности лечению [16].

Проанализировав актуальные на сегодняшний день исследования в области изучения приверженности лечению больных туберкулезом, мы увидели, что ведущую роль в формировании приверженности авторы отдают социальной поддержке больных туберкулезом. Она выражается в материальном и денежном стимулировании, помощи в оформлении различного рода документов, в том числе утерянных. Методы социальной поддержки больных туберкулезом отражены в таких программах, как «Спутник» и «Пациент-ориентированное сопровождение». В данных программах рассматриваются преимущественно социально-экономические, материальные и социально-бытовые аспекты приверженности лечению у больных туберкулезом. Многие исследователи отмечают, что разрешение социально-экономических трудностей, возникших

в процессе лечения пациента, благотворно сказываются на общем уровне приверженности больного. А эффективность химиотерапии туберкулеза и высокий уровень приверженности больного напрямую зависят от регулярно контролируемой химиотерапии. Приверженность лечению рассматривается исключительно как соотношение принятых пациентом доз препаратов к общему назначенному числу, также данное представление о приверженности является и единственным критерием ее оценки [1, 5, 18, 20].

Особенностью такого подхода является количественная оценка приверженности лечению без качественной ее интерпретации у конкретного больного, что, в свою очередь, приводит нас к выводам о том, что данные программы ориентированы скорее на статистические показатели, нежели на индивидуализацию и формирование необходимо-высокого уровня приверженности. Очевидным результатом подобного метода стимулирования приверженности будет являться эффект «смещения мотива на цель», иными словами — формирование мотивации на получение вторичной выгоды от своего заболевания с формальным приложением усилий к излечению, или даже саботирование лечения для увеличения длительности пребывания на диспансерном наблюдении, и, как следствие, более длительное получение материальных благ. Подобное отношение формируется у больного без сопутствующих патологий и вследствие отсутствия клинических проявлений туберкулеза и болевого синдрома на начальных этапах заболевания, из-за чего оценка серьезности своего заболевания и потенциальный вред от отказа или несвоевременного приема препаратов существенно преуменьшаются [15, 29, 32, 33].

В некоторых исследованиях показано, что отдельные психологические аспекты личности больных, такие как уровень тревожности, уровень нейротизма, не могут рассматриваться в качестве эквивалентов приверженности лечению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все вышеописанные методы поддержания уровня приверженности лечению можно называть эффективными лишь в том случае, когда у пациента сформирован базовый необходимо-высокий ее уровень. Отсюда следует, что, говоря о приверженности лечению туберкулеза, необходимо в первую очередь предпринимать меры для ее формирования и лишь впоследствии — поддержания ее уровня на необходимо-высоких значениях. Что касается определения изначального уровня приверженности лечению, то необходима разработка инструментов и методов диагностики, которые в своем содержании будут отражать качественные, индивидуальные характерологические особенности больного, обуславливающие приверженность лечению. Такими особенностями могут являться,

например, личностные особенности больного, тип высшей нервной деятельности, акцентуации характера, когнитивные способности и особенности аттентивно-мнестической сферы. Также к элементам, составляющим картину приверженности, мы можем отнести эмоциональное состояние больного, способы преодоления стресса, особенности его взаимодействия с социумом, особенности самоотношения. Иными словами, приверженность лечению пациента стоит рассматривать в первую очередь как психологический феномен, оценку которого возможно произвести только в комплексе всестороннего изучения индивидуально-личностных и социальных характеристик больного. И лишь на основании полученных данных мы сможем адресно воздействовать на те элементы приверженности, которые не позволяют пациенту войти в комплаенс с лечащим врачом. Психокоррекционные мероприятия, направленные на изменение уровня приверженности, должны формироваться не только из потребностей пациента, но и отвечать требованиям индивидуального терапевтического процесса [34].

Таким образом, психологическая поддержка в оказании комплексной медицинской помощи больным туберкулезом играет важную роль в формировании приверженности лечению. На сегодняшний день причины прерывания лечения не рассматриваются в контексте взаимосвязи приверженности лечению с внутренней картиной болезни пациента и его психологическими особенностями. Внутренняя картина болезни пациента зачастую не учитывается при оценке уровня приверженности лечению. Данных о взаимосвязи психологических особенностей личности с приверженностью лечению при туберкулезе недостаточно для создания единого обобщенного принципа формирования приверженности у больного. Также недостаточно данных для создания единого алгоритма оказания психологической помощи и универсальной системы психологического обследования во фтизиатрии.

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. Богородская Е. М., Данилова И. Д., Ломакина О. Б. Формирование у больных туберкулезом стимулов к выздоровлению и соблюдению режима химиотерапии // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – Т. 84, № 3. – С. 46–64.
2. Богородская Е. М., Алексеева В. М., Агапова В. А. Влияние дополнительной социальной помощи впервые выявленным больным туберкулезом легких на экономическую эффективность противотуберкулезной химиотерапии // Здравоохранение российской федерации. – 2012. – № 2. – С. 18–23.
3. Васильева Т. С. Социальные аспекты эпидемиологической ситуации по туберкулезу // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2009. – Т. 4, № 1. – С. 98–101.
4. Тюлькова Т. Е., Пирогова Н. Д., Бекова Р. М. Влияние формы лекарственных препаратов на приверженность лечению пациентов с туберкулезом органов дыхания // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 12. – С. 39–43. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-12-39-43.
5. Амлаев К. Р., Зафиров В. Б., Узденов И. М. Санитарное просвещение и формирование приверженности у социально уязвимых групп фтизиатрических больных // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 10. – С. 11–13. DOI: 10.21292/2075-1230-2014-0-10-93-104.
6. Ерохин В. В., Алексеева Л. П., Мартынова М. В., Корнилова З. Х. Социально-психологическая реабилитация больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, ранее пребывавших в местах лишения свободы // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 6. – С. 25–34. DOI: 10.21292/2075-1230-2014-0-6-25-34.
7. Лисовский С. Н., Туркина Е. Н., Стерликов С. А., Михайлова Ю. В. Факторы риска отказа от продолжения диспансерного наблюдения по поводу туберкулеза пациентов, выявленных в учреждениях пенитенциарной системы Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 9. – С. 44–49. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-9-44-49.
8. Любаева Е. В., Ениколопов С. Н., Кравченко А. В. Качество жизни и индивидуальные психологические особенности личности пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом // Журн. Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. – № 3. – С. 38–42.
9. Золотова Н. В., Стрельцов В. В., Баранова Г. В. и др. Психологические факторы формирования терапевтического сотрудничества больных туберкулезом легких в условиях стационарного лечения // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 12. – С. 34–40. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-12-34-40.
10. Кондратьева М. Е., Стаханов В. А. Эффективность социальной поддержки работающих больных туберкулезом // Смоленский медицинский альманах. – 2016. – № 4. – С. 38–44.
11. Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 8. – С. 15–24. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24
12. Васильева И. А., Таран Д. В. Проект по сбору и изучению лучших примеров организации лечения и клинического ведения больных туберкулезом, в том числе с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя и сочетанным с ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 1. – С. 1–6.
13. Паролина Л. Е., Докторова Н. П., Отпущенникова О. Н. Социально-экономические детерминанты и математическое моделирование в эпидемиологии туберкулеза // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 6.

14. Павлюченкова Н. А., Васильева И. А., Самойлова А. Г., Тюлькова Т. Е. Видеоконтролируемое лечение – инновационный метод мониторинга терапии туберкулеза в условиях ограниченных ресурсов системы здравоохранения // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 2. – С. 53–60. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-2-53-60.

15. Голубчиков П. Н., Таран Д. В., Соловьева А. В. Применение программы «Спутник» для привлечения наименее приверженных пациентов к лечению // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 1. – С. 59–70.

16. Аликеева Э. А., Исмаилов Ж. К., Берикова Э. А. и др. Медико-социальное сопровождение пациентов с вич-ассоциированным туберкулезом // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2017. – № 2. – С. 108–113.

17. Chuck C., Robinson E., Macaraig M. et al. Enhancing management of tuberculosis treatment with video directly observed therapy in New York City // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2016. – Vol. 20, № 5. – P. 588–593. DOI: 10.5588/ijtld.15.0738.

18. Наумов А. Г., Шпрыков А. С. Различные подходы в коррекции уровня приверженности лечению больных туберкулезом. Перспективы использования аддитивных технологий во фтизиатрической практике // Пульмонология. – 2022. – Т. 34, № 1. – С. 80–89. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-3204.

19. Mirsaeidi M., Farshidpour M., Banks-Tripp D. et al. Video directly observed therapy for treatment of tuberculosis is patient-oriented and cost-effective // Eur. Respir. J. – 2015. – Vol. 46, № 3. – P. 871–874. DOI: 10.1183/09031936.00011015.

20. Белостоцкий А. В., Касаева Т. Ч., Кузьмина Н. В., Нелидова Н. В. Проблема приверженности больных туберкулезом к лечению // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 4. – С. 4–9.

21. Любаева Е. В., Ениколопов С. Н. Роль индивидуальных психологических характеристик пациентов в формировании приверженности терапии туберкулеза и ВИЧ // Консультативная психология и психотерапия. – 2011. – Т. 19, № 2. – С. 111–127.

22. Garfein R. S., Liu L., Cuevas-Mota J. Tuberculosis treatment monitoring by video directly observed therapy in 5 health districts, California, USA // Emerg. Infect. Dis. – 2018. – Vol. 24, № 10. – P. 1806–1815. DOI: 10.3201/eid2410.180459.

23. Ахтямова А. А., Золотова Н. В., Стрельцов В. В. Психологические особенности больных туберкулезом органов дыхания подростков с различными характеристиками заболевания // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 1. – С. 10–14.

24. Петунова С. А. Психологические факторы комплаентности больных туберкулезом // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. – С. 78.

25. Стрельцов В. В., Золотова Н. В., Баранова Г. В., Ахтямова А. А. Психологическая реабилитация больных туберкулезом легких на различных этапах терапии // Консультативная психология и психотерапия. – 2015. – Т. 23, № 2. – С. 57–77.

26. Стрельцов В. В., Золотова Н. В., Баранова Г. В. и др. Особенности оказания психологической помощи больным туберкулезом легких в фазе интенсивной химиотерапии (в условиях стационара) // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 2. – С. 22–27.

27. Сухова Е. В. Необходимость психологической коррекции у больных туберкулезом легких // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 10. – С. 34–36.

28. Шелюмова О. С., Золотова Н. В. Факторы негативных переживаний у детей с туберкулезом органов дыхания, находящихся на стационарном лечении // Кон-

сультативная психология и психотерапия. – 2022. – Т. 30, № 2. – С. 92–108.

29. Сухова Е. В., Сухов В. М. Витальные и социальные страхи как мишень для мотивации к лечению больных туберкулезом легких // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 11. – С. 58–63.

30. Таран Д. В., Леликова В. Д., Стерликов С. А. и др. Итоги реализации проекта «пациент-ориентированное сопровождение» // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – Т. 4. – С. 32–35. DOI: 10.21292/2075-1230-2015-0-4-32-35.

31. Борисов С. Е., Беликовский Е. М., Кук Ф. и др. Досрочное прекращение лечения в противотуберкулезных стационарах // Проблемы туберкулеза. – 2007. – № 6. – С. 17–25.

32. Хорошилова Н. Е., Лушикова А. В., Николаев В. А., Мартышова О. С. Исторические аспекты приверженности к лечению больных туберкулезом // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 1. – С. 15.

33. Черников А. Ю., Коломиец В. М., Землянских Л. Г. Медико-социальная реабилитация и формирование приверженности к лечению больных туберкулезом асоциального типа // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 189–190.

34. Лурия Р. А. Внутренняя картина болезней и ятрогенные заболевания. 4-е изд. – М.: Медицина, 1977. – С. 37–52.

REFERENCES

1. Bogorodskaya E.M., Danilova I.D., Lomakina O.B. Formation of incentives to recovery and compliance of a chemotherapy regimen in patients with tuberculosis // Problemy tuberkuleza i bolezney legkikh. 2007;84(3):46–64. (In Russ.).

2. Bogorodskaya E.M., Alekseyeva V.M., Agapova V.A. Impact of additional social care to first detected patients with pulmonary tuberculosis on the economic efficiency of antituberculosis chemotherapy // Healthcare of the Russian Federation. 2012;2:18–23. (In Russ.).

3. Vasilyeva T.S. Social aspects of the epidemiological situation in tuberculosis // Health is the basis of human potential: problems and ways to solve them. 2009;4(1):98–101. (In Russ.).

4. Tyulkova T.E., Pirogova N.D., Bekova R.M. Impact of the form of medication on treatment adherence in respiratory tuberculosis patients // Tuberculosis and Lung Diseases. 2017;95(12):39–43. (In Russ.). DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-12-39-43.

5. Amlaev K.R., Zafirova V.B., Uzdenov I.M. Health education and adherence formation in socially vulnerable groups of tuberculosis patients // Tuberculosis and Lung Diseases. 2014;(10):11–13. (In Russ.). DOI: 10.21292/2075-1230-2014-0-10-93-104.

6. Erokhin V.V., Alekseeva L.P., Martynova M.V., Kornilova Z.K. Sociopsychological rehabilitation in former prisoners with tuberculosis concurrent with HIV infection // Tuberculosis and Lung Diseases. 2014;(6):25–34. (In Russ.). DOI: 10.21292/2075-1230-2014-0-6-25-34.

7. Lisovskiy S.N., Turkina E.N., Sterlikov S.A., Mikhaylova Yu.V. Risk factors for refusing to continue medical follow-up by tuberculosis patients detected in the penitentiary system of the Russian Federation // Tuberculosis and Lung Diseases. 2020;98(9):44–49. (In Russ.). DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-9-44-49.

8. Lyubaeva E.V., Enikolopov S.N., Kravchenko A.V. Quality of life and individual psychological characteristics of the personality of patients with HIV infection and tuberculosis // Zhurn. Epidemiology and infectious diseases. 2008;(3):38–42.

9. Zolotova N.V., Streltsov V.V., Baranova G.V. et al. Psychological factors influencing the formation of therapeutic

cooperation in pulmonary tuberculosis patients undergoing in-patient treatment // *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(12):34–40. (In Russ.). DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-12-34-40.

10. Kondratieva M.E., Stakhanov V.A. Efficiency of social support for working tb patients // *Smolensk medical almanac*. 2016;(4):38–44. (In Russ.).

11. Nechaeva O.B. TB situation in Russia // *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(8):15–24. (In Russ.). DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24.

12. Vasilyeva I.A., Taran D.V. Project on collection and study of the best practices on treatment organ-ization and clinical management of tuberculosis patients including those with multiple drug re-sistance and concurrent HIV-infection // *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2014;(1):1–6. (In Russ.).

13. Parolina L.E., Doktorova N.P., Otpuschennikova O.N. Socio-economic determinants and mathematical modeling in the epidemiology of tuberculosis // *Modern problems of science and education*. 2020;(6).

14. Pavlyuchenkova N. A., Vasilyeva I. A., Samoilo-va A. G., Tyulkova T. E. Video-controlled treatment is an innovative method for monitoring tuberculosis therapy in conditions of limited resources of the healthcare system // *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(2):53–60. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-2-53-60.

15. Golubchikov P.N., Taran D.V., Solovieva A.V. Using the «Sputnik» program to attract the lost committed patients to treatment // *Tuberculosis and lung diseases*. 2014;(1):59–70. (In Russ.).

16. Alikeyeva E.A., Ismailov Z.K., Berikova E.A. et al. Medico-social support of patients with HIV-associated tuberculosis // *Vestnik KazNMU*. 2017;(2):108–113.

17. Chuck C., Robinson E., Macaraig M. et al. Enhancing management of tuberculosis treatment with video directly observed therapy in New York City // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis*. 2016;20(5):588–593. DOI: 10.5588/ijtld.15.0738.

18. Naumov A.G., Shprykov A.S. Various approaches to improving adherence of patients with tuberculosis. Prospects for the use of additive technologies in TB practice // *Pulmonologiya*. 2022;34(1):80–89. (In Russ.) DOI: 10.18093/0869-0189-2022-3204.

19. Mirsaedi M., Farshidpour M., Banks-Tripp D. et al. Video directly observed therapy for treatment of tuberculosis is patient-oriented and cost-effective // *Eur. Respir. J*. 2015;46(3):871–874. DOI: 10.1183/09031936.00011015.

20. Belostotsky A.V., Kasaeva T.C., Kuzmina N.V., Nelidov N.V. Problem of treatment adherence in tuberculosis patients // *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2015;(4):4–9. (In Russ.).

21. Lyubaeva E.V., Enikolopov S.N. The role of individual psychological characteristics of patients in the formation of

adherence to tuberculosis and HIV therapy // *Consultative Psychology and Psychotherapy*. 2011;19(2):111–127.

22. Garfein R. S., Liu L., Cuevas-Mota J. Tuberculosis treatment monitoring by video directly observed therapy in 5 health districts, California, USA // *Emerg. Infect. Dis*. 2018;24(10):1806–1815. DOI: 10.3201/eid2410.180459.

23. Akhtyamova A. A., Zolotova N. V., Strel'tsov V. V. et al. Specific psychological features of adolescents suffering from respiratory tuberculosis with various parameters of the disease // *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2016;94(1):10–14. (In Russ.).

24. Petunova S. A. Psychological factors of compliance in patients with tuberculosis // *Modern problems of science and education*. 2015;(3):78. (In Russ.).

25. Streltsov V. V., Zolotova N. V., Baranova G. V., Akhtyamova A. A. Psychological rehabilitation of patients with pulmonary tuberculosis at various stages of therapy // *Consultative psychology and psychotherapy*. 2015;23(2):57–77. (In Russ.).

26. Streltsov V. V., Zolotova N. V., Baranova G. V. et al. Specific features of psychological care for patients with pulmonary tuberculosis during intensive chemotherapy (in the hospital setting) // *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2014;(2):22–27. (In Russ.).

27. Sukhova E. V. The need for psychological correction in patients with pulmonary tuberculosis // *Problems of tuberculosis and lung diseases*. 2004;(10):34–36. (In Russ.).

28. Sheloumova O. S., Zolotova N. V. Factors of negative experiences in hospitalized children with res-piratory tuberculosis // *Consultative psychology and psychotherapy*. 2022;30(2):92–10829.

29. Sukhova E. V., Sukhov V. M. Vital and social fears as a target for treatment motivation in patients with pulmonary tuberculosis // *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2014;(11):58–63. (In Russ.). DOI: 10.21292/2075-1230-2014-0-11-58-63/

30. Taran D. V., Lelikova V. D., Sterlikov S. A. et al. Outcomes of the project on «patient-oriented approach» // *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2015;(4):32–35. (In Russ.). DOI: 10.21292/2075-1230-2015-0-4-32-35.

31. Borisov S. E., Belilovsky E. M., Cook F. et al. Early termination of treatment in antituberculosis hospitals // *Probl. tub*. 2007;(6):17–25.

32. Horoshilova N. E., Lushnikova A. V., Nikolaev V. A., Martyshova O. S. Historical aspects of adherence to the treatment of patients with tuberculosis // *Modern problems of science and education*. 2019;(1):15. (In Russ.).

33. Chernikov A. Yu., Kolomiets V. M., Zemlyanskiy L. G. Medico-social rehabilitation and formation of adherence to treatment of patients with asocial tuberculosis // *Tuberculosis and lung diseases*. 2015;(5):189–190. (In Russ.).

34. Luria R. A. Internal picture of diseases and iatrogenic diseases. 4th ed. Moscow, Medicine, 1977:37–52. (In Russ.).

Информация об авторах

Майер Павел Александрович, медицинский психолог, СПб ГБУЗ «ПТД 14» (Санкт-Петербург, Россия); **Исаева Елена Рудольфовна**, доктор психологических наук, профессор, зав. кафедрой общей и клинической психологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Браженко Ольга Николаевна**, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры социально-значимых инфекций и фтизиопульмонологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Солодилина Ксения Андреевна**, врач-фтизиатр, зав. дневным стационаром, СПб ГБУЗ «ПТД 14» (Санкт-Петербург, Россия); **Лощакова Анна Игоревна**, врач-фтизиатр, зав. кабинетом мониторинга туберкулеза, СПб ГБУЗ «ПТД 14» (Санкт-Петербург, Россия).

Information about authors

Maier Pavel A., Medical Psychologist, Tuberculosis dispensary № 14 (Saint Petersburg, Russia); **Isaeva Elena R.**, Dr. of Sci. (Psychol.), Professor, Head of the Department of General and Clinical Psychology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Brazhenko Olga N.**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Socially Significant Infections and Phthiopulmonology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Solodilina Ksenia A.**, Phthisiologist, Head of Day Hospital, Tuberculosis dispensary № 14 (Saint Petersburg, Russia); **Loshchakova Anna I.**, Phthisiologist, Head of Tuberculosis Monitoring Room, Tuberculosis dispensary № 14 (Saint Petersburg, Russia).



© 2023 Коллектив авторов, 2023

УДК 612.127.2-008.64 + 616-092.19] : 612.123-056.5-092.4

DOI: 10.24884/1607-4181-2022-30-4-18-31

Н. Б. Мельникова¹, Д. С. Малыгина^{2*}, П. В. Ястребов³, И. В. Спицкая², А. Г. Соловьева^{1,2},
А. Э. Фаянс³, А. Л. Есипович¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского», г. Нижний Новгород, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Нижний Новгород, Россия

³ Государственное предприятие Нижегородской области «Нижегородская областная фармация», г. Нижний Новгород, Россия

РЕГУЛЯЦИЯ ЛИПИДНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПОД ДЕЙСТВИЕМ 1,2,4-ТРИОКСОЛАНОВ И БЕТУЛИНА В УСЛОВИЯХ ГИПОКСИИ И ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА КРЫСАХ

Поступила в редакцию 24.11.2023 г.; принята к печати 25.12.2023 г.

Резюме

Введение. Нарушения липидного метаболизма, обусловленные как чрезмерными физическими и психоэмоциональными нагрузками, так и гиподинамией, являются актуальными проблемами профилактики и терапии ряда заболеваний.

Цель. В работе изучено влияние 1,2,4-триоксоланов и бетулина в рыбьем жире на липидный и энергетический метаболизм в эксперименте на крысах на модели гипоксии и иммобилизационного стресса (ИС).

Методы и материалы. Исследования проводили на 75 крысах-самцах линии Wistar: интактные и экспериментальные животные на модели гипоксии и иммобилизационного стресса в течение 10 дней. Лечение проводили композицией состава бетулин (0,1 %), 1,2,4-триоксоланы (10 %) в рыбьем жире.

Результаты. При стрессе вне зависимости от его вида в группах без лечения происходит значительное нарушение липидного метаболизма, что отражается в показателях: ОХС повышается на 5–8 %, ТГ возрастают в 5 раз, ЛПВП возрастают на 10 %, ЛПОНП и ЛПНП возрастают – в 6 раз. Выявлено, что композиция рыбьего жира, бетулина и 1,2,4-триоксоланов, предварительно полученных озонированием липидов, оказывает нормализующее действие на большинство показателей липидного и энергетического обмена при гипоксии и ИС у крыс.

Заключение. 1,2,4-триоксоланы с бетулином в рыбьем жире могут быть полезны для групп населения с гиподинамией (студентов, офисных работников, пожилых людей, инвалидов), а также для спортсменов с чрезмерными физическими нагрузками.

Ключевые слова: гипоксия, иммобилизационный стресс, рыбий жир, 1,2,4-триоксоланы, бетулин, холестерин, триглицериды

Для цитирования: Мельникова Н. Б., Малыгина Д. С., Ястребов П. В., Спицкая И. В., Соловьева А. Г., Фаянс А. Э., Есипович А. Л. Регуляция липидного метаболизма под действием 1,2,4-триоксоланов и бетулина в условиях гипоксии и иммобилизационного стресса в эксперименте на крысах. *Ученые записки ПСПБГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2023; 30(4):18–31. DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-4-18-31.

* Автор для связи: Дарина Сергеевна Малыгина, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, 603000, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. E-mail: mds73@yandex.ru.

Nina B. Melnikova¹, Darina S. Malygina^{2*}, Pavel V. Yastrebov³, Irina V. Spitskaya², Anna G. Soloveva^{1,2}, Anna E. Fayans³, Anton L. Esipovich¹

¹ National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russia

² Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

³ Pharmacy of the Nizhny Novgorod region, Nizhny Novgorod, Russia

REGULATION OF LIPID METABOLISM BY 1,2,4-TRIOXOLANES AND BETULIN UNDER HYPOXIA AND IMMOBILIZATION STRESS IN RATS

Received 24.11.2023; accepted 25.12.2023

Summary

Introduction. Lipid metabolism disorders, caused by both excessive physical and psycho-emotional stress, and physical hypoxia, are important problems in the prevention and treatment of a number of diseases.

The objective was to study the effect of 1,2,4-trioxolanes and betulin in fish oil on lipid and energy metabolism in an experiment on rats under hypoxia and immobilization stress (IS).

Methods and materials. The studies were carried out using 75 male Wistar rats (intact and experimental animals) on a model of hypoxia and immobilization stress for 10 days. The treatment was carried out with the composition of betulin (0.1 %), 1,2,4-trioxolanes (10 %) in fish oil.

Results. Under stress, regardless the type of stress, in groups without treatment, there was a significant disturbance in lipid metabolism, which was reflected in the following indicators: total cholesterol increases by 5–8 %, TG increase by 5 times, HDL increase by 10 %, VLDL and LDL increase by ~ 6 times. It was revealed that the composition of fish oil, betulin and 1,2,4-trioxolanes, previously obtained by ozonation of lipids, had a normalizing effect on the indexes of lipid and energy metabolism under hypoxia and IS in rats.

Conclusions. 1,2,4-trioxolanes with betulin in fish oil may be useful for population groups with physical inactivity (students, office workers, elderly people, disabled people), as well as for athletes with excessive physical activity.

Keywords: hypoxia, immobilization stress, fish oil, 1,2,4-trioxolanes, betulin, cholesterol, triglycerides

For citation: Melnikova N. B., Malygina D. S., Yastrebov P. V., Spitskaya I. V., Soloveva A. G., Fayans A. E., Esipovich A. L. Regulation of Lipid Metabolism by 1,2,4-Trioxolanes and Betulin under Hypoxia and Immobilization Stress in Rats. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2023;30(4):18–31. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-4-18-31.

* **Corresponding author:** Darina S. Malygina, Privolzhsky Research Medical University, 10/1, Minina and Pozharsky sq., Nizhny Novgorod, 603000, Russia. E-mail: mds73@yandex.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Современная жизнь человека, связанная с психологическими нагрузками и снижением двигательной активности и уровня кислорода в организме, приводит к оксидативному стрессу (ОС) и к нарушениям липидного метаболизма. В свою очередь, ОС является причиной многих заболеваний (например, атеросклероз, рак, сердечно-сосудистые заболевания, неврологические заболевания, бесплодие, заболевания почек, диабет и ожирение и др.) [1–7]. Лечение заболеваний, связанных с ОС, предусматривает терапию, нормализующую баланс и дисбаланс эндогенных и экзогенных антиоксидантов и оксидантов. К последним относятся перекись водорода, синглетный молекулярный кислород и 1,2,4-триоксоланы, которые действуют как вторичные мессенджеры в физиологической окислительно-восстановительной передаче сигналов [1, 8]. В практической медицине наибольшее применение нашли первичные и вторичные триоксоланы, получаемые озонированием растительных масел, содержащих ненасыщенные жирные кислоты (рис. 1). Триоксоланы — это соединения с фрагментом пятичленного кольца, содержащим три атома кислорода.

1,2,4-триоксоланы проявляют различные виды биологической активности: антибактериальную,

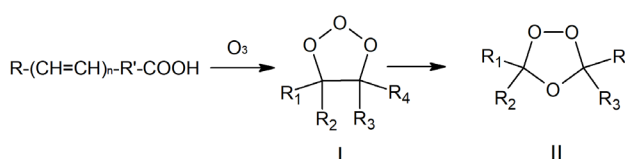


Рис. 1. Схема озонирования масел, содержащих ненасыщенные жирные кислоты (I — первичные 1,2,3-триоксоланы, II — вторичные 1,2,4-триоксоланы)

Fig. 1. Scheme of ozonation of oils containing unsaturated fatty acids (I — primary 1,2,3-trioxolanes, II — secondary 1,2,4-trioxolanes)

противогрибковую, противопаразитарную, противолейшманиозную, противомаларийную. Они способствуют повышению адаптационных возможностей организма к экстремальным стрессовым условиям, могут быть использованы при лечении злокачественных новообразований, ожогов, а также заболеваний, связанных с поражением иммунной системы (ВИЧ, ревматоидный артрит и др.) [9–16]. Действие триоксоланов осуществляется за счет метаболической стимуляции процессов энергообразования в организме при патологиях органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, органов ЖКТ [17] и при лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата [18].

Комбинация 1,2,4-триоксоланов и рыбьего жира, имеющего высокое содержание ω-3-ненасы-

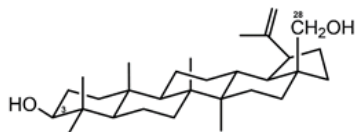


Рис. 2. Структурная формула бетулина
Fig. 2. Chemical structure of betulin

ценных жирных кислот, таких как эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК), может проявлять синергетические эффекты ценных свойств ЭПК и ДГК (нейропротекторное, антиоксидантное, противовоспалительное, гиполипидемическое и др.) и триоксоланов [19–21]. Стабилизатором — антиоксидантом в липидной среде, предотвращающим окисление ЭПК и ДГК рыбьего жира, может выступать пищевой антиоксидант, например, тритерпеноид из бересты березы — бетулин [22]. Кроме того, антиоксидант бетулин проявляет гиполипидемическое действие [23–25] (рис. 2).

В настоящей работе нами исследовано влияние 1,2,4-триоксоланов и бетулина в рыбьем жире на липидный и энергетический метаболизм в эксперименте на крысах на модели гипоксии и иммобилизационного стресса (ИС).

Нами изучены: 1) динамика параметров липидного спектра крови — сывороточной концентрации триглицеридов, общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности, величины прогностического коэффициента атерогенности (КА) в ответ на применение препаратов рыбьего жира; 2) активность лактатдегидрогеназы в прямой и обратной реакции и баланс НАД/НАДН для характеристики энергетического метаболизма после курсового использования соединений бетулина, 1,2,4-триоксоланов в рыбьем жире; 3) роль метаболитов и маркеров железа (ферритин, трансферрин), количество гемоглобина в эритроцитарной массе в процессах «дыхания» при иммобилизационном стрессе при курсовом использовании соединений бетулина, 1,2,4-триоксоланов в рыбьем жире и в отсутствии лечения.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Рыбий жир MEG-3 1812 TG Oil, Серия №: PC00004320, Перу. Вода деионизованная (ФС 42-0324-09), удельное сопротивление менее 0,2 мкСм с pH 5,5 при температуре $20 \pm 10^\circ\text{C}$.

Бетулин ($\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_2$), чистота 99,5 % (ВЭЖХ), был получен из Sigma-Aldrich (CAS 473-98-3) для контроля качества; бетулин березовый, чистота $\geq 90,0$ % (экстракт бересты, ТУ 9154-002-78885301-14, фирма «Древит», г. Пермь, Россия) был использован для получения композиций.

1,2,4-триоксоланы получали путем озонирования кунжутного масла или рыбьего жира, используя концентратор кислорода марки «HG5» (Shenyang Santa Medical TECH. Co., Ltd, Китай) в режиме 5 л/мин, 220 В, 50 Гц, и генератор озона

УОТА-60-01 (ООО «Медозон», Москва, Россия). Диапазон значений концентрации озона в кислородно-озоновой смеси на выходе установки составлял от 0 до 80 мг/л, расход кислородно-озоновой смеси составлял 0–1,0 л/мин. Полученные 1,2,4-триоксоланы имели характеристики: кинематическая вязкость 3454–5044 мм²/с; кислотное число 7,5–15,9 мг КОН/г; йодное число 20,5–22,0 мг йода/100 г; озонидное число 6690–7101 мэкв O_2 /кг. В ИК-спектрах (ИК-Фурье-спектрометр IR Prestige-21 (Shimadzu, Киото, Япония), таблетки KBr) озонированных образцов наблюдалась полоса 1105 см⁻¹ (ν триоксоланов). По результатам масс-спектрометрии в озонированных образцах рыбьего жира практически полностью отсутствовали ЭПК и ДГК. ¹H-ЯМР спектр (спектрометр Jeol JNM ECX-400 (Jeol Ltd., Токио, Япония), частота 100 и 400 МГц), δ , м.д. [26, 27]: 0.87 м, 1.24 ш, 1.60 ш, 2.30 два триплета (CH_3 , CH_2 и $\text{CH}_2 - \text{CH}_3$); 5.12, 5.13, 5.1 м (CH в триоксолановом цикле); 4.14 дд, 4.28 дд, 5.16, 5.18, 5.19 м (CH в триглицеридном фрагменте). ¹³C-ЯМР спектр, δ , м.д.: 7.86, 8.11, 14.16, 14.25, 22.77, 22.82, 29.15, 29.20, 29.24, 29.40, 29.49, 29.58, 29.61, 29.78, 29.83, 32.05, 24.99, 30.86, 34.18, 25.03, 62.23, 103.39, 104.29, 104.34, 104.39, 104.47, 69.00.

Жирнокислотный состав исследуемых образцов устанавливали с помощью ГХ-МС (Shimadzu GC-2010, оснащенный масс-спектрометром GCMS-QP2020, ПИД и капиллярной колонкой VB-1701, длина колонки 30 м, внутренний диаметр 0,32 мм и толщина пленки 0,5 мкм; VICI, Poulso, Вашингтон, США), газ-носитель — гелий. Температура инжектора и детектора составляла 250 °С, температура печи программировалась от 100 °С (выдержка 5 мин) до 250 °С (выдержка 50 мин) со скоростью 10 °С/мин. Долю 1,2,4-триоксоланов рассчитывали методом гелипроникающей хроматографии с использованием жидкостного хроматографа Хромос LC-310 (Хромос, Россия) с рефрактометрическим детектором, система из двух последовательно расположенных колонок Phenomenex Phenogel 00H-0441-K0 (300×7,8 мм, Phenomenex, США), заполненных стирол-дивинилбензолом (размер частиц 5 мкм, диаметр пор 50 Å). Предколонка Phenomenex Guards 03B-2088-K0 (размер частиц 5 мкм) использовалась для защиты колонок от примесей.

Состав предлагаемых композиций представлен в табл. 1. Для композиций использовали фракцию озонированного рыбьего жира, содержащую около 70 % 1,2,4-триоксоланов (1,2,4-Т) с перекисным числом 7000.

Исследования были проведены на 75 крысах, разделенных на 15 групп: 1, 2, 3 группы — контроль без лечения (1 — интактные животные, 2 — гипоксия, 3 — ИС); 4, 5, 6 группы — лечение бетулином (4 — интактные животные без стресса, 5 — гипоксия, 6 — ИС); 7, 8, 9 группы — лечение исходным рыбьим жиром (7 — интактные животные без стресса, 8 — гипоксия, 9 — ИС); 10, 11, 12 группы — лечение

Таблица 1

Исследуемые композиции

Table 1

Studied compositions

Группа	Группы животных	Композиция	Ежедневная доза
Контроль (без лечения)	1, 2, 3	—	—
Бетулин	4, 5, 6	Суспензия бетулина в воде (0,1 %)	0,002 г бетулина
РЖ	7, 8, 9	Рыбий жир	2 г рыбьего жира
1,2,4-Т	10, 11, 12	1,2,4-Т (10,0 %) в рыбьем жире	0,14 г 1,2,4-триоксоланов в 1,86 г рыбьего жира
РЖ + 1,2,4-Т + Б	13, 14, 15	Фармацевтическая композиция состояла из 1,2,4-Т (10,0 %), бетулина (0,1 %), аскорбилпальмитата (0,01 %) и неозонированного рыбьего жира (до 100 %)	0,002 г бетулина, 0,14 г 1,2,4-триоксоланов в 1,86 г рыбьего жира

Таблица 2

Масса тела крыс на 10 день эксперимента *in vivo*

Table 2

Body weight of rats on Day 10 of *in vivo* experiments

Состояние животных	Группа				
	Контроль (без лечения)	Бетулин	РЖ	1,2,4-Т	РЖ + 1,2,4-Т + Б
Интактные (без стресса)	223 [214; 232,4]	219,7 [209,2; 230,2]	221,6 [213,3; 229,9]	213,9 [203,4; 226]	215,4 [205,2; 225,6]
Гипоксия	203,6 [191,3; 215,9] ¹	211,2 [198,2; 224,5]	209,6 [197,6; 221,6] ¹	207,5 [201,3; 213,7] ¹	215,4 [205,2; 225,6]
ИС	205,8 [192,8; 218,8] ¹	209,8 [202,6; 217] ¹	206,4 [196,6; 217,2] ¹	205,7 [196,3; 215,1] ¹	207,2 [198,5; 216,1] ¹

Примечание: масса тела интактных крыс на 0 день эксперимента составляла 228,1 [220,2; 236] г.; ¹ — различия статистически значимы по сравнению с интактными крысами без лечения ($p < 0,05$); ИС — иммобилизационный стресс.

1,2,4-триоксоланами в рыбьем жире (10 — интактные животные без стресса, 11 — гипоксия, 12 — ИС); 13, 14, 15 группы — лечение 1,2,4-триоксоланами с бетулином в рыбьем жире (13 — интактные животные без стресса, 14 — гипоксия, 15 — ИС).

Композиции вводили крысам ежедневно в течение 10 дней по 2 мл перорально через зонд.

Биологическую активность композиций оценивали в отделе физико-химических исследований Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. Исследования соответствовали Хельсинской декларации (2000), «Правилам клинической практики в РФ», утвержденным Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Эксперименты на животных были проведены с соблюдением принципов гуманности, согласно директивам Европейского сообщества (№ 86/609/ЕЕС, Страсбург, 1986 г.). Протокол исследования на животных одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (протокол № 1 от 18 января 2021 г.).

Эксперименты проведены на 75 крысах-самцах линии Wistar массой 200 — 250 г в возрасте 5 — 7 месяцев. Животные содержались в стандартных условиях вивария в клетках при свободном доступе

к пище и воде на рационе питания, согласно нормативам ГОСТа «Содержание экспериментальных животных в питомниках НИИ» [28], и были разделены путем стратифицированной рандомизации по массе тела и возрасту. После 14-дневной адаптации к условиям местного вивария и карантина были сформированы 15 групп.

Животных взвешивали непосредственно перед началом эксперимента (интактная группа) и на 10-й день эксперимента (все группы, табл. 2).

Для моделирования хронического иммобилизационного стресса (ИС) применяли длительное ограничение подвижности: на протяжении 10 дней ежедневно с 9.00 до 15.00 животных помещали в камеры малого объема, ограничивающие их подвижность, без доступа к пище и воде [29]. Выводили из эксперимента на 10-е сутки под наркозом (Zoletil 100 (60 мг/кг) + XylaVET (6 мг/кг)).

При моделировании гипоксии использовали вариант острой гипоксической гипоксии, вызываемой шестичасовой экспозицией подопытных животных в вентилируемой барокамере с остаточным давлением, соответствующим подъему на высоту 8000 м. Он характеризуется большим диапазоном изменений количественных значений биохимических

показателей крови и параметров СРО тканей, что позволяет провести достаточно корректную оценку наличия и выраженности антигипоксического действия у исследуемого средства в течение 10 дней, помещая животных в барокамеру [30]. Выводили из эксперимента на 10-е сутки под наркозом (Zoletil 100 (60 мг/кг) + XylaVET (6 мг/кг)).

Для оценки уровня микрогемоциркуляции определяли показатель микроциркуляции (ПМ), отражающий средний уровень перфузии (средний поток эритроцитов) в единице объема ткани за единицу времени (перфузионные единицы), позволяющий дать интегральную оценку состояния микроциркуляции исследуемого участка ткани. ПМ определяли методом лазерной доплеровской флоуметрии [31–34] с использованием лазерного анализатора «ЛАКК-М» (НПП «Лазма», Россия). Во время исследования зонд анализатора устанавливали на исследуемую область перпендикулярно поверхности и регистрировали отраженный сигнал, из которого анализатор выделял сигнал доплеровского сдвига частоты, пропорциональный скорости движения эритроцитов. Продолжительность записи составляла 3 мин.

Показатель микроциркуляции (ПМ), отражающий средний уровень перфузии (средний поток эритроцитов), был рассчитан по формуле:

$$\text{ПМ} = K \cdot N_{\text{эп}} \cdot V_{\text{ср}},$$

где K — коэффициент лазерного анализатора «ЛАКК-М», (Вс)/м, устанавливается по стандартным исследованиям на сосудах известного диаметра (калибровка); $N_{\text{эп}}$ — количество эритроцитов; $V_{\text{ср}}$ — средняя скорость эритроцитов в зондируемом объеме.

Желудок был выбран в качестве объекта гистологического исследования для оценки возможности образования ожогов при лечении композициями. Доступ к желудку был осуществлен путем лапаротомии. После фиксации в 10 % забуференном формалине производилась вырезка репрезентативных сегментов тканей с дальнейшим промыванием в проточной воде, обезвоживанием с использованием этанола возрастающей концентрации (70 %, 80 %, 95 %) и изопропанола, пропитыванием и заключением в парафин и серийной резкой (5 мкм) замороженных парафиновых блоков на микротоме. При регрессивном окрашивании время инкубации в гематоксилине (Гарриса) составляло 5 или 10 мин, в дифференцирующем растворе (1 % HCl в 70 % этаноле) — 2 или 10 секунд, в 1 % водно-спиртовом эозине — 1 или 2 мин. При прогрессивном окрашивании время инкубации в гематоксилине (Карацци) и эозине было аналогичным, однако не требовалось применения дифференцирующего раствора.

Биологический анализ *in vitro* проводили с использованием крови крыс, стабилизированной цитратом натрия (1:9). Эритроциты дважды промывали 0,9 % раствором NaCl путем центрифугирования в течение 10 мин при 1600×g.

Активность АДГ определяли спектрофотометрическим методом с использованием в качестве субстрата ацетальдегида [35]. Активность ЛДГ определяли спектрофотометрическим методом в прямой и обратной реакциях (субстрат — 50 мМ лактата натрия и 23 мМ пирувата натрия соответственно) [36]. Удельную активность ферментов рассчитывали по концентрации белка, полученного спектрофотометрическим двухволновым методом количественного определения белков [37].

Концентрацию липидов сыворотки крови определяли на биохимическом анализаторе «Hitachi-2000» (Япония). Содержание общего холестерина определяли по методу [38], концентрацию триглицеридов (ТГ) сыворотки крови — по методу [39], содержание холестерина (ОХС) липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) — методом [40], концентрацию липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) — по формуле W. T. Friedewald и соавторов: $\text{ЛПНП} = (\text{ХС} - \text{ТГ}) / (2,2 - \text{ЛПВП})$. Концентрацию липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) рассчитывали с помощью формулы $\text{ХС ЛПОНП} = \text{ТГ} / 5$ [41].

Концентрацию ферритина определяли в сыворотке крови методом иммунотурбидиметрии на анализаторе AU-480 («Beckman Coulter», США).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., США). Для проверки гипотезы о соответствии распределения полученных вариантов нормальному распределению применяли критерий Шапиро — Уилка. Поскольку распределения полученных результатов отличались от нормального, рассчитаны медиана и границы межквартильного диапазона, представляющие собой 25-й и 75-й процентиля. Данные представлены в виде Me [Q25; Q75]. Статистическая значимость различий значений двух независимых выборок определена с использованием непараметрического U-критерия Манна — Уитни, для множественного сравнения трех и более независимых выборок — с помощью непараметрического критерия Краскела — Уоллиса. Статистически значимыми считались различия между группами при значениях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В работе изучались 1,2,4-триоксоланы, полученные в результате озонирования рыбьего жира (или кунжутного масла), структурные фрагменты которых указаны на рис. 3.

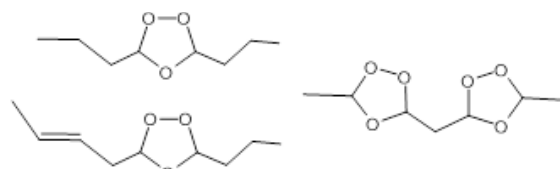


Рис. 3. Структурные фрагменты 1,2,4-триоксоланов
Fig. 3. Structural fragments of 1,2,4-trioxolanes

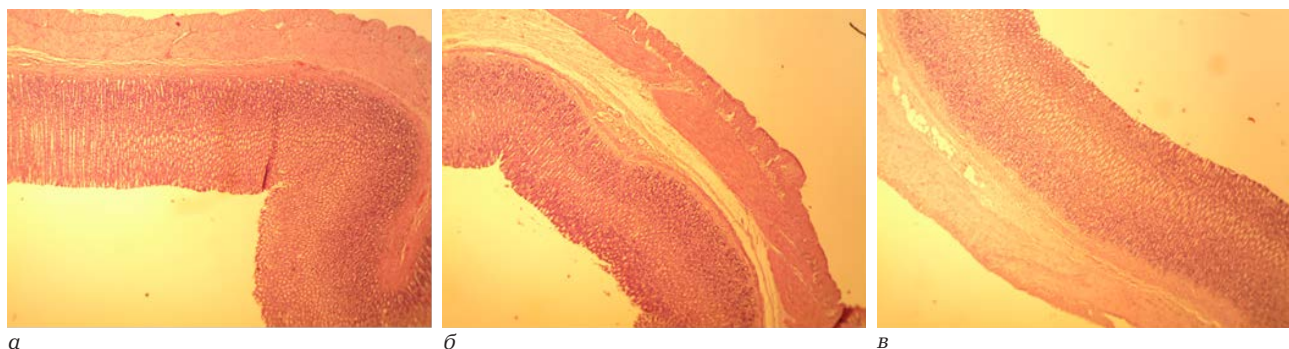


Рис. 4. Типичная гистологическая картина образцов тканей желудка: *а* — у intactных животных без приема композиции; *б* — у животных без стресса с приемом композиции в течение 10 дней; *в* — у животных под воздействием ИС с приемом композиции в течение 10 дней. Увеличение $\times 40$

Fig. 4. Typical histological pattern of gastric tissue samples: *a* — of intact animals without treatment by the composition; *б* — of animals without stress with treatment by the composition for 10 days; *в* — of animals under IS with treatment by the composition for 10 days. 40 $\times$ magnification

Ранее нами было показано, что как химическая структура, так и биологическая активность 1,2,4-триоксоланов, полученных из кунжутного масла и рыбьего жира, близки [42]. Получение 1,2,4-триоксоланов из кунжутного масла является более экономичным, простым и экологичным (отсутствие неприятного запаха побочных продуктов озонирования рыбьего жира). Независимо от того, что источником получения 1,2,4-триоксоланов было кунжутное масло, в качестве основы исследуемой композиции всегда использовался рыбий жир (90 %). Мы использовали композицию, содержащую 10 % 1,2,4-триоксоланов с пероксидным числом 7000, 0,1 % бетулина, 0,01 % аскорбилпальмитата в рыбьем жире.

Морфогистологическое исследование влияния композиции 1,2,4-триоксоланов с бетулином в рыбьем жире на слизистую желудка при пероральном введении. Для оценки воздействия на слизистую желудка перорального введения композиции, которая может вызвать ожог слизистой желудка, нами проведено гистологическое исследование и оценка показателя микроциркуляции. Показано, что пероральное введение композиции в течение 10 дней intactным животным и животным с ИС не оказывает негативного влияния на структуру стенки желудка (рис. 4).

Морфологическая картина всех образцов соответствовала норме. Не изменялись серозная оболочка желудка из однослойного плоского эпителия и тонкого слоя соединительной ткани, хорошо развитая трехслойная мышечная оболочка, соединительная ткань с кровеносными сосудами подслизистой основы. Слизистая оболочка характеризовалась рельефностью эпителиального слоя, который представлен столбчатым железистым эпителием с четко выраженной полярной дифференциацией. Ядра в клетках эпителия расположены ближе к базальной мембране и при окраске гематоксилином и эозином приобретают синий цвет. Окраска гистологических образцов желудка показала, что значительную часть собственной пластинки сли-

зистой оболочки занимают собственные железы. Между начальными отделами желез видны тонкие волокна соединительной ткани, образующие поддерживающий аппарат для желез. Подслизистую оболочку составляют коллагеновые волокна, кроме того, в ней расположены единичные мышечные волокна, ориентированные параллельно поверхности органа. В толще указанной оболочки находятся кровеносные сосуды различного калибра.

Идентичность всех образцов intactных и животных со стрессом, которым вводили композицию в течение 10 дней, характеризует композицию как нетоксичную.

Ранее нами было показано, что данная композиция способна при стрессе у крыс активировать ферментную систему антиоксидантной защиты, нормализуя показатели ПОЛ (МДА, основания Шиффа, диеновые и триеновые конъюгаты) и активируя НАДФ/НАДФН и НАД/НАДН-зависимые ферменты (ГР, Г6ФДГ, ЛДГ, АлДГ), а также СОД и каталазу [42]. Активность СОД, каталазы, ГР и Г6ФДГ повышалась у intactных животных (без стресса) под действием композиции РЖ + 1,2,4-Т + Б на 29 %, 42 %, 198 % и 26 % соответственно. В то же время под действием изучаемой композиции у intactных крыс увеличивались концентрация МДА в эритроцитах, уровень ДК, ТК и оснований Шиффа на 36 %, 12 %, 16 %, 43 % соответственно.

Гипоксия и ИС сопровождалась дисбалансом НАДФ/НАДФН и НАД/НАДН-зависимых ферментов ЛДГ в прямых и обратных реакциях (табл. 4). Коэффициент активности $\text{ЛДГ}_{\text{обр}}/\text{ЛДГ}_{\text{пр}}$ у intactных крыс составлял 4,22, а при гипоксии и ИС — 9,37 и 4,99 соответственно. Этот факт характеризует накопление лактата, что может привести к лактоацидозу (табл. 4). Активность АлДГ при гипоксии возрастала примерно на 3 % и на 22 % при ИС.

Липидный обмен при ИС и гипоксии под действием композиции с 1,2,4-триоксоланами и бетулином в рыбьем жире. Гипоксия и ИС приводили к снижению уровня триглицеридов (ТГ) в 5,6 и 4,8 раза соответственно по сравнению с intactной

Таблица 3

Показатель микроциркуляции (ПМ) желудка интактных крыс и крыс с гипоксией и ИС (n=5)

Table 3

Microcirculation index (MI) of the stomach of intact rats and rats with hypoxia and IS (n=5)

ПМ, перф. ед.	Состояние животных	Группа				
		Контроль (без лечения)	Бетулин	РЖ	1,2,4-Т	РЖ+1,2,4-Т+Б
Желудок	Интактные (без стресса)	19,10 [17,83; 20,37]	23,04 [21,5; 24,58] ¹	23,39 [21,83; 24,95] ¹	22,60 [21,11; 24,11] ¹	23,63 [21,46; 24,52] ¹
	Гипоксия	22,38 [21,54; 23,18] ¹	20,65 [19,56; 21,38] ^{1,2}	21,88 [20,76; 22,9] ¹	22,09 [21,12; 23,24] ¹	19,74 [18,85; 20,67] ²
	ИС	23,71 [22,16; 25,17] ¹	21,87 [20,41; 23,23] ^{1,2}	21,94 [20,49; 23,33] ^{1,2}	20,26 [19,01; 21,73] ²	21,42 [20,03; 22,85] ^{1,2}

Примечание: ¹ – различия статистически значимы по сравнению с интактными крысами без лечения (p<0,05); ² – различия статистически значимы по сравнению с группами «гипоксия» и «ИС» соответственно (p<0,05); ПМ – показатель микроциркуляции; РЖ – рыбий жир; 1,2,4-Т – 1,2,4-триоксоланы.

Таблица 4

Удельная активность АЛДГ и ЛДГ в условиях гипоксии и ИС (n=5)

Table 4

Specific activity of ALDH and LDH under hypoxia and IS (n=5)

Фермент	Состояние животных	Группа				
		Контроль (без лечения)	Бетулин	РЖ	1,2,4-Т	РЖ+1,2,4-Т+Б
АЛДГ, нмоль НАДН·мин ⁻¹ ·мг белка ⁻¹	Интактные (без стресса)	39,57 [33,59; 46,38]	44,63 [44,21; 45,48]	52,11 [51,62; 52,51] ¹	41,01 [40,04; 41,73]	42,13 [41,71; 43,71]
	Гипоксия	40,86 [40,15; 47,55]	58,91 [57,99; 59,9] ^{1,2}	76,01 [75,33; 76,18] ^{1,2}	89,1 [87,74; 90,35] ^{1,2}	56,16 [53,46; 60,85] ^{1,2}
	ИС	48,25 [48,04; 48,43] ¹	52,77 [52,08; 52,88] ^{1,2}	46,38 [46,02; 46,69] ^{1,2}	42 [41,11; 42,9] ²	41,68 [41,09; 41,97] ²
ЛДГпр, нмоль НАДН·мин ⁻¹ ·мг белка ⁻¹	Интактные (без стресса)	42,04 [40; 47,53]	43,72 [43,57; 44,01]	43,55 [43,01; 44]	45,54 [44,86; 48,93]	47,1 [46,87; 47,49]
	Гипоксия	18,93 [18,04; 19,38] ¹	25,72 [25,1; 26,99] ^{1,2}	37,94 [37,67; 38,74] ^{1,2}	32,03 [31,19; 32,54] ^{1,2}	40,18 [40,09; 41,45] ²
	ИС	47,49 [47,12; 48,63] ¹	43,87 [43,6; 44,13]	41,34 [40,07; 41,88] ²	45,32 [44,79; 45,89]	51,68 [51,34; 52,09] ^{1,2}
ЛДГобр, нмоль НАДН·мин ⁻¹ ·мг белка ⁻¹	Интактные (без стресса)	177,2 [164; 189,9]	184,4 [179,9; 186,6]	354,9 [350,6; 369,2] ¹	376,5 [372,3; 386,8] ¹	356,6 [346; 360,5] ¹
	Гипоксия	177,5 [172,4; 179,3]	199,7 [195,2; 201,8] ^{1,2}	288,9 [287; 290,7] ^{1,2}	251,7 [251,1; 252,6] ^{1,2}	256,1 [255,3; 257] ^{1,2}
	ИС	236,6 [232,1; 245,8] ¹	195,8 [189,5; 200,9] ^{1,2}	185,5 [177; 186,1] ²	246 [243,6; 251,2] ^{1,2}	268,1 [266,6; 274,3] ^{1,2}

Примечание: ¹ – различия статистически значимы по сравнению с интактными крысами без лечения (p<0,05); ² – различия статистически значимы по сравнению с группами «гипоксия» и «ИС» соответственно (p<0,05).

группой без лечения (табл. 5). При этом уровень общего холестерина (ОХС) в условиях гипоксии и ИС без лечения незначительно возрастал (5–8 %). В условиях стресса также наблюдалось снижение уровня переносчиков ТГ – липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) в 5,8 раза при гипок-

сии и 4,6 раза при ИС по сравнению с интактной группой. Однако в условиях гипоксии и ИС уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) повышался на 7 % и 9 %. Значительное повышение ЛПВП, вероятно, отражает снижение активности лизосомальных ферментов при патологических со-

Таблица 5

Данные по содержанию липидов в крови крыс (n=5)

Table 5

Data on the lipids content in the rat blood (n=5)

Показатель	Состояние животных	Группа				
		Контроль (без лечения)	Бетулин	РЖ	1,2,4-Т	РЖ+1,2,4-Т+Б
ТГ, ммоль·л ⁻¹	Интактные (без стресса)	1,52 [1,36; 1,57]	1,04 [0,98; 1,1] ¹	1,35 [1,29; 1,48]	0,97 [0,92; 1,04] ¹	0,83 [0,79; 0,87] ¹
	Гипоксия	0,27 [0,24; 0,34] ¹	1,2 [1,15; 1,23] ^{1,2}	1,09 [0,93; 1,12] ^{1,2}	1,61 [1,55; 1,77] ²	1,18 [1,15; 1,19] ^{1,2}
	ИС	0,32 [0,3; 0,33] ¹	0,6 [0,56; 0,62] ^{1,2}	0,89 [0,75; 0,93] ^{1,2}	0,49 [0,47; 0,55] ^{1,2}	1,46 [1,42; 1,53] ²
ОХС, ммоль·л ⁻¹	Интактные (без стресса)	1,65 [1,6; 1,68]	1,6 [1,45; 1,61]	1,78 [1,64; 1,79]	1,69 [1,68; 1,75]	1,82 [1,76; 1,87] ¹
	Гипоксия	1,72 [1,7; 1,85] ¹	1,63 [1,63; 1,64] ²	1,37 [1,36; 1,4] ^{1,2}	1,64 [1,62; 1,65] ²	1,58 [1,58; 1,61] ^{1,2}
	ИС	1,79 [1,74; 1,83] ¹	1,63 [1,59; 1,64] ²	1,58 [1,52; 1,69] ²	1,27 [1,22; 1,3] ^{1,2}	1,63 [1,6; 1,66] ²
ЛПВП, ммоль·л ⁻¹	Интактные (без стресса)	0,87 [0,82; 0,88]	0,66 [0,62; 0,67] ¹	0,87 [0,82; 0,89]	0,71 [0,68; 0,73] ¹	0,85 [0,77; 0,92]
	Гипоксия	0,93 [0,92; 0,95] ¹	0,83 [0,77; 0,87] ²	0,69 [0,62; 0,7] ^{1,2}	0,75 [0,68; 0,77] ^{1,2}	0,76 [0,75; 0,83] ^{1,2}
	ИС	0,95 [0,93; 0,97] ¹	0,83 [0,75; 0,87] ²	0,89 [0,89; 0,99] ¹	0,69 [0,65; 0,75] ^{1,2}	0,83 [0,75; 0,84] ²
ЛПНП, ммоль·л ⁻¹	Интактные (без стресса)	0,14 [0,07; 0,17]	0,46 [0,3; 0,53] ¹	0,29 [0,15; 0,38] ¹	0,54 [0,5; 0,63] ¹	0,59 [0,57; 0,65] ¹
	Гипоксия	0,67 [0,6; 0,82] ¹	0,28 [0,23; 0,31] ^{1,2}	0,18 [0,17; 0,29] ^{1,2}	0,15 [0,14; 0,19] ²	0,29 [0,21; 0,32] ^{1,2}
	ИС	0,68 [0,66; 0,73] ¹	0,52 [0,48; 0,6] ^{1,2}	0,29 [0,26; 0,32] ^{1,2}	0,34 [0,28; 0,43] ^{1,2}	0,14 [0,12; 0,19] ²
ЛПОНП, ммоль·л ⁻¹	Интактные (без стресса)	0,69 [0,62; 0,71]	0,47 [0,45; 0,5] ¹	0,61 [0,59; 0,67]	0,44 [0,42; 0,47] ¹	0,38 [0,36; 0,4] ¹
	Гипоксия	0,12 [0,11; 0,15] ¹	0,55 [0,52; 0,56] ^{1,2}	0,5 [0,42; 0,51] ^{1,2}	0,73 [0,7; 0,8] ^{1,2}	0,54 [0,52; 0,54] ^{1,2}
	ИС	0,15 [0,13; 0,15] ¹	0,27 [0,24; 0,28] ^{1,2}	0,4 [0,34; 0,42] ^{1,2}	0,22 [0,21; 0,25] ^{1,2}	0,66 [0,65; 0,7] ²
Ферритин, мкг·л ⁻¹	Интактные (без стресса)	221,4 [220,7; 224,3]	238,1 [237,5; 240,4] ¹	223,5 [223,1; 232]	224,7 [223,4; 225,4]	221,4 [220,8; 225,7]
	Гипоксия	254,8 [254,3; 255,7] ¹	203,5 [197,5; 244,1] ²	210,1 [206,7; 227,5] ²	245,1 [243,4; 250,2] ^{1,2}	245,2 [243,1; 253,5] ^{1,2}
	ИС	243,3 [242,6; 243,8] ¹	235,1 [234,3; 249,5] ¹	223,6 [222,4; 227,8] ²	210,1 [207,3; 245,7]	227,5 [226,1; 236,4] ^{1,2}

Примечание: ¹ – различия статистически значимы по сравнению с интактными крысами без лечения (p<0,05); ² – различия статистически значимы по сравнению с группами «гипоксия» и «ИС» соответственно (p<0,05).

стояниях. Наиболее сильное влияние стресса на липидный метаболизм отражалось в резком повышении уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП): в 4,8 и 4,9 раза по сравнению с интактной группой (без стресса) для гипоксии и ИС соответственно (табл. 5). Таким образом без лечения вне

зависимости от вида стресса происходит значительное нарушение липидного метаболизма, что отражается в показателях ТГ, ЛПОНП и ЛПНП.

Изучение влияния композиции РЖ + 1,2,4-Т + Б на липидный обмен у интактных крыс показало снижение концентрации ТГ на 44 %. Мы полагаем,

что этот факт обусловлен снижением ЛПОНП на 43 % под действием бетулина и 1,2,4-Т. При этом у интактных крыс под действием композиции РЖ + 1,2,4-Т + Б за счет входящего в ее состав 1,2,4-Т было показано увеличение холестерина на 10 % и ЛПНП на 400 % (табл. 5).

Композиция РЖ + 1,2,4-Т + Б оказывала нормализующее действие на уровень холестерина (ОХС) в условиях гипоксии. При этом композиция приводила к повышению уровня ЛПОНП (на 342 %) и снижению уровней ЛПВП (на 17 %) и ЛПНП (на 59 %) в условиях гипоксии по сравнению с группой без лечения. Композиция РЖ + 1,2,4-Т + Б оказывала нормализующее действие на уровень ТГ, холестерина, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП при ИС (табл. 5).

Более того, гипоксия и ИС приводят к увеличению уровня ферритина. Содержание ферритина увеличилось на 15 % при гипоксии и на 9 % при ИС. При воздействии 1,2,4-Т содержание ферритина значительно увеличилось (на 11 %) при гипоксии по сравнению с контролем. Небольшое снижение уровня ферритина на 5 % по сравнению с интактными крысами, вероятно, связано с эффектом бетулина. При ИС эффект бетулина является противоположным: содержание ферритина увеличивалось на 7 % по сравнению с контролем. В отличие от результатов для гипоксии, введение 1,2,4-Т также, как и РЖ + 1,2,4-Т + Б, в условиях ИС позволяет нормализовать содержание ферритина в крови.

Таким образом, эксперимент показал, что композиция на основе озонированного рыбьего жира с высоким содержанием ЭПК, ДГК и бетулина нормализуют липидный обмен. Композиция РЖ + 1,2,4-Т + Б оказывала нормализующее действие на большинство показателей липидного и энергетического обмена при гипоксии и ИС у крыс.

Термин 1,2,4-триоксоланы относится к липофильным производным озона, менее токсичным, чем озон, используемый при озонотерапии. При этом 1,2,4-триоксоланы не являются пролекарством в полном смысле этого понятия. Тем не менее, нетоксичные ненасыщенные кислоты при окислении озоном в триглицеридах выступают в роли химической группы, используемой для дериватизации озона. Можно предположить, что в биологической среде 1,2,4-триоксоланы, имеющие ковалентные связи атомов кислорода с атомами углерода в положении 3 и 5 (данные ЯМР [42]), не превращаются в крайне реакционноспособный метаболит типа молекулы озона. Данные морфологических исследований подтверждают отсутствие токсичности изучаемой композиции.

Наиболее общим подходом к оценке воздействия на организм сильных окислителей, в том числе озона, является теория окислительного стресса и экспериментальная проверка воздействия окислителей на липидный метаболизм [43]. Улучшение

липидного обмена у крыс в условиях гипоксии и ИС, а также под действием изучаемой композиции по сравнению с контролем можно объяснить следующим. Во-первых, по принципу отрицательной обратной связи высокие концентрации гормона стресса кортизола блокируют липогенез, что приводит к образованию холестерина, который является предшественником кортизола, уровень которого возрастает во время стресса. Во-вторых, синтез холестерина требует больших затрат энергии и запасов АТФ. В-третьих, с первых по 10-е сутки после стресса в сыворотке крови также повышается уровень катехоламинов и тироксина, ингибируя синтез холестерина [44]. Также на фоне активации симпатoadренальной системы и высокого уровня контринсулярных гормонов наблюдается низкий уровень инсулина, который является стимулятором липогенеза.

Снижение уровня триглицеридов на 10-е сутки после стресса связано с тем, что в этот период на фоне продолжающегося усиленного катаболизма происходит истощение жировых депо. Более того, отсутствие гормоночувствительной липазы панкреатического сока не позволяет всасывать экзогенные триацилглицериды, а дистрофические явления слизистой оболочки кишечника препятствуют их образованию в необходимом количестве.

Минимальный уровень ЛПВП при стрессе свидетельствует о нарушении транспорта липидов в организме, происходит перераспределение холестерина и снижается его количество в сыворотке крови. В результате снижается и концентрация изучаемого липопротеина, который является его носителем.

Сложное влияние 1,2,4-триоксоланов на липидный метаболизм в условиях окислительного стресса является близким к противоречивому влиянию озона на биологические эффекты, что всесторонне обсуждается авторами [43, 45, 46]. Как считают авторы, выявленные нейрорепрессивные, обезболивающие и иммуномодулирующие эффекты озона могут быть связаны с его взаимодействием с эндоканнабиноидной системой. Среди эндоканнабиноидов синаптамид является этаноламидом ДГК, содержащейся в рыбьем жире. Следовательно, следует ожидать синергетический эффект 1,2,4-триоксоланов и ДГК рыбьего жира. С другой стороны, окисление холестерина и его производных может оказывать проапоптотический и провоспалительный эффект [43]. В плазме крови озон может воздействовать как на свободные, так и на этерифицированные полиненасыщенные жирные кислоты [45], связанные с различными семействами циркулирующих липопротеинов. Липопротеины содержат параоксоназу-1, связанную с ЛПНП (проявляющую антиоксидантную и детоксицирующую активность) [47] и РАФ-ацетилгидролазу, связанную с ЛПВП (проявляющую противовоспалительную активность) [48]. Более

того, липопротеины также транспортируют некоторые липофильные антиоксиданты — убихинол, токоферолы и каротиноиды (астаксантин), роль которых заключается в защите ненасыщенных жирных кислот и холестерина от окисления [49]. Липофильные 1,2,4-триоксоланы, кроме антиоксидантного и детоксицирующего эффектов, могут вызывать превращение нативных ЛПНП в окисленные (ox-LDL), уровень которых в плазме считается надежным биомаркером окислительного дистресса [50]. При этом окисленные ЛПНП могут функционировать как гормоны, укрепляя иммунную систему [51].

Нарушение липидного обмена связано с повышением уровня ферритина, что может свидетельствовать о нарушении хранения и транспорта железа в организме. Кроме того, ферритин рассматривают как маркер-индикатор острой фазы воспалительной реакции, как гуморальный фактор восстановительных процессов, блокатор ПОЛ, фактор устойчивости организма к инфекционным агентам [52]. Основной причиной повышения ферритина сыворотки может быть некроз клеток и высвобождение внутриклеточной фракции. Более того, ферритин является не только показателем разрушения тканей при воспалении, но и объективно отражает воспалительные процессы в организме.

Повышение уровня ферритина при гипоксии (на 15 %) и ИС (на 10 %) может быть связано с развитием дефицита O_2 и закисления на фоне недостаточного кровоснабжения тонкой кишки с изменением валентности ферритина ($Fe^{3+} - Fe^{2+}$), представляя собой универсальную форму депо железа [52].

Гипоксия оказывает существенное влияние на метаболизм эритроцитов, проявляющееся ОС, активацией гликолиза и накоплением 2,3-дифосфоглицерата. При гипоксии из внутриклеточных белковых комплексов высвобождается железо, которое рассматривают как один из факторов активации ОС.

Полученные нами результаты и рассуждения перекликаются с широкой дискуссией в литературе по способности озона влиять на липидный метаболизм, включая клеточную сигнализацию и ферроптоз, недавно открытый механизм гибели клеток [53–57].

Анализ полученных результатов по воздействию композиций с 1,2,4-триоксоланами в рыбьем жире на липидный метаболизм был бы неполным без учета синергизма их действия с ДГК в рыбьем жире и бетулине, гиполипидемические эффекты которых хорошо известны [22, 23].

Таким образом, эксперимент показал антилипидемический эффект исследуемой композиции на основе 1,2,4-триоксоланов и бетулина из экстракта бересты в рыбьем жире с высоким содержанием ЭПК и ДГК. Композиция РЖ + 1,2,4-Т + Б оказывала

нормализующее действие на большинство показателей липидного обмена в условиях гипоксии и ИС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В этой работе нами было показано нормализующее действие 1,2,4-триоксоланов с бетулином в рыбьем жире на липидный и энергетический обмен при гипоксии и ИС.

1,2,4-триоксоланы рыбьего жира могут быть элементами профилактики терапии нарушений липидного обмена, вызванных как недостаточными, так и чрезмерными физическими и психоэмоциональными нагрузками, приводящими к гипоксии и ИС. Исследуемая композиция может быть полезна для большого числа групп населения, испытывающих гипоксический и гиподинамический стресс в современном обществе: студентов, офисных работников, пожилых людей, инвалидов и других. Кроме того, учитывая благоприятное влияние на опорно-двигательный аппарат кислородно-озоновой терапии, предшественника «окислительной» фармакотерапии, состояние мышц и мышечную массу, предлагаемая композиция может быть использована в спортивной медицине.

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. Sies H., Berndt C., Jones D. P. Oxidative stress // *Ann. Rev. Biochem.* – 2017. – Vol. 86. – P. 715–748. DOI: 10.1146/annurev-biochem-061516-045037.
2. Pizzino G., Irrera N., Cucinotta M. et al. Oxidative stress: harms and benefits for human health // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 8416763. DOI: 10.1155/2017/8416763.
3. Madamanchi N. R., Vendrov A., Runge M. S. Oxidative stress and vascular disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – Vol. 25. – P. 29–38. DOI: 10.1161/01.ATV.0000150649.39934.13.
4. Kattoor A. J., Pothineni N. V. K., Palagiri D., Mehta J. L. Oxidative stress in atherosclerosis // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2017. – Vol. 19. – P. 42. DOI: 10.1007/s11883-017-0678-6.
5. Sinha N., Dabla P. K. Oxidative stress and antioxidants in hypertension—a current review // *Curr. Hypertens. Rev.* –

2015. – Vol. 11. – P. 132–142. DOI: 10.2174/1573402111666150529130922.

6. *Alahmar A. T.* The effects of oral antioxidants on the semen of men with idiopathic oligoasthenoteratozoospermia // *Clin. Exp. Reprod. Med.* – 2018. – Vol. 45. – P. 57–66. DOI: 10.5653/cerm.2018.45.2.57.

7. *Honda T., Hirakawa Y., Nangaku M.* The role of oxidative stress and hypoxia in renal disease // *Kidney Res, Clin, Pract.* – 2019. – Vol. 38, № 4. – P. 414–426. DOI: 10.23876/j.krcp.19.063.

8. *Vassalle C., Maltinti M., Sabatino L.* Targeting oxidative stress for disease prevention and therapy: where do we stand, and where do we go from here // *Molecules.* – 2020. – Vol. 25. – P. 2653. DOI: 10.3390/molecules25112653.

9. *Koech D. K., Herman J. A., Kofi-Tsekpo M. W., Herman S. D.* Trioxolanes: a new generation of compounds with wide ranging activities // *Afr J. Health Sci.* – 1994. – Vol. 1, № 4. – P. 147–150.

10. *Koech D. K.* Clinical applications of trioxolane derivatives // *African Journal of Health Sciences.* – 2008. – Vol. 15, № 1–2. – P. 1–5.

11. *Hartwig C. L., Lauterwasser E. M., Mahajan S. S. et al.* Investigating the antimalarial action of 1,2,4-trioxolanes with fluorescent chemical probes // *J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 54, № 23. – P. 8207–8213. DOI: 10.1021/jm2012003.

12. *Ugazio E., Tullio V., Binello A. et al.* Ozonated oils as antimicrobial systems in topical applications. Their characterization, current applications, and advances in improved delivery techniques // *Molecules.* – 2020. – Vol. 25. – P. 334. DOI: 10.3390/molecules25020334.

13. *Carata E., Tenuzzo B. A., Dini L.* Powerful properties of ozonated extra virgin olive oil // *Herbal Medicine* / eds by P. F. Builders. – London: Intech Open Limited, 2019. – P. 229–245. DOI: 10.5772/intechopen.69412.

14. *De Almeida N. R., Beatriz A., de Arruda E. J. et al.* Ozonized vegetable oils: Production, chemical characterization and therapeutic potential // *Vegetable Oil: Properties, Uses and Benefits* / eds by B. Holt. – New York: Nova Science Publishers, 2016. – P. 129–160.

15. *Menéndez S., Falcón L., Maqueira Y.* Therapeutic efficacy of topical OLEOZON® in patients suffering from onychomycosis // *Mycoses.* – 2011. – Vol. 54. – P. e272–e277. DOI: 10.1111/j.1439-0507.2010.01898.x.

16. *Valacchi G., Zanardi I., Lim Y. et al.* Ozonated oils as functional dermatological matrices: Effects on the wound healing process using SKH1 mice // *Int. J. Pharm.* – 2013. – Vol. 458. – P. 65–73. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2013.09.039.

17. *Kazakova O. B., Kazakov D. V., Yamansarov E. Yu. et al.* Synthesis of triterpenoid-based 1,2,4-trioxolanes and 1,2,4-dioxazolidines by ozonolysis of allobetulin derivatives // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – Vol. 52. – P. 976–979. DOI: 10.1016/j.tetlet.2010.12.047.

18. *Seyam O., Smith N. L., Reid I. et al.* Clinical utility of ozone therapy for musculoskeletal disorders // *Med. Gas. Res.* – 2018. – Vol. 8, № 3. – P. 103–110. DOI: 10.4103/2045-9912.241075.

19. *Казакова О. Б., Смирнова И. Е., До Тху Тху Х. и др.* Синтез, структура и фармакологическая активность (7R,8S)-эпокси-(13R,17R)-триоксоланабиетиновой кислоты // *Биоорганическая химия.* – 2013. – Vol. 39, № 2. – P. 230–239. DOI: 10.7868/S0132342313020085.

20. *Толстиков А. Г., Савченко Р. Г., Недопекин Д. В. и др.* Озониды N--трифторацетилN3a,4,5,9b-тетрагидро-3Н-циклопента[с]хинолинов // *Известия РАН. Серия химическая.* – 2011. – Т. 1. – С. 153–160.

21. *Kotue T. C., Djote W. N. B., Marlyne M. et al.* Antisickling and antioxidant properties of Omega-3 fatty acids EPA/DHA // *Nutri. Food. Sci. Int. J.* – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 555752. DOI: 10.19080/NFSIJ.2019.09.555752.

22. Патент № RU2752298C1. Российская Федерация, A23L33/10. Биологически активная добавка к пище для нормализации липидного обмена и способ ее применения: 2020133214 / М. Аль Раджаб, Р. М. Султанов, С. П. Касьянов, Л. В. Шульгина; ННЦМБ ДВО РАН, Общество с ограниченной ответственностью «Биополис»; заявл. 09.10.2020; опубл. 26.07.2021. URL: <https://patentimages.storage.googleapis.com/64/ac/fd/d29af7ec471388/RU2752298C1.pdf>.

23. *Василенко Ю. К., Семенченко В. Ф., Фролова Л. М.* Фармакологические свойства тритерпеноидов коры березы // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 1993. – Vol. 56, № 4. – С. 53–55.

24. *Толстиков Г. А., Флехтер О. Б., Шульц Э. Э. и др.* Бетулин и его производные. Химия и биологическая активность // *Химия в интересах устойчивого развития.* – 2005. – Т. 13. – С. 1–30.

25. *Флехтер О. Б., Карачурина Л. Т., Поройков В. В. и др.* Синтез эфиров тритерпеноидов группы лупана и их гепатопротекторная активность // *Биоорганическая химия.* – 2000. – Т. 26, № 3. – С. 215–223.

26. *Sega A., Zanardi I., Chiasserini L. et al.* Properties of sesame oil by detailed ¹H and ¹³C NMR assignments before and after ozonation and their correlation with iodine value, peroxide value, and viscosity measurements // *Chem. Phys. Lipids.* – 2010. – Vol. 163, № 2. – С. 148–156. DOI: 10.1016/j.chemphyslip.2009.10.010.

27. *Zanardi I., Travagli V., Gabbriellini A. et al.* Physico-chemical characterization of sesame oil derivatives // *Lipids.* – 2008. – Vol. 43, № 9. – P. 877–886. DOI: 10.1007/s11745-008-3218-x.

28. *Хабриев Р. У.* Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Издание 2-е, переработанное и дополненное. – М.: Медицина, 2005.

29. *Солин А. В., Корозин В. И., Ляшев Ю. Д.* Гепатопротективное действие регуляторных пептидов при иммобилизационном стрессе // *Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация.* – 2012. – Т. 22, № 141, вып. 20. – С. 123–126.

30. *Рябков А. Н.* Влияние препарата из биомассы культуры ткани женьшеня на биохимические параметры эритроцитов при экспериментальной гипоксии // *Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова.* – 2014. – Т. 22, № 1. – С. 66–71. DOI: 10.17816/PAVLOVJ2014166-71.

31. *Крупаткин А. И., Сидоров В. В.* Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность: руководство для врачей. – М.: Книжный дом «ЛИБРОКОМ», 2013.

32. *Goltsov A., Anisimova A. V., Zakharkina M. et al.* Bifurcation in blood oscillatory rhythms for patients with ischemic stroke: a small scale clinical trial using laser doppler flowmetry and computational modeling of vasomotion // *Front. Physiol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 160. DOI: 10.3389/fphys.2017.00160.

33. *Stefanovska A., Bracic M., Desiree Kvernmo H.* Wavelet analysis of oscillations in the peripheral blood circulation measured by laser doppler technique // *IEEE Transactions on Biomedical Engineering.* – 1999. – Vol. 46, № 10. – P. 1230–1239. DOI: 10.1109/10.790500.

34. *Lal C., Unni S. N.* Correlation analysis of laser Doppler flowmetry signals: a potential non-invasive tool to assess microcirculatory changes in diabetes mellitus // *Med. Biol. Eng. Comput.* – 2015. – Vol. 53, № 6. – P. 557–566. DOI: 10.1007/s11517-015-1266-y.

35. *Кершенгольц Б. М., Серкина Е. В.* Некоторые методические подходы к изучению метаболизма этанола // *Лабораторное дело.* – 1981. – Т. 2. – С. 126.

36. Кочетов Г. А. Практическое руководство по энзимологии. – М.: Высшая школа, 1980. – 272 с.
37. Kalb V. F. Jr, Bernlohr R. W. A new spectrophotometric assay for protein in cell extracts // *Anal. Biochem.* – 1977. – Vol. 82, № 2. – P. 362–371. DOI: 10.1016/0003-2697(77)90173-7.
38. Abel L. L., Levy B. B., Brodie B. B., Kendall F. E. A simplified method for estimation of total cholesterol in serum and demonstration of its specificity // *J. Biol. Chem.* – 1952. – Vol. 195, № 1. – P. 357–366.
39. Flegg H. M. Measurement of total cholesterol – Phosphotungstic acid method // *Ann. Biochem.* – 1973. – Vol. 10. – P. 1350–1356.
40. Wieland H., Siedel D. HDL cholesterol estimation // *Artzl. Lab.* – 1981. – Vol. 27. – P. 141–154.
41. Friedewald W. T., Levy R. I., Fredrickson D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge // *Clin. Chem.* – 1972. – Vol. 18. – P. 499–502.
42. Melnikova N. B., Malygina D. S., Yastrebov P. V. et al. The Effect of 1,2,4-trioxolanes with betulin in fish oil on oxidative and energy metabolism under hypoxia and immobilization stress in rats // *OM&P.* – 2023. – Vol. 10, № 3. – P. 32–48. DOI: 10.24412/2500-2295-2023-3-32-48.
43. Travagli V., Iorio E. L. The biological and molecular action of ozone and its derivatives: state-of-the-art, enhanced scenarios, and quality insights // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Vol. 24. – P. 8465. DOI: 10.3390/ijms24108465.
44. Артемьев С. А., Камзалакова Н. И., Булыгин Г. В. Содержание липидов сыворотки крови при обширных ожогах у детей разного возраста // *Бюллетень сибирской медицины.* – 2008. – Т. 4. – С. 93–99. DOI: 10.20538/1682-0363-2008-4-93-99.
45. Tricarico G., Travagli V. The relationship between ozone and human blood in the course of a well-controlled, mild, and transitory oxidative eustress // *Antioxidants.* – 2021. – Vol. 10. – P. 1946. DOI: 10.3390/antiox10121946.
46. Malatesta M., Cisterna B., Costanzo M. Cellular and molecular mechanisms of ozone therapy: Present knowledge and prospective applications // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23. – P. 12586. DOI: 10.3390/ijms232012586.
47. Bacchetti T., Ferretti G., Carbone F. et al. Dysfunctional high-density lipoprotein: The role of myeloperoxidase and paraoxonase-1 // *Curr. Med. Chem.* – 2021. – Vol. 28. – P. 2842–2850. DOI: 10.2174/0929867327999200716112353.
48. Zhang S., Huang S., Hu D. et al. Biological properties and clinical significance of lipoprotein-associated phospholipase A2 in ischemic stroke // *Cardiovasc. Ther.* – 2022. – Vol. 2022. – P. 3328574. DOI: 10.1155/2022/3328574.
49. Pallotti F., Bergamini C., Lamperti C., Fato R. The roles of coenzyme Q in disease: Direct and indirect involvement in cellular functions // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 23. – P. 128. DOI: 10.3390/ijms23010128.
50. Groh L. A., Ferreira A. V., Helder L. et al. OxLDL-induced trained immunity is dependent on mitochondrial metabolic reprogramming // *Immunometabolism.* – 2021. – Vol. 3. – P. e210025. DOI: 10.20900/immunometab20210025.
51. Keating S. T., Groh L., Thiem K. et al. Rewiring of glucose metabolism defines trained immunity induced by oxidized low-density lipoprotein // *J. Mol. Med.* – 2020. – Vol. 98. – P. 819–831. DOI: 10.1007/s00109-020-01915-w.
52. Кузнецов И. А., Потиевская В. И., Качанов И. В., Куралева О. О. Роль ферритина в биологических средах человека // *Современные проблемы науки и образования.* – 2017. – Т. 5. – С. 206–214.
53. Gaschler M. M., Stockwel B. R. Lipid peroxidation in cell death // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2017. – Vol. 482. – P. 419–425. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.10.086.
54. Su L. J., Zhang J. H., Gomez H. et al. Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis // *Oxid. Med. Cell Longev.* – 2019. – Vol. 2019. – P. 5080843. DOI: 10.1155/2019/5080843.
55. Li J., Cao F., Yin H. L. et al. Ferroptosis: Past, present and future // *Cell Death Dis.* – 2020. – Vol. 11. – P. 88. DOI: 10.1038/s41419-020-2298-2.
56. Ursini F., Maiorino M. Lipid peroxidation and ferroptosis: The role of GSH and GPx4 // *Free Radic. Biol. Med.* – 2020. – Vol. 152. – P. 175–185. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.027.
57. Kajarabille N., Latunde-Dada G. O. Programmed cell death by ferroptosis: Antioxidants as mitigators // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20. – P. 4968. DOI: 10.3390/ijms20194968.

REFERENCES

1. Sies H., Berndt C., Jones D. P. Oxidative stress // *Annu. Rev. Biochem.* 2017;86:715–748. DOI: 10.1146/annurev-biochem-061516-045037.
2. Pizzino G., Irrera N., Cucinotta M. et al. Oxidative stress: harms and benefits for human health // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017;2017:8416763. DOI: 10.1155/2017/8416763.
3. Madamanchi N. R., Vendrov A., Runge M. S. Oxidative stress and vascular disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005;25:29–38. DOI: 10.1161/01.ATV.0000150649.39934.13.
4. Kattoor A. J., Pothineni N. V. K., Palagiri D., Mehta J. L. Oxidative stress in atherosclerosis // *Curr. Atheroscler. Rep.* 2017;19:42. DOI: 10.1007/s11883-017-0678-6.
5. Sinha N., Dabla P. K. Oxidative stress and antioxidants in hypertension—a current review // *Curr. Hypertens. Rev.* 2015;11:132–142. DOI: 10.2174/1573402111666150529130922.
6. Alahmar A. T. The effects of oral antioxidants on the semen of men with idiopathic oligoasthenoteratozoospermia // *Clin. Exp. Reprod. Med.* 2018;45:57–66. DOI: 10.5653/cerm.2018.45.2.57.
7. Honda T., Hirakawa Y., Nangaku M. The role of oxidative stress and hypoxia in renal disease // *Kidney Res. Clin. Pract.* 2019;38(4):414–426. DOI: 10.23876/j.krcp.19.063.
8. Vassalle C., Maltinti M., Sabatino L. Targeting oxidative stress for disease prevention and therapy: where do we stand, and where do we go from here // *Molecules.* 2020;25:2653. DOI: 10.3390/molecules25112653.
9. Koech D. K., Herman J. A., Kofi-Tsekpo M. W., Herman S. D. Trioxolanes: a new generation of compounds with wide ranging activities // *Afr J. Health Sci.* 1994;1(4):147–150.
10. Koech D. K. Clinical applications of trioxolane derivatives // *Afr J. Health Sci.* 2008;15(1–2):1–5.
11. Hartwig C. L., Lauterwasser E. M., Mahajan S. S. et al. Investigating the antimalarial action of 1,2,4-trioxolanes with fluorescent chemical probes // *J. Med. Chem.* 2011;54(23):8207–8213. DOI: 10.1021/jm2012003.
12. Ugazio E., Tullio V., Binello A. et al. ozonated oils as antimicrobial systems in topical applications. Their characterization, current applications, and advances in improved delivery techniques // *Molecules.* 2020;25:334. DOI: 10.3390/molecules25020334.
13. Carata E., Tenuzzo B. A., Dini L. Powerful properties of ozonated extra virgin olive oil // *Herbal Medicine / eds by P. Builders.* London: IntechOpen Limited, 2019:229–245. DOI: 10.5772/intechopen.69412.
14. De Almeida N. R., Beatriz A., de Arruda E. J. et al. Ozonized vegetable oils: production, chemical characterization and therapeutic potential // *Vegetable oil: properties, uses and benefits / eds by B. Holt.* New York: Nova Science Publishers, 2016:129–160.

15. Menéndez S., Falcón L., Maqueira Y. Therapeutic efficacy of topical OLEOZON® in patients suffering from onychomycosis // *Mycoses*. 2011;54:e272–e277. DOI: 10.1111/j.1439-0507.2010.01898.x.
16. Valacchi G., Zanardi I., Lim Y. et al. Ozonated oils as functional dermatological matrices: Effects on the wound healing process using SKH1 mice // *Int. J. Pharm.* 2013; 458:65–73. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2013.09.039.
17. Kazakova O. B., Kazakov D. V., Yamansarov E. Yu. et al. Synthesis of triterpenoid-based 1,2,4-trioxolanes and 1,2,4-dioxazolidines by ozonolysis of allobetulin derivatives // *Tetrahedron Lett.* 2011;52:976–979. DOI: 10.1016/j.tetlet.2010.12.047.
18. Seyam O., Smith N. L., Reid I. et al. Clinical utility of ozone therapy for musculoskeletal disorders // *Med. Gas. Res.* 2018;8(3):103–110. DOI: 10.4103/2045-9912.241075.
19. Kazakova O. B., Smirnova I. E., Do Tkhi Tkhu H. et al. Synthesis, structure, and pharmacological activity of (7R,8S)-epoxy-(13R,17R)-trioxolane abietic acid // *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2013;39(2):202–210. (In Russ.). DOI: 10.1134/S1068162013020088.
20. Tolstikov A. G., Savchenko R. G., Nedopekin D. V. et al. N-Trifluoroacetyl-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]quinoline ozonides // *Russ. Chem. Bull.* 2011;60(1):160–167. (In Russ.). DOI: 10.1007/s11172-011-0024-z.
21. Kotue T. C., Djote W. N. B., Marlyne M. et al. Antisickling and antioxidant properties of Omega-3 fatty acids EPA/DHA // *Nutri. Food. Sci. Int. J.* 2019;9(1):555752. DOI: 10.19080/NFSIJ.2019.09.555752.
22. Patent No. RU2752298C1 Russian Federation, A23L33/10. Biologically active dietary supplement for normalising lipid metabolism and method for application thereof: 2020133214 / M. Al Rajab, R. M. Sultanov, S. P. Kasyanov, L. V. Shulgina. Appl. 09/10/2020 : publ. 26/07/2021; applicant NNTSMB DVO RAN, Obshchestvo s ogranichennoj otvetstvennostyu "Biopolis". Available at: <https://patentimages.storage.googleapis.com/64/ac/fd/d29af7ec471388/RU2752298C1.pdf>.
23. Vasilenko Yu. K., Semenchenko V. F., Frolova L. M. Pharmacological properties of birch bark triterpenoids // *Experimental and clinical pharmacology*. 1993;56(4):53–55. (In Russ.).
24. Tolstikov G. A., Flekhter O. B., Shultz E. E. et al. Betulin and its derivatives. Chemistry and biological activity // *Chemistry for sustainable development*. 2005;13:1–30. (In Russ.).
25. Flekhter O. B., Karachurina L. T., Poroikov V. V. et al. The synthesis and hepatoprotective activity of esters of the lupane group triterpenoids // *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2000; 26:192–200. DOI: 10.1007/BF02786345.
26. Sega A., Zanardi I., Chiasserini L. et al. Properties of sesame oil by detailed 1H and 13C NMR assignments before and after ozonation and their correlation with iodine value, peroxide value, and viscosity measurements // *Chem. Phys. Lipids*. 2010;163(2):148–156. DOI: 10.1016/j.chemphyslip.2009.10.010.
27. Zanardi I., Travagli V., Gabbrielli A. et al. Physico-chemical characterization of sesame oil derivatives // *Lipids*. 2008;43(9):877–886. DOI: 10.1007/s11745-008-3218-x.
28. Khabriev R. U. Guidelines for the experimental (pre-clinical) study of new pharmacological substances. 2nd edition, revised and enlarged. Moscow, Medicina, 2005. (In Russ.).
29. Solin A. V., Korozin V. I., Lyashev Yu. D. Hepatoprotective effect of regulatory peptides under immobilization stress // *Scientific bulletins of Belgorod National Research University. Medicine. Pharmacy*. 2012;22(141), issue 20:123–126. (In Russ.).
30. Ryabkov A. N. Influence of preparation from the biomass of ginseng on biochemical parameters of erythrocytes at experimental hypoxia // *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2014;22(1):66–71. DOI: 10.17816/PAV-LOVJ2014166-71. (In Russ.).
31. Krupatkin A. I., Sidorov V. V. Functional diagnostics of the state of microcirculatory tissue systems: fluctuations, information, nonlinearity: a guide for doctors. Moscow, Book house "LIBROKOM", 2013. (In Russ.).
32. Goltsov A., Anisimova A. V., Zakharkina M. et al. Bifurcation in blood oscillatory rhythms for patients with ischemic stroke: a small scale clinical trial using laser doppler flowmetry and computational modeling of vasomotion // *Front. Physiol.* 2017;8:160. DOI: 10.3389/fphys.2017.00160.
33. Stefanovska A., Bracic M., Desiree Kvernmo H. Wavelet analysis of oscillations in the peripheral blood circulation measured by laser doppler technique // *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 1999;46(10):1230–1239. DOI: 10.1109/10.790500.
34. Lal C., Unni S. N. Correlation analysis of laser Doppler flowmetry signals: a potential non-invasive tool to assess microcirculatory changes in diabetes mellitus // *Med. Biol. Eng. Comput.* 2015; 53(6):557–566. DOI: 10.1007/s11517-015-1266-y.
35. Kershengolts B. M., Serkina E. V. Some methodological approaches to the study of ethanol metabolism // *Laboratornoe delo*. 1981;2:126. (In Russ.).
36. Kochetov G. A. Practical guide to enzymology. Moscow, Higher School, 1980:276.
37. Kalb V. F. Jr, Bernlohr R. W. A new spectrophotometric assay for protein in cell extracts // *Anal. Biochem.* 1977; 82(2):362–371. DOI: 10.1016/0003-2697(77)90173-7.
38. Abel L. L., Levy B. B., Brodie B. B., Kendall F. E. A simplified method for estimation of total cholesterol in serum and demonstration of its specificity // *J. Biol. Chem.* 1952; 195(1):357–366.
39. Flegg H. M. Measurement of total cholesterol – Phosphotungstic acid method // *Ann. Biochem.* 1973;10:1350–1356.
40. Wieland H., Siedel D. HDL cholesterol estimation // *Artzl. Lab.* 1981;27:141–154.
41. Friedewald W. T., Levy R. I., Fredrickson D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge // *Clin. Chem.* 1972;18:499–502.42
42. Melnikova N.B., Malygina D.S., Yastrebov P.V. et al. The Effect of 1,2,4-trioxolanes with betulin in fish oil on oxidative and energy metabolism under hypoxia and immobilization stress in rats // *OM&P*. 2023;10(3):32–48. DOI: 10.24412/2500-2295-2023-3-32-48.
43. Travagli V., Iorio E. L. The biological and molecular action of ozone and its derivatives: state-of-the-art, enhanced scenarios, and quality insights // *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24:8465. DOI: 10.3390/ijms24108465.
44. Artem'yev S. A., Kamzalakova N. I., Bulygin G. V. The content of blood serum lipids in extensive burns in children of different ages // *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2008;4:93–99. (In Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2008-4-93-99.
45. Tricarico G., Travagli V. The relationship between ozone and human blood in the course of a well-controlled, mild, and transitory oxidative eustress // *Antioxidants*. 2021; 10:1946. DOI: 10.3390/antiox10121946.
46. Malatesta M., Cisterna B., Costanzo M. Cellular and molecular mechanisms of ozone therapy: Present knowledge and prospective applications // *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23:12586. DOI: 10.3390/ijms232012586.
47. Bacchetti T., Ferretti G., Carbone F. et al. Dysfunctional high-density lipoprotein: The role of myeloperoxidase and paraoxonase-1 // *Curr. Med. Chem.* 2021;28:2842–2850. DOI: 10.2174/0929867327999200716112353.

48. Zhang S., Huang S., Hu D. et al. Biological properties and clinical significance of lipoprotein-associated phospholipase A2 in ischemic stroke // *Cardiovasc. Ther.* 2022; 2022:3328574. DOI: 10.1155/2022/3328574.
49. Pallotti F., Bergamini C., Lamperti C., Fato R. The roles of coenzyme Q in disease: Direct and indirect involvement in cellular functions // *Int. J. Mol. Sci.* 2021;23:128. DOI: 10.3390/ijms23010128.
50. Groh L. A., Ferreira A. V., Helder L. et al. OxLDL-induced trained immunity is dependent on mitochondrial metabolic reprogramming. *Immunometabolism.* 2021;3:e210025. DOI: 10.20900/immunometab20210025.
51. Keating S. T., Groh L., Thiem K. et al. Rewiring of glucose metabolism defines trained immunity induced by oxidized low-density lipoprotein // *J. Mol. Med.* 2020;98:819–831. DOI: 10.1007/s00109-020-01915-w.
52. Kuznetsov I. A., Potievskaya V. I., Kachanov I. V., Kuraleva O. O. The role of ferritin in human biological environments // *Modern Problems of Science and Education. Surgery.* 2017;5: 206–214. (In Russ.).
53. Gaschler M. M., Stockwel B. R. Lipid peroxidation in cell death // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017;482:419–425. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.10.086.
54. Su L. J., Zhang J. H., Gomez H. et al. Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis // *Oxid. Med. Cell Longev.* 2019; 2019:5080843. DOI: 10.1155/2019/5080843.
55. Li J., Cao F., Yin H. L. et al. Ferroptosis: Past, present and future // *Cell Death Dis.* 2020;11:88. DOI: 10.1038/s41419-020-2298-2.
56. Ursini F., Maiorino M. Lipid peroxidation and ferroptosis: The role of GSH and GPx4 // *Free Radic. Biol. Med.* 2020; 152:175–185. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.027.
57. Kajarabille N., Latunde-Dada G. O. Programmed cell death by ferroptosis: Antioxidants as mitigators // *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:4968. DOI: 10.3390/ijms20194968.

Информация об авторах

Мельникова Нина Борисовна, доктор химических наук, профессор кафедры аналитической и медицинской химии, Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского (г. Нижний Новгород, Россия), ORCID: 0000-0003-1335-1048; **Мальгина Дарина Сергеевна**, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии, Приволжский исследовательский медицинский университет (г. Нижний Новгород, Россия), ORCID: 0000-0002-6962-8547; **Ястребов Павел Викторович**, генеральный директор, Нижегородская областная фармация (г. Нижний Новгород, Россия), ORCID: 0009-0008-0443-9527; **Спицкая Ирина Вячеславовна**, кандидат фармацевтических наук, зав. кафедрой управления и экономики фармации и фармацевтической технологии, Приволжский исследовательский медицинский университет (г. Нижний Новгород, Россия), ORCID: 0009-0000-9294-0435; **Соловьева Анна Геннадьевна**, доктор биологических наук, старший научный сотрудник ЦНИЛ, Приволжский исследовательский медицинский университет (г. Нижний Новгород, Россия), доцент кафедры биохимии и биотехнологии Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского (г. Нижний Новгород, Россия), ORCID: 0000-0001-6890-4530; **Фаянс Анна Эдуардовна**, первый заместитель генерального директора, Нижегородская областная фармация (г. Нижний Новгород, Россия), ORCID: 0009-0003-7150-4599; **Есипович Антон Львович**, кандидат химических наук, зав. научно-исследовательской лабораторией «Лаборатория биотоплив» (BioFuelLAB), Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского (г. Нижний Новгород, Россия), ORCID: 0000-0002-2680-0562.

Information about the authors

Melnikova Nina B., Dr. of Sci. (Chem.), Professor of the Department of Analytical and Medicinal Chemistry, National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod (Nizhny Novgorod, Russia), ORCID: 0000-0003-1335-1048; **Malygina Darina S.**, Cand. of Sci. (Pharm.), Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia), ORCID: 0000-0002-6962-8547; **Yastrebov Pavel V.**, Director General, Pharmacy of the Nizhny Novgorod region (Nizhny Novgorod, Russia), ORCID: 0009-0008-0443-9527; **Spitskaya Irina V.**, Cand. of Sci. (Pharm.), Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia), ORCID: 0009-0000-9294-0435; **Soloveva Anna G.**, Dr. of Sci. (Biol.), Senior Research Fellow of Central Research Laboratory, Privolzhsky Research Medical University, Associate Professor of the Department of Biochemistry and Biotechnology, National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod (Nizhny Novgorod, Russia), ORCID: 0000-0001-6890-4530; **Fayans Anna E.**, Deputy Director, Pharmacy of the Nizhny Novgorod region (Nizhny Novgorod, Russia), ORCID: 0009-0003-7150-4599; **Esipovich Anton L.**, Cand. of Sci. (Chem.), Head of the Research Laboratory «Laboratory of Biofuels» (BioFuelLAB), National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod (Nizhny Novgorod, Russia), ORCID: 0000-0002-2680-0562.



© Коллектив авторов, 2023
УДК 616.89 : 616-009.2] : 577.152.3
DOI: 10.24884/1607-4181-2022-30-4-32-42

А. Р. Доротенко, И. М. Суханов*, А. А. Савченко, О. А. Драволина, И. В. Белозерцева

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

ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ПАРАДОКСАЛЬНОМУ УВЕЛИЧЕНИЮ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ, ВЫЗВАННОМУ ИНГИБИРОВАНИЕМ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 10А, НА МОДЕЛИ ГИПОДОФАМИНЕРГИИ

Поступила в редакцию 14.11.2023 г.; принята к печати 25.12.2023 г.

Резюме

Введение. Фосфодиэстеразы (ФДЭ) — группа ферментов, гидролизующих фосфодиэфирную связь в циклических нуклеотидах. ФДЭ10А в основном представлена в среднеразмерных шипиковых нейронах стриатума. Функционально ингибирование ФДЭ10А имитирует действие агонистов D1-подобных и антагонистов D2-подобных дофаминовых рецепторов, одновременно модулируя «прямой» и «непрямой» стриато-таламо-кортикальные пути мозга. К настоящему моменту охарактеризованы преимущественно эффекты ингибирования ФДЭ10А, воспроизводящие угнетающее двигательную активность действие антагонистов D2-подобных дофаминовых рецепторов.

Цель — оценка стимулирующего двигательную активность действия ингибиторов ФДЭ10А, а также возможного развития толерантности к данным эффектам при их повторном введении.

Методы и материалы. Гиподопаминергическое состояние у самцов крыс стока Wistar моделировали введением ингибитора VMAT2 тетрабеназина (3 мг/кг). Эффекты селективных ингибиторов ФДЭ10А, MP-10 (0,3 — 5 мг/кг) и RO5545965 (0,1 — 0,9 мг/кг) на двигательную активность крыс оценивали при однократном и повторном введении (5 и 10 дней).

Результаты. Выключение ФДЭ10А дозозависимо стимулировало двигательную активность крыс после введения тетрабеназина. Однако повторное введение ингибиторов ФДЭ10А сопровождалось развитием толерантности к их парадоксальному стимулирующему действию.

Заключение. Развитие толерантности может ограничивать потенциальное клиническое использование ингибиторов ФДЭ10А с целью коррекции гиподопаминергических симптомов у пациентов с болезнью Паркинсона. Необходимы исследования молекулярных механизмов данного явления.

Ключевые слова: ингибиторы ФДЭ10А, болезнь Паркинсона, гиподопаминергия, двигательная активность, крысы Wistar

Для цитирования: Доротенко А. Р., Суханов И. М., Савченко А. А., Драволина О. А., Белозерцева И. В. Толерантность к парадоксальному увеличению двигательной активности, вызванному ингибированием фосфодиэстеразы 10А, на модели гиподопаминергии. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2023; 30(4):32 — 42. DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-4-32-42.

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

Artem R. Dorotenko, Ilya M. Sukhanov*, Artem A. Savchenko, Olga A. Dravolina, Irina V. Belozertseva

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

TOLERANCE TO PARADOXICAL INCREASE IN MOTOR ACTIVITY CAUSED BY INHIBITION OF PHOSPHODIESTERASE 10A IN A MODEL OF HYPODOPAMINERGY

Received 14.11.2023; accepted 25.12.2023

Summary

Introduction. Phosphodiesterases (PDEs) are a group of enzymes that hydrolyze the phosphodiester bond in cyclic nucleotides. PDE10A is mainly present in the medium-sized spiny neurons of the striatum. Functionally, PDE10A inhibition

imitates the effect of D1-like agonists and D2-like dopamine receptor antagonists, and simultaneously modulating “direct” and “indirect” striato-thalamo-cortical brain pathway. To date, the effects of PDE10A inhibition have been characterized mainly, reproducing the inhibitory motor activity of D2-like dopamine receptor antagonists.

The **objective** was to evaluate the stimulating motor activity of the effect of PDE10A inhibitors, as well as the possible development of tolerance to these effects when they are re-administered.

Methods and materials. The hypodopaminergic state in male Wistar stock rats was modeled by administration of the VMAT2 inhibitor tetrabenazine (3 mg/kg). The effects of selective inhibitors PDE10A, MP-10 (0.3 – 5 mg/kg) and RO5545965 (0.1 – 0.9 mg/kg), on the motor activity of rats were evaluated with single and repeated administration (5 and 10 days).

Results. Switching off PDE10A dose-dependently stimulated the motor activity of rats after administration of tetrabenazine. However, repeated administration of PDE10A inhibitors was accompanied by the development of tolerance to their paradoxical stimulating effect.

Conclusion. The development of tolerance may limit the potential clinical use of PDE10A inhibitors to correct hypodopaminergic symptoms in patients with Parkinson's disease. It is necessary to study the molecular mechanism of this phenomenon.

Keywords: PDE10A inhibitors, Parkinson's disease, hypodopaminergy, motor activity, Wistar rats

For citation: Dorotenko A. R., Sukhanov I. M., Savchenko A. A., Dravolina O. A., Belozertseva I. V. Tolerance to paradoxical increase in motor activity caused by inhibition of phosphodiesterase 10A in a model of hypodopaminergy. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2023;30(4):32 – 42. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-4-32-42.

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

ВВЕДЕНИЕ

В стриатуме существуют 2 популяции средне-размерных шипиковых нейронов (medium-sized spiny neurons, MSNs), дающих начало «прямому» и «непрямому» стриато-таламо-кортикальным путям, которые играют важную роль в регуляции движений и ряда других функций мозга [1 – 5]. Работа этих нейрональных путей характеризуется сложным взаимодействием. Так, например, считается, что совместное функционирование обоих необходимо для инициации движения [6 – 9], нарушения которой характерны для болезни Паркинсона.

MSNs принято разделять на 2 популяции в зависимости от преимущественно экспрессируемого типа дофаминовых рецепторов – D1- или D2-подобные (D1R и D2R соответственно). D1R-экспрессирующие MSNs являются частью «прямого» пути [5, 10]. Активация D1R приводит к увеличению концентрации вторичного посредника цАМФ внутри нейронов. В то время как активация D2R, находящаяся главным образом на MSNs, которые дают начало «непрямому» пути, опосредует обратный эффект [5, 10].

Фосфодиэстеразы (ФДЭ) – группа ферментов, катализирующих гидролиз фосфодиэфирной связи в циклических нуклеотидах (цАМФ и цГМФ) и благодаря этому играющих важную роль в регуляции процессов внутриклеточной передачи сигнала. У млекопитающих выделяют 24 подтипа ФДЭ, которые сгруппированы в 11 типов [11]. Уникальная особенность данных ферментов – ткане- и даже клеткоспецифичный профиль экспрессии, что открывает огромный простор для фармакологических воздействий [12]. Так, ФДЭ10А преимущественно представлена в MSNs [3, 13 – 17]. К настоящему моменту имеются данные о нескольких высокоселективных и эффективных ингибиторах ФДЭ10А [18], часть которых проходит клинические испытания [19 – 23]. Принимая во внимание паттерн экспрессии ФДЭ10А, блокирование дан-

ного фермента должно на функциональном уровне имитировать действие D1R агонистов и D2R антагонистов. На практике, однако, преимущественно изучали D2R-антагонист-подобное действие, что обусловлено интересом фармакологических компаний к созданию новых антипсихотических препаратов. Тем не менее, антипсихотическое действие до сих пор не подтверждено клинически, хотя обнаружена способность ингибиторов ФДЭ10А вызывать дистонию и акатизию. Эти нежелательные явления в большинстве случаев появляются вскоре после начала терапии и довольно быстро проходят, что дает основания предполагать развитие толерантности. Действительно, при подборе дозы ингибиторов ФДЭ10А этих нежелательных явлений можно избежать [19]. Патфизиологические механизмы дистонии и акатизии не изучены, однако предполагают, что они могут быть связаны с активацией внутриклеточной передачи информации в D1R-экспрессирующих MSNs.

D1R-агонист-подобные эффекты ингибиторов ФДЭ10А заслужили ощутимо меньше внимания исследователей, чем D2R-антагонист-подобные. Нам известны всего две работы, в которых показано, что блокада данного фермента может приводить к уменьшению выраженности каталепсии и гипокинезии на моделях гиподофаминергии у грызунов [24, 25]. При этом важно отметить, что в этих исследованиях не оценивали сохранность D1R-агонист-подобных эффектов при повторном введении ингибиторов ФДЭ10А.

Таким образом, **цели** настоящего исследования: 1) подтвердить стимулирующее действие ингибиторов ФДЭ10А; 2) оценить возможность развития толерантности к данным эффектам.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Лабораторные животные. Эксперименты выполнены на самцах крыс стока Wistar (возраст – 2 – 4 месяца, масса – более 200 г в начале

Дизайн серий экспериментов по оценке эффектов ингибиторов ФДЭ10А на двигательную активность крыс через 30 мин после введения ТБЗ в дозе 3 мг/кг

Design of a series of experiments to evaluate the effects of PDE10A inhibitors on the motor activity of rats 30 minutes after administration of TBZ at a dose of 3 mg/kg

№	Вещество	Доза, мг/кг	Длительность введения	№¹	Рандомизация	Предрегистрация²	
1. Оценка «острого» эффекта							
1	MP-10	0	1	12	Простая	—	
		1		12			
		3		12			
		5		12			
2	RO5545965	0		9			РСТЕ0000182
		0,1		9			
		0,3		9			
		0,9		9			
2. Сравнительная оценка эффектов повторного введения							
3	RO5545965	0	10	25	Простая	РСТЕ0000218	
		0,9	1³	25(23)			
		0,9	10	25(24)			
4	MP-10	0	10	28	Блочная	РСТЕ0000244	
		3	1³	28			
		3	10	28			

Примечание: ¹ — в скобках дано итоговое количество животных, показатели двигательной активности которых были использованы для статистической обработки (исключение животных происходило по техническим причинам); ² — для повышения «прозрачности» экспериментов их протоколы были предварительно зарегистрированы на интернет-платформе Preclinicaltrials.eu; ³ — перед введением ингибиторов ФДЭ10А крысы в течение 9 дней получали растворитель.

экспериментов) из локальной колонии Института фармакологии им. А. В. Вальдмана. Крыс содержали в группах однополоых сиблингов по 3–5 особей в прозрачных клетках TIV (Tecniplast, Италия) в условиях контролируемой влажности воздуха ($50 \pm 20\%$) и температуры ($21 \pm 2^\circ\text{C}$) со свободным доступом к пище (ПК 120-1; ООО «Лабораторкорм», Москва, Россия) и фильтрованной (АКВА-ФОР, Санкт-Петербург, Россия) водопроводной воде. В качестве подстилочного материала использовали кукурузный наполнитель (ООО «Золотой початок», г. Воронеж, Россия). Основания клеток, подстилочный материал и бутылочки с водой меняли как минимум раз в неделю. Исследование проводили во время светлой фазы автоматически поддерживаемого фоторежима (12 часов день: 12 часов ночь; включение света — 9:00). Экспериментальные процедуры были одобрены комиссией ПСПбГМУ по содержанию и использованию животных (Протокол # 100_ИФ1_012017/3_900).

Вещества. Тетрабеназин — (SS,RR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидропиридо[2,1-a]изохинолин-2-он (ТБЗ; Biosynth Carbosynth, Швейцария; CAS #:58-46-8) — ингибитор везикулярного транспортера моноаминов 2-го типа (VMAT2). ТБЗ растворяли в подкисленном 0,1N HCl (pH≈3) 0,9 % растворе NaCl и вводили внутрибрюшинно (в/б) в дозе 3 мг/кг (объем введения — 2 мл/кг) за 30 мин до теста.

Для блокирования ФДЭ10А использовали MP-10 (2-[[4-(1-метил-4-пиридин-4-илпразол-3-ил)феноксид]метил]хинолин; Sun-Shine Chem, КНР; CAS #: 898562-94-2) или RO5545965 (F. Hoffmann-La Roche Ltd., Швейцария). Растворы соединений готовили ежедневно, в качестве растворителя использовали водный раствор Tween 80 (ООО «Аркона СПб», Санкт-Петербург, Россия): 10 % для MP-10 или 0,3 % для RO5545965. MP-10 вводили в/б, RO5545965 — внутрижелудочно в объеме 1 мл/кг за 90 мин до начала экспериментальной сессии.

Экспериментальная установка. Двигательную активность крыс оценивали в автоматизированной установке «Актометр» (ИЭМ, Санкт-Петербург, Россия), состоящей из двух сетов по 5 боксов ($25 \times 35,5 \times 34$ см) с прозрачными оргстеклянными стенками и непрозрачным дном. Каждый сет был размещен в звукоизоляционной камере с принудительной приточной вентиляцией и подсветкой (30–40 лк). Установка была подключена к компьютеру через интерфейс и контролируется программой MED-PC (MED Associates, Inc., East Fairfield, Вермонт, США). В течение 60 мин регистрировали число последовательных пересечений инфракрасных фотодатчиков, расположенных на высоте 5 см (для оценки горизонтальной активности) и 14 см (для оценки вертикальной активности) от основания бокса.

Дизайн экспериментов. При разработке дизайна экспериментов (таблица) по оценке (1) «острого»

эффекта и (2) эффектов повторного введения МР-10 и RO5545965 на двигательную гипоактивность крыс через 30 мин после введения ТБЗ (3 мг/кг) учтены данные пилотных экспериментов, позволившие рассчитать количество животных в группе, необходимое для выявления эффекта веществ, а также подобрать: дозы (1 серия экспериментов) и длительность введения (2 серия экспериментов) ингибиторов ФДЭ10А.

Все исследования проведены с использованием независимых групп животных и «ослепления» экспериментатора.

Однократное введение ингибиторов ФДЭ10А (1 серия экспериментов). Цель экспериментов — оценка стимулирующего действия однократного введения МР-10 (1 – 5 мг/кг) и RO5545965 (0,1 – 0,9 мг/кг) на двигательную активность крыс, подавленную действием ТБЗ (3 мг/кг), и определение эффективной дозы.

Повторное введение ингибиторов ФДЭ10А (2 серия экспериментов). Цель экспериментов — оценка развития толерантности к стимулирующим эффектам ингибиторов ФДЭ10А (длительность введения — 10 дней; 0,9 мг/кг для RO 5545965; 3 мг/кг для МР-10) на двигательную активность, подавленную ТБЗ (3 мг/кг). В качестве контрольных групп использовали крыс, получавших перед тестом растворитель в течение 10 дней (контроль «норма») или растворитель в течение 9 дней и ингибитор ФДЭ10А в день теста (контроль «острый эффект»).

Определение размера выборки для выявления желаемого эффекта. По результатам пилотных экспериментов для 1 серии экспериментов (данные не представлены) выполнен расчет размера выборки на основе результатов однофакторного дисперсионного анализа с использованием программы G*Power 3.1 (Университет им. Генриха Гейне, Дюссельдорф, Германия): при $\alpha = 0,01$ и $\beta = 0,8$ требуемый размер выборки составил 12 крыс/группа; при $\alpha = 0,05$ и $\beta = 0,8$ — 9 крыс/группа.

Перед выполнением 2 серии экспериментов с повторным введением ингибиторов ФДЭ10А (эксперименты 3 и 4) размер выборки определяли с помощью средств, созданных на языке программирования R, по данным 1 серии экспериментов. В связи с отсутствием опубликованных свидетельств развития сенситизации к действию ингибиторов ФДЭ10А, использовали односторонние статистические критерии. При $\alpha = 0,025$ и $\beta = 0,8$ требуемый размер выборки составил 25 крыс/группа. По данным пилотного исследования с 5-дневным введением МР-10 определили, что при $\alpha = 0,025$ и $\beta = 0,8$ для выявления желаемого эффекта необходима 41 крыса/группа. Хотя в этом случае при $N = 25$ для каждой группы мощность выборки не превышала 0,59, было принято решение (с учетом удвоенной длительности введения — 10 дней vs 5 дней) использовать как минимум 25 крыс для каждой группы.

Рандомизация и ослепление. Для простой рандомизации применяли функцию «РАНД» в Google таблицах; блочную рандомизацию (эксперимент 4) проводили с использованием пакета Psych (<https://CRAN.R-project.org/package=psych>), созданного на языке программирования R.

Методы статистического анализа результатов. Результаты экспериментов обрабатывали с помощью пакетов статистических программ SigmaPlot 12.5 (Systat Software Inc., Сан-Хосе, Калифорния, США) и SPSS 21.0 (IBM, Армонк, Нью-Йорк, США). Для анализа показателей двигательной активности использовали непараметрические методы: тест Краскела — Уоллиса и смешанную модель дисперсионного анализа после рангового преобразования. Межгрупповые сравнения (тесты Даннетта, Тьюки и Бонферрони) проводили только при условии, что значимый результат выявлен статистическими методами, перечисленными выше. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Однократное введение ингибиторов ФДЭ10А (1 серия экспериментов). Действие МР-10 (1 – 5 мг/кг) сопровождалось дозозависимым повышением двигательной активности крыс, подавленной введением ТБЗ в дозе 3 мг/кг. Тест Краскела — Уоллиса выявил статистически значимый эффект фактора «Доза» ($N = 11,9$, $df = 3$, $P = 0,008$). Результаты межгрупповых сравнений (тест Даннетта) показали значимое увеличение двигательной активности крыс после введения МР-10 в дозах 3 и 5 мг/кг (рис. 1, левая панель). Аналогичным образом действие RO5545965 (0,03 – 0,9 мг/кг; рис. 1, правая панель) характеризовалось дозозависимым увеличением подавленной ТБЗ двигательной активности (фактор «Доза»: $N = 14,2$, $df = 3$, $P = 0,003$). Тест Даннетта выявил значимое повышение двигательной активности в самой высокой из протестированных доз RO5545965 (0,9 мг/кг).

На основании полученных данных были выбраны дозы ингибиторов ФДЭ10А для оценки эффектов их повторного введения: 3 мг/кг для МР-10 и 0,9 мг/кг для RO5545965.

Повторное введение ингибиторов ФДЭ10А (2 серия экспериментов). Перед этой серией экспериментов было проведено пилотное исследование, в котором сравнили эффекты МР-10 (3 мг/кг) после предшествующего введения в течение 4 дней растворителя или однократно МР-10 в той же дозе. Подобно тому, как было показано ранее в эксперименте 1, однократное введение МР-10 (3 мг/кг) приводило к увеличению уровня двигательной активности, подавленной введением ТБЗ (рис. 2, верхняя левая панель; тест Краскела — Уоллиса: $N = 15,8$, $df = 2$, $P < 0,001$). Этот эффект МР-10 был менее выражен у животных, которые до теста

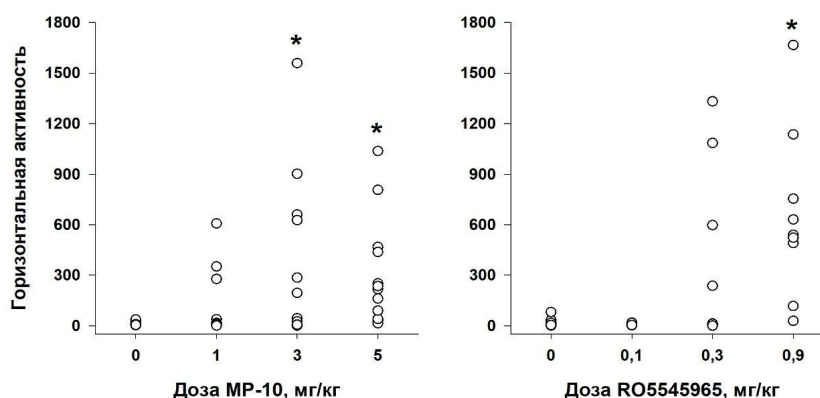


Рис. 1. Влияние однократного введения ингибиторов ФДЭ10А на горизонтальную двигательную активность крыс через 30 мин после введения ТБЗ в дозе 3 мг/кг: МР-10 (левая панель; $n=9$) и РО5545965 (правая панель; $n=12$). Данные представлены в виде отдельных точек, отражающих индивидуальные показатели горизонтальной двигательной активности за время теста. * — $P<0,05$ (тест Даннетта) vs. «контроль» («0» — растворитель)

Fig. 1. The effect of single administration of PDE10A inhibitors on the horizontal motor activity of rats 30 minutes after administration of TBZ at a dose of 3 mg/kg: MR-10 (left panel; $n=9$) and RO5545965 (right panel; $n=12$). The data are presented as separate points reflecting individual indicators of horizontal motor activity during the test. * — $P<0.05$ (Dunnett's test) vs. «control» («0» — solvent)

получили 4 инъекции ингибитора ФДЭ10А (тест Тьюки: однократно МР-10 vs Растворитель — $P<0,05$; повторно МР-10 vs Растворитель — *n. s.*). При анализе временной динамики эффекта обнаружили, что в первые 10 мин теста крысы, получившие МР-10 как однократно, так и повторно, демонстрировали приблизительно одинаковый уровень двигательной активности (рис. 2, верхняя правая панель). Однако далее действие ингибитора ФДЭ10А ослабевало в случае, когда животные получали МР-10 повторно. Дисперсионный анализ показал значимое влияние факторов «Группа» ($F(2,29) = 14,6$, $P<0,001$), «Время» ($F(11,49) = 21,2$, $P<0,001$), а также их взаимодействия ($F(22,49) = 2,2$, $P = 0,01$).

В экспериментах 3 и 4 также наблюдали уменьшение стимулирующего действия РО5545965 (0,9 ФДЭ10А с помощью ТР-10 мг/кг) и МР-10 (3 мг/кг) на подавленную ТБЗ двигательную активность крыс в результате повторного введения ингибиторов ФДЭ10А в течение 10 дней (рис. 2, средние и нижние левые панели; тест Краскела — Уоллиса — РО5545965: $H = 15,7$, $df = 2$, $P<0,001$ и МР-10: $H = 23,3$, $df = 2$, $P<0,001$). Динамика изменений двигательной активности крыс при введении РО5545965 после предшествующего повторного введения в той же дозе характеризовалась ослаблением стимулирующего действия ингибитора ФДЭ10А во второй половине теста (фактор «Группа»: $F(2,68) = 25,7$, $P<0,001$; фактор «Время»: $F(11,98) = 8,45$, $P<0,001$; взаимодействие факторов «Группа» × «Время»: $F(22,98) = 2,0$, $P = 0,01$; рис. 2, нижняя правая панель). Толерантность к действию МР-10 при условии более длительного предшествующего введения (9 дней vs. 4 дня в пилотном эксперименте к данной серии) была уже настоль-

ко сильна, что уровень двигательной активности животных этой группы не отличался от такового животных контрольной группы, которым вводили растворитель (фактор «Группа»: $F(2,81) = 25,8$, $P<0,001$; фактор «Время»: $F(11,134) = 17,7$, $P<0,001$; взаимодействие факторов «Группа» × «Время»: $F(22,134) = 2,2$, $P = 0,003$; рис. 2, средняя правая панель).

Результаты настоящего исследования подтверждают, что в условиях снижения дофаминергической нейротрансдачи (введение ТБЗ в дозе 3 мг/кг) фармакологическое ингибирование ФДЭ10А сопровождается парадоксальным дозозависимым стимулирующим действием на двигательную активность. Данный эффект МР-10 и РО5545965, однако, снижается при повторном, пяти- или десятидневном введении.

Парадоксальное стимулирующее действие ингибиторов ФДЭ10А на подавленную ТБЗ двигательную активность. Угнетающее действие ингибиторов ФДЭ10А на двигательную активность и их седативные эффекты хорошо известны. Так, например, фармакологическая блокада ФДЭ10А с помощью ТР-10 и PDM-042 приводит к заметному уменьшению спонтанной двигательной активности грызунов [22, 26]. Более того, введение веществ с таким механизмом действия способно снижать двигательную гиперактивность, вызванную блокаторами дофаминавого транспортера (например, амфетамином [24] и метамфетамином [27]) или антагонистами глутаматных рецепторов NMDA-подтипа (например, МК-801 [28]; фенциклидина [29]). Такие результаты полностью соответствуют предположению, что вещества-ингибиторы ФДЭ10А на поведенческом уровне имитируют эффекты D2R-антагонистов. Действительно, хотя фармакологи-

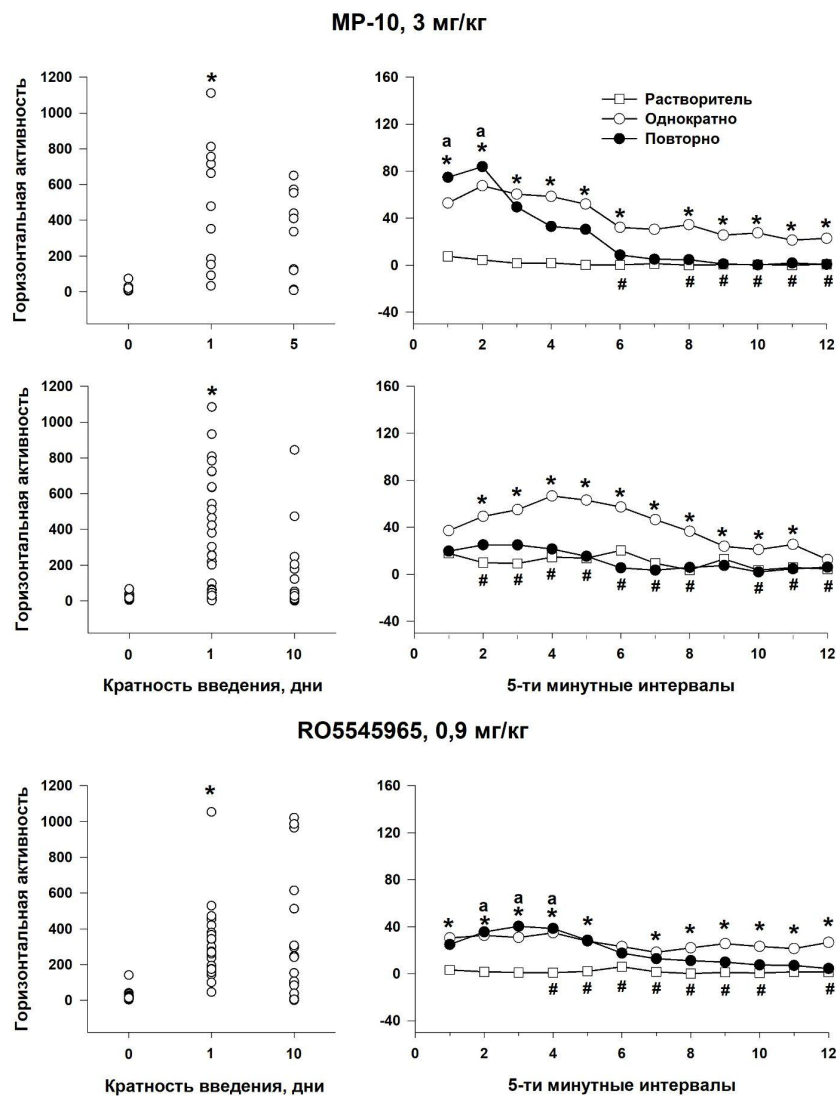


Рис. 2. Влияние повторного введения ингибиторов ФДЭ10А (MP-10 — 3 мг/кг; RO5545965 — 0,9 мг/кг) на горизонтальную двигательную активность крыс через 30 мин после введения ТБЗ в дозе 3 мг/кг. Данные представлены в виде отдельных точек, отражающих индивидуальные показатели горизонтальной двигательной активности за время теста (панели слева), либо (панели справа) как среднее значение этого показателя в 5-минутные интервалы теста для каждой из групп. * — $P < 0,05$ (панели слева: тест Тьюки; панели справа: тест Бонферрони) «однократное введение» vs. «растворитель»; а — $P < 0,05$ (тест Бонферрони) «повторное введение» vs. «растворитель»; # — $P < 0,05$ (тест Бонферрони) «повторное введение» vs. «однократное введение»

Fig. 2. The effect of repeated administration of PDE10A inhibitors (MP-10 — 3 mg/kg; RO5545965 — 0.9 mg/kg) on the horizontal motor activity of rats 30 minutes after administration of TBZ at a dose of 3 mg/kg. The data are presented as separate points reflecting individual indicators of horizontal motor activity during the test (panels on the left), or (panels on the right) as the average value of this indicator in the 5-minute intervals of the test for each of the groups. * — $P < 0.05$ (panels on the left: Tukey test; panels on the right: Bonferroni test) «single administration» vs. «solvent»; а — $P < 0.05$ (Bonferroni test) «repeated administration» vs. «solvent»; # — $P < 0.05$ (Bonferroni test) «repeated administration» vs. «single introduction»

ческое выключение этого фермента сопровождается повышением чувствительности к деполяризующей стимуляции обеих популяций MSNs [30, 31], этот эффект, как кажется, более выражен в стриопаллидарных нейронах именно «непрямого» пути [1, 31], что можно объяснить большей аффинностью дофамина к D2R [32, 33]. Таким образом, проявляющиеся двигательной активацией эффек-

ты выключения ФДЭ10А в D1R-экспрессирующих MSNs могут наблюдаться только в условиях пониженной дофаминергической нейротрансмиссии, когда ингибирующее действие этого нейромедиатора на клетки «непрямого» пути минимально или полностью отсутствует.

В настоящей работе для моделирования гиподофаминергического состояния использовали

ингибитор VMAT2 ТБЗ. Введение как МР-10, так и RO5545965 сопровождалось дозозависимым повышением двигательной активности крыс, сниженной вследствие введения ТБЗ. Полученные данные находятся в строгом соответствии с результатами, полученными в компании Janssen Pharmaceutica [24]. В этой работе введение ряда ингибиторов ФДЭ10А, включая JNJ-42314415, МР-10, ТР-10 и PQ-10, уменьшало двигательную гипоактивность, вызванную Ro-4-1284 (блокатором VMAT2), галоперидолом (D2R-антагонистом) и SCH-23390 (D1R-антагонистом). Также результаты настоящего исследования подтверждают данные, полученные нами ранее с использованием генетико-фармакологической модели гиподофаминергических состояний (генетически модифицированные крысы без дофаминавого транспортера с выключенным синтезом дофамина *de novo* благодаря действию ингибитора тирозингидроксилазы альфа-метил-пара-тирозина [34].

Повторное введение ингибиторов ФДЭ10А сопровождается развитием толерантности к их стимулирующему действию на подавленную ТБЗ двигательную активность. Снижение клинической эффективности — серьезная проблема фармакологической терапии болезни Паркинсона, предполагающей хроническое введение дофаминомиметиков, главным образом, леводопы [35]. Частично это связано с развитием толерантности к стимулирующему действию противопаркинсонических агентов на двигательную активность [36, 37]. Безусловно, данная проблема влияет и на разработку новых средств фармакоррекции. Например, селективные D1R-агонисты обладают ярким противопаркинсоническим действием при однократном введении, показанном и в экспериментальных на лабораторных животных, и в клинических исследованиях на людях [38–41]. Однако известно, что клиническое применение этих препаратов ограничено из-за развития толерантности к их стимулирующему действию на двигательную активность [39].

В соответствии с результатами настоящего исследования повторное введение МР-10 и RO5545965 сопровождается снижением действия ингибиторов ФДЭ10А, стимулирующих двигательную гипоактивность, обусловленную введением ТБЗ. Уже десятидневного введения было достаточно для появления выраженной толерантности. Стоит отметить, что обнаруженная толерантность, по-видимому, развивалась к эффектам, связанным с активацией аденилатциклазной системы внутриклеточных вторичных посредников в D1R-, но не в D2R-экспрессирующих MSNs. Так, например, нам не удалось обнаружить снижение угнетающего действия МР-10 (3 мг/кг/день в течение 8 дней) на оперантное поведение, используя метод оценки «толерантности к задержке подкрепления» (А. Доротенко и И. Суханов, неопубликованные результаты).

Необходимо отметить, что молекулярные механизмы обнаруженной толерантности на сегодняшний день неизвестны, но можно предположить их связь с повышением экспрессии других стриарных изоформ ФДЭ (например, ФДЭ1, ФДЭ2 и ФДЭ4) [42]. Более того, опубликованы экспериментальные результаты, свидетельствующие о том, что профиль экспрессии ФДЭ в стриатуме в определенных условиях может меняться. Например, увеличение экспрессии ФДЭ10А выявлено у генетически модифицированных мышей, нокаутных по гену ФДЭ1В [43].

ВЫВОДЫ

Полученные в ходе экспериментов данные подтверждают результаты предшествующих исследований о парадоксальном повышении двигательной активности крыс с гиподофаминергией вследствие выключения ФДЭ10А. Повторное введение ингибиторов ФДЭ10А приводит к развитию толерантности к их стимулирующему действию, которая схожа с описанной ранее для D1R-агонистов. Выявленная в экспериментальных исследованиях толерантность может стать причиной ограничения клинического использования ингибиторов ФДЭ10А для лечения болезни Паркинсона. Необходимы дальнейшие исследования молекулярных механизмов данного явления.

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.

Благодарности

Авторы глубоко признательны д.м.н. Антону Юрьевичу Беспалову за поддержку и плодотворное обсуждение экспериментов в ходе их планирования, выполнения, обработки данных и интерпретации результатов; к. б. н. Елене Владимировне Вербицкой (зав. лабораторией биомедицинской статистики Института фармакологии им. А. В. Вальдмана) за консультации по выбору методов статистической обработки; Dr. Kuresh Youdim и Dr. Eric Prinssen (F. Hoffmann-La Roche Ltd.; Швейцария) за предоставление субстанции RO5545965; Салиму Хасановичу Тарчокову и Никите Сергеевичу Бортникову за техническую помощь в выполнении ряда тестов.

Acknowledgements

The authors are deeply grateful to Anton Iurievich Bespalov, Dr. of Sci. (Med.), for the support and productive discussion of experiments during their planning, execution, data processing and interpretation of results; Elena Vladimirovna Verbitskaia, Cand. of Sci. (Biol.), (Head of the Laboratory of Biomedical Statistics at the Institute of Pharmacology named after A.V. Valdman) for advice on the choice of statistical processing methods; Dr. Kuresh Youdim and Dr. Eric Prinssen (F. Hoffmann-La Roche Ltd.; Switzerland) for providing the substance RO5545965; Salim Hasanovich Tarchokov and Nikita Sergeevich Bortnikov for technical assistance in performing a number of tests.

Финансирование

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда (Проект № 23-25-00158).

Financing

The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation (Project № 23-25-00158).

ЛИТЕРАТУРА

1. Bateup H. S., Svenningsson P., Kuroiwa M. et al. Cell type-specific regulation of DARPP-32 phosphorylation by psychostimulant and antipsychotic drugs // *Nat. Neurosci.* – 2008. – Vol. 11. – P. 932–939. DOI: 10.1038/nn.2153.
2. Gerfen C. R., Surmeier D. J. Modulation of striatal projection systems by dopamine // *Annu. Rev. Neurosci.* – 2011. – Vol. 34. – P. 441–66. DOI: 10.1146/annurev-neuro-061010-113641.
3. Heiman M., Schaefer A., Gong S. et al. A translational profiling approach for the molecular characterization of CNS cell types // *Cell.* – 2008. – Vol. 135. – P. 738–48. DOI: 10.1016/j.cell.2008.10.028.
4. Tritsch N. X., Sabatini B. L. Dopaminergic modulation of synaptic transmission in cortex and striatum // *Neuron.* – 2012. – Vol. 76. – P. 33–50. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.09.023.
5. Valjent E., Bertran-Gonzalez J., Hervé D. et al. Looking BAC at striatal signaling: cell-specific analysis in new transgenic mice // *Trends Neurosci.* – 2009. – Vol. 32. – P. 538–547. DOI: 10.1016/j.tins.2009.06.005.
6. Calabresi P., Picconi B., Tozzi A. et al. Direct and indirect pathways of basal ganglia: A critical reappraisal // *Nat. Neurosci.* – 2014. – Vol. 17. – P. 1022–1030. DOI: 10.1038/nn.3743.
7. Cui G., Jun S. B., Jin X. et al. Concurrent activation of striatal direct and indirect pathways during action initiation // *Nature.* – 2013. – Vol. 494. – P. 238–242. DOI: 10.1038/nature11846.
8. Friend D. M., Kravitz, A. V. Working together: Basal ganglia pathways in action selection // *Trends Neurosci.* – 2014. – Vol. 37. – P. 301–303. DOI: 10.1016/j.tins.2014.04.004.
9. Jin X., Tecuapetla F., Costa R. M. Basal ganglia subcircuits distinctively encode the parsing and concatenation of action sequences // *Nat. Neurosci.* – 2014. – Vol. 17. – P. 423–430. DOI: 10.1038/nn.3632.
10. Gerfen C. R., Engber T. M., Mahan L. C. et al. D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons // *Science.* – 1990. – Vol. 250. – P. 1429–1432. DOI: 10.1126/science.2147780.
11. Bolger G. B. The PDE-opathies: diverse phenotypes produced by a functionally related multigene family // *Trends Genet.* – 2021. – Vol. 37. – P. 669–681. DOI: 10.1016/j.tig.2021.03.002.
12. Baillie G. S., Tejeda G. S., Kelly M. P. Therapeutic targeting of 3',5'-cyclic nucleotide phosphodiesterases: inhibition and beyond // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2019. – Vol. 18. – P. 770–796. DOI: 10.1038/s41573-019-0033-4.
13. Coskran T. M., Morton D., Menniti F. S. et al. Immunohistochemical localization of phosphodiesterase 10A in multiple mammalian species // *J. Histochem. Cytochem.* – 2006. – Vol. 54. – P. 1205–1213. DOI: 10.1369/jhc.6A6930.2006.
14. Kelly M. P., Adamowicz W., Bove S. et al. Select 3',5'-cyclic nucleotide phosphodiesterases exhibit altered expression in the aged rodent brain // *Cell. Signal.* – 2014. – Vol. 26. – P. 383–397. DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.10.007.
15. Lakics V., Karran E. H., Boess F. G. Quantitative comparison of phosphodiesterase mRNA distribution in human brain and peripheral tissues // *Neuropharmacology.* – 2010. – P. 59. – P. 367–374. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2010.05.004.
16. Seeger T. F., Bartlett B., Coskran T. M. et al. Immunohistochemical localization of PDE10A in the rat brain // *Brain Res.* – 2003. – Vol. 985. – P. 113–126. DOI: 10.1016/S0006-8993(03)02754-9.
17. Xie Z., Adamowicz W. O., Eldred W. D. et al. Cellular and subcellular localization of PDE10A, a striatum-enriched phosphodiesterase // *Neuroscience.* – 2006. – Vol. 139. – P. 597–607. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2005.12.042.
18. García A. M., Redondo M., Martínez A., Gil C. Phosphodiesterase 10 inhibitors: New disease modifying drugs for Parkinson's disease? // *Curr. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 21. – P. 1171–1187. DOI: 10.2174/0929867321666131228221749.
19. DeMartinis N., Lopez R. N., Pickering E. H. et al. A proof-of-concept study evaluating the phosphodiesterase 10A inhibitor PF-02545920 in the adjunctive treatment of suboptimally controlled symptoms of schizophrenia // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2019. – Vol. 39. – P. 318–328. DOI: 10.1097/JCP.0000000000001047.
20. Kehler J., Nielsen J. PDE10A inhibitors: Novel therapeutic drugs for schizophrenia // *Curr. Pharm. Des.* – 2011. – Vol. 17. – P. 137–150. DOI: 10.2174/138161211795049624.
21. Macek T. A., McCue M., Dong X. et al. A phase 2, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of TAK-063 in subjects with an acute exacerbation of schizophrenia // *Schizophr. Res.* – 2019. – Vol. 204. – P. 289–294. DOI: 10.1016/j.schres.2018.08.028.
22. Schmidt C. J., Chapin D. S., Cianfrogna J. et al. Pre-clinical characterization of selective phosphodiesterase 10A inhibitors: A new therapeutic approach to the treatment of schizophrenia // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2008. – Vol. 325. – P. 681–690. DOI: 10.1124/jpet.107.132910.
23. Siuciak J. A., Chapin D. S., Harms J. F. et al. Inhibition of the striatum-enriched phosphodiesterase PDE10A: A novel approach to the treatment of psychosis // *Neuropharmacology.* – 2006. – Vol. 51. – P. 386–396. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2006.04.013.
24. Megens A. A. H. P., Hendrickx H. M. R., Mahieu M. M. A. et al. PDE10A inhibitors stimulate or suppress motor behavior dependent on the relative activation state of the direct and indirect striatal output pathways // *Pharmacol. Res. Perspect.* – 2014. – Vol. 2. – P. 1–21. DOI: 10.1002/prp2.57.
25. Sukhanov I., Dorotenko A., Fesenko Z. et al. Inhibition of PDE10A in a new rat model of severe dopamine depletion suggests new approach to non-dopamine Parkinson's disease therapy // *Biomolecules.* – 2022. – Vol. 13, № 1. – P. 9. DOI: 10.3390/biom13010009.
26. Arakawa K., Maehara S., Yuge N. et al. Pharmacological characterization of a novel potent, selective, and orally active phosphodiesterase 10A inhibitor, PDM-042 [(E)-4-(2-(2-(5,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)vinyl)-6-(pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)morpholine] in rats:

potential // *Pharmacol. Res. Perspect.* – 2016. – Vol. 4. – P. 1–12. DOI: 10.1002/prp2.241.

27. Suzuki K., Harada A., Suzuki H. et al. Combined treatment with a selective PDE10A inhibitor TAK-063 and either haloperidol or olanzapine at subeffective doses produces potent antipsychotic-like effects without affecting plasma prolactin levels and cataleptic responses in rodents // *Pharmacol. Res. Perspect.* – 2018. – Vol. 6. – P. e00372. DOI: 10.1002/prp2.372.

28. Langen B., Dost R., Egerland U. et al. Effect of PDE10A inhibitors on MK-801-induced immobility in the forced swim test // *Psychopharmacology (Berl.)*. – 2012. – Vol. 221. – P. 249–259. DOI: 10.1007/s00213-011-2567-y.

29. Megens A. A. H. P., Hendrickx H. M. R., Hens K. A. et al. Pharmacology of JNJ-42314415, a centrally active phosphodiesterase 10A (PDE10A) inhibitor: A comparison of PDE10A inhibitors with D2 receptor blockers as potential antipsychotic drugs // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2014. – Vol. 349. – P. 138–154. DOI: 10.1124/jpet.113.211904.

30. Mango D., Bonito-Oliva A., Ledonne A. et al. Phosphodiesterase 10A controls D1-mediated facilitation of GABA release from striato-nigral projections under normal and dopamine-depleted conditions // *Neuropharmacology*. – 2014. – Vol. 76. – P. 127–136. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2013.08.010.

31. Threlfell S., Sammut S., Menniti F. S. et al. Inhibition of phosphodiesterase 10A increases the responsiveness of striatal projection neurons to cortical stimulation // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2009. – Vol. 328. – P. 785–795. DOI: 10.1124/jpet.108.146332.

32. Lee S. J., Lodder B., Chen Y. et al. Cell-type-specific asynchronous modulation of PKA by dopamine in learning // *Nature*. – 2021. – Vol. 590. – P. 451–456. DOI: 10.1038/s41586-020-03050-5.

33. Martel J. C., Gatti McArthur S. Dopamine receptor subtypes, physiology and pharmacology: new ligands and concepts in schizophrenia // *Front. Pharmacol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 103389/fphar.2020.01003.

34. Sukhanov I., Dorotenko A., Savchenko A. et al. Tolerance to a paradoxical increase in motor activity induced by PDE10A inhibition under hypodopaminergic conditions // *Authorea*. – 2022. DOI: 10.22541/au.166024983.30383141/v1. URL: <https://www.authorea.com/DOI/full/10.22541/au.166024983.30383141> (accessed: 10.01.24).

35. Hornykiewicz O. L-DOPA // *J. Parkinsons. Dis.* – 2017. – Vol. 7. – P. S3–S10. DOI: 10.3233/JPD-179004.

36. Gancher S. T., Woodward W. R., Nutt J. G. Apomorphine tolerance in Parkinson's disease: Lack of a dose effect // *Clin. Neuropharmacol.* – 1996. – Vol. 19. – P. 59–64. DOI: 10.1097/00002826-199619010-00004.

37. Nutt J. G., Carter J. H., Woodward W. R. Effect of brief levodopa holidays on the short-duration response to levodopa: Evidence for tolerance to the antiparkinsonian effects // *Neurology*. – 1994. – Vol. 44. – P. 1617–1617. DOI: 10.1212/WNL.44.9.1617.

38. Lewis M. M., Huang X., Nichols D. E., Mailman R. B. D1 and functionally selective dopamine agonists as neuroprotective agents in Parkinsons disease // *CNS Neurol Disord Drug Targets*. – 2008. – Vol. 5. – P. 345–353. DOI: 10.2174/187152706777452245.

39. Mailman R., Huang X., Nichols D. E. Parkinson's disease and D1 dopamine receptors // *Curr. Opin. Investig. Drugs*. – 2001. – Vol. 2. – P. 1582–1591.

40. Zhang J., Xiong B., Zhen X., Zhang A. Dopamine D1 receptor ligands: where are we now and where are we going // *Med. Res. Rev.* – 2009. – Vol. 29. – P. 272–294. DOI: 10.1002/med.20130.

41. Lewis M. M., Van Scoy L. J., De Jesus S. et al. Dopamine D1 agonists: first potential treatment for late-stage Parkinson's disease // *Biomolecules*. – 2023. – Vol. 13. – P. 829. DOI: 10.3390/biom13050829.

42. Threlfell S., West A. R. Modulation of striatal neuron activity by cyclic nucleotide signalling and phosphodiesterase inhibition // *Basal Ganglia*. – 2013. – Vol. 3. – P. 137–146. DOI: 10.1016/j.baga.2013.08.001.

43. Hufgard J. R., Williams M. T., Skelton M. R. et al. Phosphodiesterase-1b (Pde1b) knockout mice are resistant to forced swim and tail suspension induced immobility and show upregulation of Pde10a // *Psychopharmacology (Berl.)*. – 2017. – Vol. 234. – P. 1803–1813. DOI: 10.1007/s00213-017-4587-8.

REFERENCES

1. Bateup H. S., Svenningsson P., Kuroiwa M. et al. Cell type-specific regulation of DARPP-32 phosphorylation by psychostimulant and antipsychotic drugs // *Nat. Neurosci.* 2008;11:932–939. DOI: 10.1038/nn.2153.

2. Gerfen C. R., Surmeier D. J. Modulation of striatal projection systems by dopamine // *Annu. Rev. Neurosci.* 2011;34:441–66. DOI: 10.1146/annurev-neuro-061010-113641.

3. Heiman M., Schaefer A., Gong S. et al. A translational profiling approach for the molecular characterization of CNS cell types // *Cell*. 2008;135:738–48. DOI: 10.1016/j.cell.2008.10.028.

4. Tritsch N. X., Sabatini B. L. Dopaminergic modulation of synaptic transmission in cortex and striatum // *Neuron*. 2012;76:33–50. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.09.023.

5. Valjent E., Bertran-Gonzalez J., Hervé D. et al. Looking BAC at striatal signaling: cell-specific analysis in new transgenic mice // *Trends Neurosci.* 2009;32:538–547. DOI: 10.1016/j.tins.2009.06.005.

6. Calabresi P., Picconi B., Tozzi A. et al. Direct and indirect pathways of basal ganglia: A critical reappraisal // *Nat. Neurosci.* 2014;17:1022–1030. DOI: 10.1038/nn.3743.

7. Cui G., Jun S. B., Jin X. et al. Concurrent activation of striatal direct and indirect pathways during action initiation // *Nature*. 2013;494:238–242. DOI: 10.1038/nature11846.

8. Friend D. M., Kravitz, A. V. Working together: Basal ganglia pathways in action selection // *Trends Neurosci.* 2014;37:301–303. DOI: 10.1016/j.tins.2014.04.004.

9. Jin X., Tecuapetla F., Costa R. M. Basal ganglia subcircuits distinctively encode the parsing and concatenation of action sequences // *Nat. Neurosci.* 2014;17:423–430. DOI: 10.1038/nn.3632.

10. Gerfen C. R., Engber T. M., Mahan L. C. et al. D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons // *Science*. 1990;250:1429–1432. DOI: 10.1126/science.2147780.

11. Bolger G. B. The PDEopathies: diverse phenotypes produced by a functionally related multigene family // *Trends Genet.* 2021;37:669–681. DOI: 10.1016/j.tig.2021.03.002.

12. Baillie G. S., Tejeda G. S., Kelly M. P. Therapeutic targeting of 3',5'-cyclic nucleotide phosphodiesterases: inhibition and beyond // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2019;18:770–796. DOI: 10.1038/s41573-019-0033-4.

13. Coskran T. M., Morton D., Menniti F. S. et al. Immunohistochemical localization of phosphodiesterase 10A in multiple mammalian species // *J. Histochem. Cytochem.* 2006;54:1205–1213. DOI: 10.1369/jhc.6A6930.2006.

14. Kelly M. P., Adamowicz W., Bove S. et al. Select 3',5'-cyclic nucleotide phosphodiesterases exhibit altered expression in the aged rodent brain // *Cell. Signal.* 2014;26:383–397. DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.10.007.

15. Lakics V., Karran E. H., Boess F. G. Quantitative comparison of phosphodiesterase mRNA distribution in human brain and peripheral tissues // *Neuropharmacology*. 2010;59:367–374. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2010.05.004.
16. Seeger T. F., Bartlett B., Coskran T. M. et al. Immunohistochemical localization of PDE10A in the rat brain // *Brain Res.* 2003;985:113–126. DOI: 10.1016/S0006-8993(03)02754-9.
17. Xie Z., Adamowicz W. O., Eldred W. D. et al. Cellular and subcellular localization of PDE10A, a striatum-enriched phosphodiesterase // *Neuroscience*. 2006;139:597–607. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2005.12.042.
18. García A. M., Redondo M., Martínez A., Gil C. Phosphodiesterase 10 inhibitors: New disease modifying drugs for Parkinson's disease? // *Curr. Med. Chem.* 2014;21:1171–1187. DOI: 10.2174/0929867321666131228221749.
19. DeMartinis N., Lopez R. N., Pickering E. H. et al. A proof-of-concept study evaluating the phosphodiesterase 10A inhibitor PF-02545920 in the adjunctive treatment of suboptimally controlled symptoms of schizophrenia // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2019;39:318–328. DOI: 10.1097/JCP.0000000000001047.
20. Kehler J., Nielsen J. PDE10A inhibitors: Novel therapeutic drugs for schizophrenia // *Curr. Pharm. Des.* 2011;17:137–150. DOI: 10.2174/138161211795049624.
21. Macek T. A., McCue M., Dong X. et al. A phase 2, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of TAK-063 in subjects with an acute exacerbation of schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2019;204:289–294. DOI: 10.1016/j.schres.2018.08.028.
22. Schmidt C. J., Chapin D. S., Cianfrogna J. et al. Pre-clinical characterization of selective phosphodiesterase 10A inhibitors: A new therapeutic approach to the treatment of schizophrenia // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2008;325:681–690. DOI: 10.1124/jpet.107.132910.
23. Siuciak J. A., Chapin D. S., Harms J. F. et al. Inhibition of the striatum-enriched phosphodiesterase PDE10A: A novel approach to the treatment of psychosis // *Neuropharmacology*. 2006;51:386–396. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2006.04.013.
24. Megens A. A. H. P., Hendrickx H. M. R., Mahieu M. M. A. et al. PDE10A inhibitors stimulate or suppress motor behavior dependent on the relative activation state of the direct and indirect striatal output pathways // *Pharmacol. Res. Perspect.* 2014;2:1–21. DOI: 10.1002/prp2.57.
25. Sukhanov I., Dorotenko A., Fesenko Z. et al. Inhibition of PDE10A in a new rat model of severe dopamine depletion suggests new approach to non-dopamine Parkinson's disease therapy // *Biomolecules*. 2022;13(1):9. DOI: 10.3390/biom13010009.
26. Arakawa K., Maehara S., Yuge N. et al. Pharmacological characterization of a novel potent, selective, and orally active phosphodiesterase 10A inhibitor, PDM-042 [(E)-4-(2-(2-(5,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)vinyl)-6-(pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)morpholine] in rats: potential // *Pharmacol. Res. Perspect.* 2016;4:1–12. DOI: 10.1002/prp2.241.
27. Suzuki K., Harada A., Suzuki H. et al. Combined treatment with a selective PDE10A inhibitor TAK-063 and either haloperidol or olanzapine at subeffective doses produces potent antipsychotic-like effects without affecting plasma prolactin levels and cataleptic responses in rodents // *Pharmacol. Res. Perspect.* 2018;6:e00372. DOI: 10.1002/prp2.372.
28. Langen B., Dost R., Egerland U. et al. Effect of PDE10A inhibitors on MK-801-induced immobility in the forced swim test // *Psychopharmacology (Berl.)*. 2012;221:249–259. DOI: 10.1007/s00213-011-2567-y.
29. Megens A. A. H. P., Hendrickx H. M. R., Hens K. A. et al. Pharmacology of JNJ-42314415, a centrally active phosphodiesterase 10A (PDE10A) inhibitor: A comparison of PDE10A inhibitors with D2 receptor blockers as potential antipsychotic drugs // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2014;349:138–154. DOI: 10.1124/jpet.113.211904.
30. Mango D., Bonito-Oliva A., Ledonne A. et al. Phosphodiesterase 10A controls D1-mediated facilitation of GABA release from striato-nigral projections under normal and dopamine-depleted conditions // *Neuropharmacology*. 2014;76:127–136. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2013.08.010.
31. Threlfell S., Sammut S., Menniti F. S. et al. Inhibition of phosphodiesterase 10A increases the responsiveness of striatal projection neurons to cortical stimulation // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2009;328:785–795. DOI: 10.1124/jpet.108.146332.
32. Lee S. J., Lodder B., Chen Y. et al. Cell-type-specific asynchronous modulation of PKA by dopamine in learning // *Nature*. 2021;590:451–456. DOI: 10.1038/s41586-020-03050-5.
33. Martel J. C., Gatti McArthur S. Dopamine receptor subtypes, physiology and pharmacology: new ligands and concepts in schizophrenia // *Front. Pharmacol.* 2020;11:1003. DOI: 10.3389/fphar.2020.01003.
34. Sukhanov I., Dorotenko A., Savchenko A. et al. Tolerance to a paradoxical increase in motor activity induced by PDE10A inhibition under hypodopaminergic conditions // *Authorea*. 2022. DOI: 10.22541/au.166024983.30383141/v1. URL: <https://www.authorea.com/DOI/full/10.22541/au.166024983.30383141> (accessed: 10.01.24).
35. Hornykiewicz O. L-DOPA // *J. Parkinsons. Dis.* 2017;7:S3–S10. DOI: 10.3233/JPD-179004.
36. Gancher S. T., Woodward W. R., Nutt J. G. Apomorphine tolerance in Parkinson's disease: Lack of a dose effect // *Clin. Neuropharmacol.* 1996;19:59–64. DOI: 10.1097/00002826-199619010-00004.
37. Nutt J. G., Carter J. H., Woodward W. R. Effect of brief levodopa holidays on the short-duration response to levodopa: Evidence for tolerance to the antiparkinsonian effects // *Neurology*. 1994;44:1617–1617. DOI: 10.1212/WNL.44.9.1617.
38. Lewis M. M., Huang X., Nichols D. E., Mailman R. B. D1 and functionally selective dopamine agonists as neuroprotective agents in Parkinsons disease // *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2008;5:345–353. DOI: 10.2174/18715270677452245.
39. Mailman R., Huang X., Nichols D. E. Parkinson's disease and D1 dopamine receptors // *Curr. Opin. Investig. Drugs*. 2001;2:1582–1591.
40. Zhang J., Xiong B., Zhen X., Zhang A. Dopamine D1 receptor ligands: where are we now and where are we going // *Med. Res. Rev.* 2009;29:272–294. DOI: 10.1002/med.20130.
41. Lewis M. M., Van Scoy L. J., De Jesus S. et al. Dopamine D1 agonists: first potential treatment for late-stage Parkinson's disease // *Biomolecules*. 2023;13:829. DOI: 10.3390/biom13050829.
42. Threlfell S., West A. R. Modulation of striatal neuron activity by cyclic nucleotide signalling and phosphodiesterase inhibition // *Basal Ganglia*. 2013;3:137–146. DOI: 10.1016/j.baga.2013.08.001.
43. Hufgard J. R., Williams M. T., Skelton M. R. et al. Phosphodiesterase-1b (Pde1b) knockout mice are resistant to forced swim and tail suspension induced immobility and show upregulation of Pde10a // *Psychopharmacology (Berl.)*. 2017;234:1803–1813. DOI: 10.1007/s00213-017-4587-8.

Информация об авторах

Доротенко Артем Романович, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии аддитивных состояний отдела психофармакологии Института фармакологии им. А. В. Вальдмана (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-1142-6325; **Суханов Илья Михайлович**, доктор медицинских наук, зав. лабораторией фармакологии поведения отдела психофармакологии Института фармакологии им. А. В. Вальдмана (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-9251-9923; **Савченко Артем Алексеевич**, старший лаборант фармакологии поведения отдела психофармакологии Института фармакологии им. А. В. Вальдмана (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5851-9102; **Драволина Ольга Андреевна**, кандидат биологических наук, зав. лабораторией экспериментальной фармакологии аддитивных состояний отдела психофармакологии Института фармакологии им. А. В. Вальдмана (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7100-7857; **Белозерцева Ирина Владимировна**, кандидат биологических наук, зав. отделом психофармакологии Института фармакологии им. А. В. Вальдмана (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8572-3600.

Information about authors

Dorotenko Artem R., Junior Research Fellow of the Laboratory of Experimental Pharmacology of Addictive States of the Department of Psychopharmacology of the Institute of Pharmacology named after A.V. Valdman (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-1142-6325; **Sukhanov Ilya M.**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Behavioral Pharmacology of the Department of Psychopharmacology of the Institute of Pharmacology named after A.V. Valdman (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-9251-9923; **Savchenko Artem A.**, Senior Laboratory Assistant of Behavioral Pharmacology of the Department of Psychopharmacology of the Institute of Pharmacology named after A.V. Valdman (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-5851-9102; **Dravolina Olga A.**, Cand. of Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Experimental Pharmacology of Addictive States of the Department of Psychopharmacology of the Institute of Pharmacology named after A.V. Valdman (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7100-7857; **Belozertseva Irina V.**, Cand. of Sci. (Biol.), Head of the Department of Psychopharmacology of the Institute of Pharmacology named after A.V. Valdman (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8572-3600.



© Коллектив авторов, 2023

УДК 616.36-002.43-03 : 575

DOI: 10.24884/1607-4181-2022-30-4-43-51

Д. В. Сидоренко^{1*}, В. Д. Назаров¹, С. В. Лапин¹, В. Л. Эмануэль¹, К. Л. Райхельсон²,
В. П. Гомонова²

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

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

АССОЦИАЦИЯ ВАРИАНТА p.I148M В ГЕНЕ *PNPLA3* С ТЯЖЕСТЬЮ ТЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ В РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ГРУППАХ

Поступила в редакцию 09.10.2023 г.; принята к печати 25.12.2023 г.

Резюме

Введение. Неалкогольная жировая болезнь печени в большинстве случаев тесно ассоциирована с такими заболеваниями, как ожирение и сахарный диабет 2 типа, однако у ряда пациентов не наблюдается данной зависимости. В этом случае наибольшую ценность для прогноза течения заболевания приобретают наследственные факторы, такие как вариант p.I148M гена *PNPLA3*.

Цель — оценка ассоциации варианта p.I148M гена *PNPLA3* с отягощенным течением НАЖБП у подгрупп пациентов с наличием и отсутствием сопутствующей метаболической патологии.

Методы и материалы. В исследуемую группу вошли 212 пациентов с НАЖБП, которым было проведено генотипирование p.I148M гена *PNPLA3*. Тяжесть заболевания оценивали в общей группе (группа П) и в подгруппах пациентов с отсутствием и наличием ожирения (подгруппы О– и О+ соответственно) и сахарного диабета 2 типа (подгруппы Д– и Д+). Тяжесть заболевания оценивалась по степени выраженности цитолитического синдрома (уровень АЛТ), стеатоза и фиброза печени (значение КПЗУ и жесткости печени по данным транзитной эластометрии) внутри клинических подгрупп между носителями различных генотипов *PNPLA3*.

Результаты. Более высокие значения АЛТ были обнаружены у гомозиготных носителей p.I148M по сравнению с референтным генотипом (CC/GG) в подгруппах П, Д–, Д+ и О– ($p=0,012$; $p=0,012$; $p=0,028$ и $0,042$ соответственно), а также при сравнении общей группы носителей с референтным генотипом (CC/CG + GG) в подгруппах П и Д– ($p=0,036$ и $p=0,015$). Более выраженный стеатоз был обнаружен у гомозиготных носителей по сравнению с референтным генотипом (CC/GG) в группе П ($p=0,017$) и подгруппе О– ($p=0,019$). Более высокие значения жесткости печени были отмечены у измененного генотипа *PNPLA3* при сравнении референтного (CC/CG) генотипа с гетерозиготами в группе П ($p=0,027$) и подгруппе Д– ($p=0,006$) и при сравнении референтного генотипа с общей группой носителей (CC/CG + GG) в подгруппе Д– ($p=0,009$).

Выводы. Носительство p.I148M гена *PNPLA3* у пациентов без метаболических нарушений (ожирение, сахарный диабет 2 типа) ассоциировано с формированием цитолитического синдрома, стеатоза и фиброза печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, НАЖБП, ген *PNPLA3*, стеатоз печени, фиброз печени

Для цитирования: Сидоренко Д. В., Назаров В. Д., Лапин С. В., Эмануэль В. Л., Райхельсон К. Л., Гомонова В. П. Ассоциация варианта p.I148M в гене *PNPLA3* с тяжестью течения неалкогольной жировой болезни печени в различных клинических группах. Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2023; 30(4):43–51. DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-4-43-51.

* Автор для связи: Дарья Владимировна Сидоренко, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: si-do-renko@mail.ru.

Darya V. Sidorenko^{1*}, Vladimir D. Nazarov¹, Sergey V. Lapin¹, Vladimir L. Emanuel¹,
Karina L. Raikhelson², Veronika P. Gomonova²

¹ Pavlov University

² St Petersburg University

ASSOCIATION OF THE p.I148M POLYMORPHISM IN THE *PNPLA3* GENE WITH THE SEVERITY OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN VARIOUS CLINICAL GROUPS

Received 09.10.2023; accepted 25.12.2023

Summary

Introduction. Non-alcoholic fatty liver disease in most cases is closely associated with diseases such as obesity and type 2 diabetes mellitus, however, this dependence is not observed in a number of patients. In this case, hereditary factors, such as the p.I148M polymorphism of the *PNPLA3* gene, play the greatest role in the prognosis of the course of the disease.

The **objective** of the study was to evaluate the effect of the p.I148M polymorphism of the *PNPLA3* gene on the course of NAFLD in subgroups of patients with and without concomitant metabolic pathology.

Methods and materials. The study group included 212 patients with NAFLD who underwent p.I148M genotyping of the *PNPLA3* gene. The severity of the disease was assessed in the general group (group P) and in subgroups of patients with the absence and presence of obesity (subgroups O – and O +, respectively) and type 2 diabetes mellitus (subgroups D – and D +). The severity of the disease was assessed by the severity of cytolytic syndrome (ALT level), hepatic steatosis and fibrosis (the value of CAP and liver stiffness according to transient elastometry) within clinical subgroups between carriers of different *PNPLA3* genotypes.

Results. Higher ALT levels were found in homozygous carriers of p.I148M compared with the reference genotype (CC/GG) in the subgroups P, D –, D + and O – ($p = 0.012$; $p = 0.012$; $p = 0.028$ and 0.042 , respectively), as well as when comparing the general group of carriers with reference genotype (CC/CG + GG) in subgroups P and D – ($p = 0.036$ and $p = 0.015$). More severe steatosis was found in homozygous carriers compared to the reference genotype (CC/GG) in group P ($p = 0.017$) and subgroup O – ($p = 0.019$). Higher values of liver stiffness were noted in the modified *PNPLA3* genotype when comparing the reference (CC/CG) genotype with heterozygotes in group P ($p = 0.027$) and subgroup D – ($p = 0.006$) and when comparing the reference genotype with the general carrier group (CC/CG + GG) in subgroup D – ($p = 0.009$).

Conclusions. The carriage of p.I148M of the *PNPLA3* gene in patients without metabolic disorders (obesity, type 2 diabetes mellitus) is associated with the formation of cytolytic syndrome, steatosis and liver fibrosis.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD, *PNPLA3* gene, liver steatosis, liver fibrosis

For citation: Sidorenko D. V., Nazarov V. D., Lapin S. V., Emanuel V. L., Raikhelson K. L., Gomonova V. P. Association of the p.I148M polymorphism in the *PNPLA3* gene with the severity of nonalcoholic fatty liver disease in various clinical groups. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2023;30(4):43–51. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-4-43-51.

* **Corresponding author:** Darya V. Sidorenko, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: si-do-renko@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой наиболее часто встречающуюся патологию печени. Общая распространенность НАЖБП в мире составляет порядка 25 % [1], в России по данным мультицентрового исследования DIREG2 распространенность НАЖБП у пациентов амбулаторного звена составила 37,3 % [2]. Заболевание характеризуется как избыточное отложение жирового компонента в более чем 5 % гепатоцитов при условии отсутствия употребления алкоголя в гепатотоксичных дозах [3]. Несмотря на длительное доброкачественное и бессимптомное течение, у ряда пациентов простой неалкогольный стеатоз осложняется развитием воспаления в тканях печени (стеатогепатит), который, в свою очередь, может стать причиной формирования фиброза и цирроза органа. Так, до 80 % циррозов неуточненной этиологии являются исходом несвоевременно диагностированного неалкогольного стеатогепатита [4]. Неалкогольная жировая болезнь печени относится к мультифакторным заболеваниям, в основе патогенеза которого лежат как метаболические и генетические факторы, так

и факторы внешней среды. Наиболее часто НАЖБП ассоциирована с такими патологиями, как избыточная масса тела, ожирение, инсулинорезистентность и сахарный диабет 2 типа [5]. Данную форму заболевания принято обозначать как метаболически-ассоциированная болезнь печени (МАЗБП) [6].

Однако среди больных НАЖБП можно обнаружить пациентов без сопутствующей коморбидной патологии, у которых стеатоз печени развивается в отсутствии признаков избыточной массы тела или ожирения и без нарушений углеводного обмена. Такое течение заболевания принято обозначать «НАЖБП худых» (lean NAFLD) [7]. В ряде исследований было показано, что для оценки рисков осложненного течения заболевания для данной группы пациентов нецелесообразно использовать показатели патологии обмена липидов и углеводов, и большее значение приобретают наследственные факторы развития НАЖБП [7].

Одним из наиболее перспективных генетических факторов формирования и отягощенного течения НАЖБП является вариант p.I148M в гене *PNPLA3*. Так, по данным последних полногеном-

ных проектов по поиску генетических ассоциаций (GWAS, genome-wide association studies), именно вариант р.1148М в гене *PNPLA3* обладал наибольшей достоверностью ($p \leq 5 \cdot 10^{-8}$) в отношении развития всего спектра гистологических проявлений НАЖБП, подтвержденных данными биопсии [8]. В основе патогенеза в данном случае лежит нарушение гидролазной функции нативного белка адипонутрина, а также накопление его измененной формы вокруг липидных капель в гепатоцитах с ограничением доступа других липолитических ферментов [9]. Кроме того, накопление мутантного белка с вариантом р.1148М в звездчатых клетках печени ведет к их преобразованию в миофибробластоподобные, провоцируя тем самым развитие фиброза печени [10]. Однако требуется исследование значимости данного варианта среди различных клинических групп пациентов с НАЖБП, проживающих на территории Российской Федерации.

Целью данного исследования является оценка ассоциации варианта р.1148М гена *PNPLA3* с отягощенным течением НАЖБП у подгрупп пациентов с наличием и отсутствием сопутствующей метаболической патологии.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Для оценки влияния варианта р.1148М гена *PNPLA3* на течение НАЖБП у групп пациентов с наличием и отсутствием сопутствующей метаболической патологии были отобраны 212 пациентов с установленным диагнозом «НАЖБП». Критериями включения в общую группу исследуемых явились: возраст более 18 лет и установленный диагноз «НАЖБП» на основании наличия стеатоза, выявленного по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости, и исключения других причин его развития. Критериями исключения являлись: другие заболевания печени (вирусный, аутоиммунный или токсический гепатиты) и употребление алкоголя в гепатотоксичных дозах >210 мл этанола в неделю для мужчин и >140 мл для женщин (оценивалось анамнестически).

Для всех исследуемых были собраны демографические и антропометрические данные (пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), оценено наличие коморбидности (в том числе сахарного диабета 2 типа), определены данные биохимического исследования крови (общий холестерин (ОХ), уровень глюкозы натощак, активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), активность аспартатаминотрансферазы (АСТ), проведена транзитная эластометрия с оценкой контролируемого параметра затухания ультразвука (КПЗУ). Кроме того, всем исследуемым было выполнено генетическое исследование на наличие варианта р.1148М гена *PNPLA3* (rs738409; C>G). Генотипирование производилось в Лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний НМЦ по молекулярной медицине Минздрава РФ

ПСПбГМУ им. И. П. Павлова. Материалом служила ДНК лейкоцитов периферической крови, выделенная методом селективной преципитации с использованием высоких концентраций солей. Методом определения варианта являлась полимеразная цепная реакция в реальном времени с использованием наборов компании Тестген (Россия).

Для сравнительной оценки влияния варианта р.1148М гена *PNPLA3* на течение НАЖБП у групп пациентов с различной коморбидной патологией были сформированы 5 подгрупп исследуемых. В общую группу (**группа П**) были включены все исследуемые (212 человек); в подгруппу пациентов без ожирения (**подгруппа О-**) согласно классификации ВОЗ были включены исследуемые с ИМТ <30 кг/м² (119 человек); в подгруппу пациентов с ожирением (**подгруппа О+**) были включены исследуемые с ИМТ ≥ 30 кг/м² (83 человека); в подгруппу пациентов без сахарного диабета 2 типа (**подгруппа Д-**) были включены пациенты без анамнеза сахарного диабета 2 типа и со значениями уровня глюкозы венозной крови натощак $<6,1$ ммоль/л (147 человек); в подгруппу пациентов с сахарным диабетом 2 типа (**подгруппа Д+**) были включены пациенты с анамнезом сахарного диабета 2 типа (уровень глюкозы венозной крови $>7,0$ ммоль/л натощак или $>11,1$ ммоль/л через 2 часа после глюкозотолерантного теста или при случайном измерении [11] (83 человека). В качестве параметров течения НАЖБП были использованы выраженность цитолитического синдрома (активность АЛТ), стеатоза печени (значение КПЗУ по данным транзитной эластометрии) и фиброза печени (значение жесткости печени по данным транзитной эластометрии).

Характеристика основных исследуемых параметров в различных группах и подгруппах представлена в таблице.

Для оценки влияния варианта р.1148М C>G гена *PNPLA3* на течение НАЖБП было произведено сравнение параметров течения НАЖБП (сравнение средних значений АЛТ, КПЗУ и жесткости печени) между различными генотипами (CC/CG, CC/GG и CC/CG+GG, где С — аллель «дикого типа», а G — измененный аллель) во всех 5 подгруппах исследуемых. Оценка достоверности различий производилась с помощью критерия Стьюдента для параметрических выборок и с помощью критерия Манна — Уитни для непараметрических. Нормальность распределения определялась с помощью комплексного теста на нормальность Д'Агостино — Пирсона после выявления и исключения выбросов из генеральной выборки методом ROUT ($Q = 1\%$). Для описания количественных данных для нормального распределения указывались показатели среднего арифметического значения (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD), для непараметрического — значения медианы (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD). Статистическая обработка

Характеристика основных исследуемых параметров в различных группах и подгруппах пациентов с НАЖБП

Characteristics of the main parameters studied in various groups and subgroups of patients with NAFLD

Группа/подгруппа пациентов	П	Δ–	Δ+	О–	О+
Количество	212	147	65	119	83
Пол (муж/жен)	102/110	77/70	25/40	32/57	35/48
Возраст, годы	58,3±12,9	55,8±13,3	63,8±9,9	58,8±13,8	58,1±12,1
ИМТ, кг/м ²	29,7±5,6	29,3±4,8	30,6±7,1	26,2±2,3	34,6±5,4
Глюкоза, ммоль/л	5,8±1,7	5,1±0,4	6,3±2,3	5,5±1,3	6,1±1,7
ОХ, ммоль/л	5,4±1,3	5,4±1,3	5,6±1,4	5,2±1,5	5,7±1,1
АЛТ, Ед/л	41,5±37,6	45,2±43,1	33,6±19,8	38,7±28,5	44,3±47,3
АСТ, Ед/л	31,8±25,3	33,6±29,6	28,1±10,5	30,6±22,1	33,6±29,6
КПЗУ, Дб/м ²	5,9±2,8	5,9±2,6	6,1±3,1	5,4±1,5	6,7±3,9
Жесткость печени, кПа	272,1±62,5	277,4±54	263,9±73,6	256,5±57,3	300,7±62,3
PNPLA3 I148M C>G (CC/CG/GG)	100/89/23	73/57/17	27/32/6	59/48/12	33/39/11

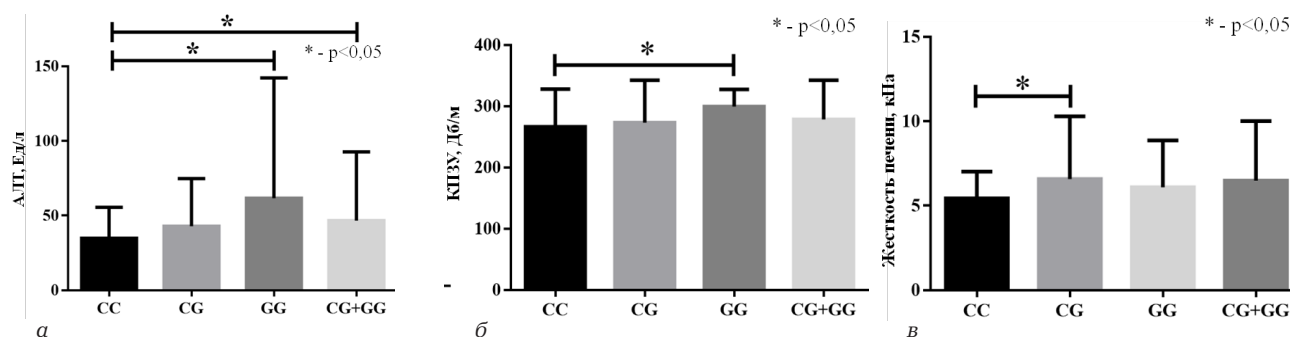


Рис. 1. Средние значения АЛТ (а), КПЗУ (б) и жесткости печени (в) у пациентов с различными генотипами PNPLA3 в группе П

Fig. 1. Mean values of ALT (a), CAP (б) and liver stiffness (в) in patients with different PNPLA3 genotypes in group P

данных производилась с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 6. Достоверными считали различия при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для сравнительной оценки влияния варианта р.1148М гена *PNPLA3* на течение НАЖБП у групп пациентов с различной коморбидной патологией было произведено сравнение значений течения НАЖБП между различными генотипами в 5 подгруппах исследуемых.

В общей группе пациентов с НАЖБП (группа П; 212 человек) аллельная частота р.1148М составила 0,319. Было обнаружено увеличение значений АЛТ у носителей варианта при сравнении референтного генотипа *PNPLA3* с гомозиготными носителями (CC/GG) ($p = 0,012$; $30,7 \pm 14,9 / 43,83 \pm 21,3$ Ед/л) и общей группой носителей р.1148М (CC/CG + GG) ($p = 0,036$; $30,7 \pm 14,9 / 38,2 \pm 20,9$ Ед/л) (рис. 1, а). При сравнении характеристик стеатоза определено повышение значений КПЗУ у гомозиготных носителей варианта по сравнению с носителями вариантов CC и GG (CC/GG) ($p = 0,017$; $226, \pm 61,4 / 299,4 \pm 28,2$ Дб/м) (рис. 1, б). При оценке показателей фиброза печени более высокие значения жесткости органа наблюдались у гетерозиготных

носителей варианта в гене *PNPLA3* по сравнению с референтным генотипом (CC/CG) ($p = 0,027$; $5,31 \pm 1,07 / 5,67 \pm 1,26$ кПа) (рис. 1, в).

При рассмотрении подгруппы пациентов без сопутствующего сахарного диабета 2 типа (подгруппа Δ–; 147 человек) было обнаружено увеличение значений АЛТ у носителей варианта при сравнении референтного генотипа *PNPLA3* с гомозиготными носителями (CC/GG) ($p = 0,012$; $32,7 \pm 13 / 47,4 \pm 21,7$ Ед/л) и общей группой носителей р.1148М (CC/CG + GG) ($p = 0,015$; $32,7 \pm 13 / 44,6 \pm 24,8$ Ед/л) (рис. 2, а). Также у пациентов без инсулинорезистентности с референтным генотипом по *PNPLA3* были определены более низкие показатели жесткости печени, отражающие стадию фиброза по сравнению с гетерозиготными носителями варианта (CC/CG) ($p = 0,005$; $5,22 \pm 1,04 / 5,77 \pm 1,17$ кПа) и по сравнению с общей группой носителей изменений в гене *PNPLA3* ($p = 0,009$; $5,22 \pm 1,04 / 5,72 \pm 1,2$ кПа) (рис. 2, б). Достоверных различий при оценке выраженности стеатоза печени в подгруппе пациентов без сахарного диабета 2 типа обнаружено не было ($p > 0,05$).

В подгруппе пациентов с НАЖБП и сахарным диабетом 2 типа (подгруппа Δ+; 65 человек) обнаружен более выраженный цитолитический синдром у гомозиготных носителей варианта по

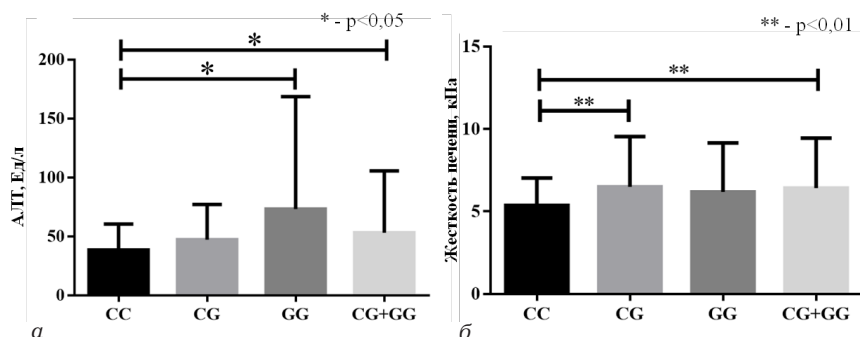


Рис. 2. Средние значения АЛТ (а) и жесткости печени (б) у пациентов с различными генотипами PNPLA3 в группе Д –

Fig. 2. Mean values of ALT (a) and liver stiffness (б) in patients with different PNPLA3 genotypes in group D –

сравнению с референтным генотипом (CC/GG) ($p = 0,028$; $28,8 \pm 12,6 / 57,7 \pm 22,4$ Ед/л) (рис. 3). Между группами сравнения с различными генотипами гена *PNPLA3* по параметрам выраженности стеатоза и фиброза достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$).

При сравнении лабораторных характеристик в подгруппе пациентов без ожирения (подгруппа О –; 119 человек) также было обнаружено повышение значений АЛТ у носителей изменений в гене *PNPLA3* при сравнении референтного генотипа с гомозиготными носителями р.1148М (CC/GG) ($p = 0,042$; $31,3 \pm 16,4 / 44 \pm 21$ Ед/л (рис. 4, а). Кроме того, у гомозиготных носителей отмечался более выраженный стеатоз печени, оцененный по показателю КПЗУ, по сравнению с «диким типом» *PNPLA3* (CC/GG) ($p = 0,019$; $255 \pm 58 / 303,2 \pm 8,1$ Дб/м) (рис. 4, б). При сравнении показателей жесткости печени достоверных различий в подгруппе О – обнаружено не было ($p > 0,05$).

В подгруппе пациентов с ожирением (подгруппа О +; 83 человека) между лицами с различными генотипами гена *PNPLA3* по параметрам цитолитического синдрома, выраженности стеатоза и фиброза достоверных различий обнаружено не было ($p > 0,05$).

Значения достоверности различий средних значений r для всех параметров и групп сравнения продемонстрированы на рис. 5.

Неалкогольная жировая болезнь печени является самой распространенной патологией печени, в ряде случаев протекающей в виде неалкогольного стеатогепатита и развитием таких осложнений, как фиброз и цирроз печени. Несмотря на то, что заболевание часто ассоциировано с ожирением и инсулинорезистентностью, нередко НАЖБП проявляется у лиц без сопутствующей коморбидной патологии. В этом случае оценить риски формирования осложнений позволяют молекулярные методы обследования, характеризующие генетические факторы риска развития НАЖБП.

Предполагается, что носительство варианта р.1148М гена *PNPLA3* ассоциировано с повышенными рисками прогрессии заболевания в общей

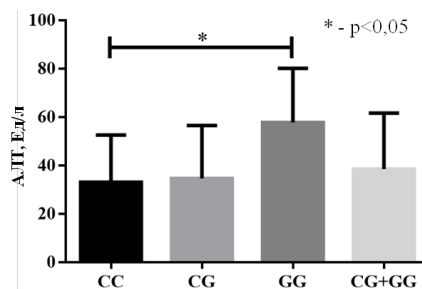


Рис. 3. Средние значения АЛТ у пациентов с различными генотипами PNPLA3 в группе Д +

Fig. 3. Mean ALT values in patients with different PNPLA3 genotypes in group D +

популяции больных НАЖБП и используется для оценки рисков осложнений наряду с выраженностью изменений липидного и углеводного обменов. В то же время у пациентов с «худой НАЖБП», по данным исследователей, этот молекулярный маркер является ведущим фактором формирования стеатоза печени в отсутствии злоупотребления алкоголем [12]. Таким образом, представляет интерес влияние носительства варианта гена *PNPLA3* на течение НАЖБП в различных клинических группах пациентов из Российской Федерации.

Для сравнительной оценки влияния варианта р.1148М гена *PNPLA3* на течение НАЖБП у групп пациентов с различной коморбидной патологией было выполнено сравнение средних значений течения НАЖБП между различными генотипами в 5 подгруппах исследуемых. Аллельная частота варианта в общей группе пациентов с НАЖБП составила 0,319, в то время как распространенность данного варианта в здоровой российской популяции, согласно российской популяционной базе данных RUSeq, – 0,2521 [13]. Таким образом, распространенность р.1148М в группе пациентов с НАЖБП достоверно выше, чем в здоровой популяции ($\chi^2 = 16,23$; $df = 1$; $p < 0,0001$ при анализе четырехпольных таблиц сопряжения (хи-квадрат), где фактором риска служило наличие измененного аллеля, а исходами – попадание в группу общей популяции или группу пациентов НАЖБП). Данная находка подтверждает ассоциацию между но-

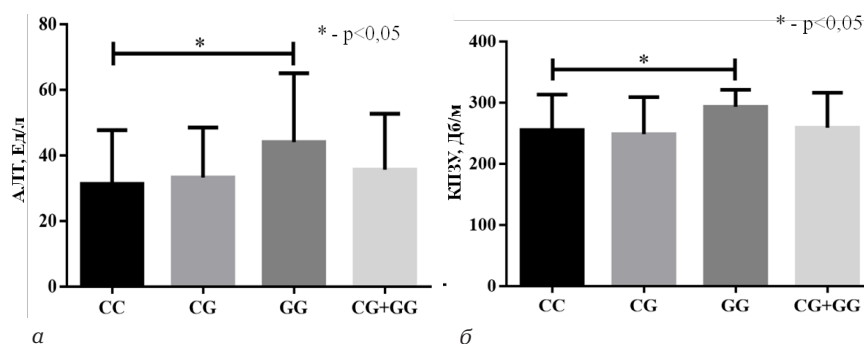


Рис. 4. Средние значения АЛТ (а) и КПЗУ (б) у пациентов с различными генотипами PNPLA3 в группе О–

Fig. 4. Mean values of ALT (a) and CAP (b) in patients with different PNPLA3 genotypes in group O–

Группа	Генотип	Цитолитический синдром		Стеатоз печени		Фиброз печени	
		Среднее значение АЛТ, Ед/л	Значение р	Среднее значение КПЗУ, Дб/м	Значение р	Среднее значение жесткости печени, кПа	Значение р
II	CC	30,7	0,170	266,4	0,576	5,31	0,027
	CG	36,0		273,1		5,67	
	GG	43,8		299,4		5,55	
	CG+GG	38,2		278,6		5,65	
D-	CC	32,7	0,135	267,1	0,641	5,22	0,006
	CG	43,8		272,9		5,77	
	GG	47,4		298,6		5,54	
	CG+GG	44,6		284,5		5,72	
D+	CC	28,8	0,577	275,0	0,739	5,81	0,633
	CG	26,7		285,9		6,08	
	GG	57,7		332,0		6,26	
	CG+GG	38,5		291,7		6,11	
O-	CC	31,3	0,482	255,0	0,883	5,13	0,063
	CG	33,2		248,4		5,53	
	GG	44,0		303,2		5,57	
	CG+GG	35,6		258,9		5,54	
O+	CC	29,8	0,231	295,9	0,821	5,58	0,076
	CG	40,7		303,1		6,04	
	GG	43,6		310,3		5,53	
	CG+GG	41,3		304,3		5,91	

Рис. 5. Значения р при сравнении средних значений основных параметров течения НАЖБП у пациентов с различными генотипами PNPLA3

Fig. 5. P values when comparing the mean values of the main parameters of the course of NAFLD in patients with different PNPLA3 genotypes

сительством варианта и формированием НАЖБП, отмеченной работами S. Romeo. et al. (2008) [14], установившими корреляцию между частотой встречаемости р.1148М и частотой формирования неалкогольного стеатоза в различных популяциях.

При рассмотрении общей группы больных (группа II) был обнаружен более выраженный цитолитический синдром (активность АЛТ) как по сравнению референтного генотипа PNPLA3 с гомозиготами (CC/GG) ($p=0,012$), так и по сравнению с общей группой носителей (CC/CG+GG) ($p=0,036$). Схожие данные были получены в группе пациентов без сахарного диабета 2 типа (подгруп-

па D–): для CC/GG $p=0,012$ и для CC/CG+GG $p=0,015$. В подгруппе пациентов с ИМТ $<30 \text{ кг/м}^2$ (подгруппа O–) значения АЛТ также были выше у гомозиготных носителей р.1148М по сравнению с референтным генотипом (CC/GG) ($p=0,042$). Полученные данные соответствуют сведениям, опубликованным X. Yuan et al. (2008) [15], описывающим более выраженный цитолитический синдром при НАЖБП у носителей варианта, особенно в гомозиготной форме.

При оценке выраженности стеатоза, измеренного с помощью КПЗУ методом транзитной эластометрии, было обнаружено более интенсивное

накопление жирового компонента в печени у гомозиготных носителей варианта р.1148М по сравнению с референтным генотипом *PNPLA3* (CC/GG) ($p=0,017$) в общей группе П и в подгруппе пациентов без ожирения (подгруппа О–) ($p=0,019$). Данная находка подтверждается литературными данными. Так, в работах S. Romeo et al. [14] более выраженные значения стеатоза печени отмечались у носителей р.1148М по сравнению с референтным генотипом.

Влияние генотипа *PNPLA3* на формирование фиброза печени было отмечено в общей группе П и в подгруппе пациентов без сахарного диабета 2 типа (подгруппа Д–). Значения жесткости печени были ниже у нормального генотипа по сравнению с гетерозиготными носителями р.1148М (CC/CG) в группе П ($p=0,027$) и подгруппе Д– ($p=0,006$). Также в подгруппе Д– обнаруживалось достоверное повышение значение жесткости печени у носителей варианта и при сравнении референтного генотипа и общей группой носителей (CC/CG + GG) ($p=0,009$). Полученные данные соответствуют патогенному влиянию варианта на фибробластное перерождение клеток Ито и подтверждаются работами J. Kurcinskis et al. (2017) [16], по данным которых вариант был ассоциирован с более выраженными фибротическими изменениями у пациентов с НАЖБП, а также с повышенной вероятностью формирования цирроза печени.

Исходя из данных, полученных при подгрупповом анализе, достоверная разница между показателями течения НАЖБП у различных генотипов *PNPLA3* чаще обнаруживалась в подгруппах пациентов без ожирения (подгруппа О–) и без сопутствующего сахарного диабета 2 типа (подгруппа Д–) (рис. 5), что свидетельствует о том, что наибольшее влияние на течение заболевания р.1148М оказывает в группах больных без сопутствующей метаболической патологии. Данные находки подтверждаются исследованиями S. Romeo et al. [14], которым в ходе проекта по поиску полногеномных ассоциаций (GWAS) удалось установить независимый характер риска формирования стеатоза печени у носителей р.1148М от ИМТ, наличия сахарного диабета и употребления алкоголя. Кроме того, более выраженное отложение жирового компонента в печени по данным КПЗУ у носителей варианта было обнаружено только в подгруппе пациентов с ИМТ менее 30 кг/м² (подгруппа О–). Это является сопоставимым с исследованием H. Lin et al. (2021) [17], где более выраженный эффект на формирование стеатоза у носителей р.1148М отмечался в группе худых исследуемых по сравнению с группой пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Также негативный эффект варианта на фиброзирование органа отмечался только в подгруппе пациентов без сахарного диабета 2 типа (подгруппа Д–). Так, в работе L. Valenti et al. (2010) [18] вариант гена *PNPLA3* был ассоциирован с раз-

витием более выраженного фиброза у пациентов с НАЖБП независимо от наличия диабета, ИМТ и возраста.

Отсутствие статистически значимых изменений в значениях КПЗУ и жесткости печени у носителей варианта гена *PNPLA3* в подгруппах больных с ожирением (подгруппа О+) и сахарным диабетом 2 типа (подгруппа Д+) может быть обусловлено мультифакторной этиологией заболевания. Вероятно, в указанных группах ведущими патогенетическими факторами формирования стеатоза печени являются изменения со стороны липидного и углеводного обменов.

ВЫВОДЫ

Носительство варианта р.1148М гена *PNPLA3* ассоциировано с более агрессивным течением НАЖБП и предрасполагает к формированию более выраженного цитолитического синдрома, стеатоза и фиброза печени. Кроме того, данные изменения наиболее значимы в группах пациентов без ожирения и сахарного диабета. Генотипирование р.1148М гена *PNPLA3* может быть рекомендовано пациентам с НАЖБП для стратификации рисков развития ее прогрессирующего течения, особенно в случае отсутствия сопутствующих метаболических нарушений.

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. Younossi Z. M., Koenig A. B., Abdelatif D. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes // *Hepatology*. – 2016. – Vol. 64. – P. 73–84. DOI: 10.1002/hep.28431.
2. Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Павлов Ч. С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2016. – Т. 26, № 2. – С. 24–42.
3. *European Association for the Study of the Liver (EASL) et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for*

the management of non-alcoholic fatty liver disease // *Journal of hepatology*. – 2016. – Vol. 64, № 6. – P. 1388–402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.

4. Воронина Л. П. Неалкогольный стеатогепатит в практике терапевта // *Медицинские новости*. – 2009. – № 4. – С. 26–29.

5. Jichitu A., Bungau S., Stanescu A. M. A. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular comorbidities: pathophysiological links, diagnosis, and therapeutic management // *Diagnostics (Basel)*. – 2021. – Vol. 11, № 4. – P. 689. DOI:10.3390/dia.

6. Kaya E., Yilmaz Y. Metabolic-associated Fatty Liver Disease (MAFLD): a multi-systemic disease beyond the liver // *Journal of clinical and translational hepatology*. – 2022. – Vol. 10, № 2. – P. 329–338. DOI: 10.14218/JCTH.2021.00178.

7. Chrysavgis L., Ztriva E., Protopapas A. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in lean subjects: Prognosis, outcomes and management // *World journal of gastroenterology*. – 2020. – Vol. 26, № 42. – P. 6514–6528. DOI: 10.3748/wjg.v26.i42.6514.

8. Anstee Q. M., Darlay R., Cockell S. et al. Genome-wide association study of non-alcoholic fatty liver and steatohepatitis in a histologically characterised cohort // *Journal of hepatology*. – 2020. – Vol. 73, № 3. – P. 505–515. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.04.003.

9. Wang Y., Kory N., BasuRay S. et al. PNPLA3, CGI-58, and Inhibition of Hepatic Triglyceride Hydrolysis in Mice // *Hepatology (Baltimore, Md.)*. – 2019. – Vol. 69, № 6. – P. 2427–2441. DOI: 10.1002/hep.30583.

10. Bruschi F.V., Claudel T., Tardelli M. et al. The PNP-LA3 I148M variant modulates the fibrogenic phenotype of human hepatic stellate cells // *Hepatology*. – 2017. – Vol. 65. – P. 1875–1890.

11. Алгоритмы оказания специализированной помощи больным сахарным диабетом / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. – Вып. 8. – М., 2017. – 112 с.

12. Xu R., Pan J., Zhou W. et al. Recent advances in lean NAFLD // *Biomed Pharmacother*. – 2022. – Vol. 153. – P. 113331. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113331.

13. Barbitoff Y., Khmelkova D., Pomerantseva E. et al. Expanding the Russian allele frequency reference via cross-laboratory data integration: insights from 6,096 exome samples // *MedRxiv*. – 2021. DOI: 10.1101/2021.11.02.21265801.

14. Romeo S., Kozlitina J., Xing C. et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease // *Nat Genet*. – 2008. – Vol. 40, № 12. – P. 1461–1465.

15. Yuan X., Waterworth D., Perry J. R. et al. Population-based genome-wide association studies reveal six loci influencing plasma levels of liver enzymes // *Am J Hum Genet*. – 2008. – Vol. 83. – P. 520–8. DOI: 10.1016/j.ajhg.2008.09.012.

16. Kupcinskas J., Valantiene I., Varkalaite G. et al. PNP-LA3 and RNF7 gene variants are associated with the risk of developing liver fibrosis and cirrhosis in an eastern european population // *J Gastrointest Liver Dis*. – 2017. – Vol. 26. – P. 37–43. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.261.pnp.

17. Lin H., Wong G. L., Whatling C. et al. Association of genetic variations with NAFLD in lean individuals // *Liver Int*. – 2022. – Vol. 42, № 1. – P. 149–160. DOI: 10.1111/liv.15078.

18. Valenti L., Al-Serri A., Daly A. K. et al. Homozygosity for the patatin like phospholipase-3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease // *Hepatology*. – 2010. – Vol. 51, № 4. – P. 1209–1217.

lytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes // *Hepatology*. 2016;64:73–84. DOI: 10.1002/hep.28431.

2. Ivashkin V. T., Mayevskaya M. V., Pavlov C. S. et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association // *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(2):24–42. (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42.

3. European Association for the Study of the Liver (EASL) et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // *Journal of hepatology*. 2016;64(6):1388–402. DOI:10.1016/j.jhep.2015.11.004.

4. Voronina L. P. Nonalcoholic steatohepatitis in the practice of a therapist // *Medical News*. 2009;(4):26–29. (In Russ.).

5. Jichitu A., Bungau S., Stanescu A. M. A. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular comorbidities: pathophysiological links, diagnosis, and therapeutic management // *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(4):689. DOI: 10.3390/dia.

6. Kaya E., Yusuf. Metabolic-associated Fatty Liver Disease (MAFLD): a multi-systemic disease beyond the liver // *Journal of clinical and translational hepatology*. 2022;10(2):329–338. DOI: 10.14218/JCTH.2021.00178.

7. Chrysavgis L., Ztriva E., Protopapas A. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in lean subjects: Prognosis, outcomes and management // *World J Gastroenterol*. 2020;26(42):6514–6528. DOI: 10.3748/wjg.v26.i42.6514.

8. Anstee Q. M., Darlay R., Cockell S. et al. Genome-wide association study of non-alcoholic fatty liver and steatohepatitis in a histologically characterised cohort // *Journal of hepatology*. 2020;73(3):505–515. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.04.003.

9. Wang Y., Kory N., BasuRay S. et al. PNPLA3, CGI-58, and Inhibition of Hepatic Triglyceride Hydrolysis in Mice // *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2019;69(6):2427–2441. DOI: 10.1002/hep.30583.

10. Bruschi F. V., Claudel T., Tardelli M. et al. The PNP-LA3 I148M variant modulates the fibrogenic phenotype of human hepatic stellate cells // *Hepatology*. 2017;65:1875–1890.

11. Algorithms for providing specialized care to patients with diabetes mellitus / eds by I. I. Dedov, M. V. Shestakova, A. Yu. Mayorov. 2017; Issue 8:112. (In Russ.).

12. Xu R., Pan J., Zhou W. et al. Recent advances in lean NAFLD // *Biomed Pharmacother*. 2022;153:113331. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113331.

13. Barbitoff Y. A., Khmelkova D. N., Pomerantseva E. A. et al. Expanding the Russian allele frequency reference via cross-laboratory data integration: insights from 6,096 exome samples // *MedRxiv*. 2021. DOI: 10.1101/2021.11.02.21265801.

14. Romeo S., Kozlitina J., Xing C. et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease // *Nat Genet*. 2008;40(12):1461–1465.

15. Yuan X., Waterworth D., Perry J. R. et al. Population-based genome-wide association studies reveal six loci influencing plasma levels of liver enzymes // *Am J Hum Genet*. 2008;83:520–8. DOI: 10.1016/j.ajhg.2008.09.012.

16. Kupcinskas J., Valantiene I., Varkalaite G. et al. PNP-LA3 and RNF7 gene variants are associated with the risk of developing liver fibrosis and cirrhosis in an eastern european population // *J Gastrointest Liver Dis*. 2017;26:37–43. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.261.pnp.

17. Lin H., Wong G. L., Whatling C. et al. Association of genetic variations with NAFLD in lean individuals // *Liver Int*. 2022;42(1):149–160. DOI: 10.1111/liv.15078.

18. Valenti L., Al-Serri A., Daly A. K. et al. Homozygosity for the patatin like phospholipase-3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology*. 2010;51(4):1209–1217.

REFERENCES

1. Younossi Z. M., Koenig A. B., Abdelatif D. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analysis

Информация об авторах

Сидоренко Дарья Владимировна, врач-лабораторный генетик лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний, Научно-методический центр МЗ РФ по молекулярной медицине, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8503-0759; **Назаров Владимир Дмитриевич**, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний, Научно-методический центр МЗ РФ по молекулярной медицине, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9354-8790; **Лапин Сергей Владимирович**, кандидат медицинских наук, зав. лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний, Научно-методический центр МЗ РФ по молекулярной медицине, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-4998-3699; **Эмануэль Владимир Леонидович**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2079-0439; **Райхельсон Карина Леонидовна**, доктор медицинских наук, профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии, Санкт-Петербургского государственного университета (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8821-6142; **Гомонова Вероника Павловна**, ассистент клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии, Санкт-Петербургского государственного университета (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8159-9745.

Information about authors

Sidorenko Darya V., Laboratory Geneticist of the Laboratory for the Diagnosis of Autoimmune Diseases, Scientific and Methodological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation for Molecular Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8503-0759; **Nazarov Vladimir D.**, Cand. of Sci. (Med.), Junior Research Fellow of the Laboratory for the Diagnosis of Autoimmune Diseases, Scientific and Methodological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation for Molecular Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9354-8790; **Lapin Sergey V.**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory for the Diagnosis of Autoimmune Diseases, Scientific and Methodological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation for Molecular Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-4998-3699; **Emanuel Vladimir L.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course in Molecular Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2079-0439; **Raikhelson Karina L.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Scientific, Clinical and Educational Center for Gastroenterology and Hepatology, St Petersburg University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8821-6142; **Gomonova Veronika P.**, Assistant of the Clinical and Educational Center for Gastroenterology and Hepatology, St Petersburg University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8159-9745.



© Коллектив авторов, 2023
УДК 616.329 + 616.27]-006.03-072.1
DOI: 10.24884/1607-4181-2022-30-4-52-57

Я. В. Ручкина*, А. А. Смирнов, М. М. Саадулаева, Е. В. Блинов, А. Ю. Корольков,
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

ОПЫТ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КИСТОЗНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ПИЩЕВОДА И СРЕДОСТЕНИЯ

Поступила в редакцию 01.11.2023 г.; принята к печати 25.12.2023 г.

Резюме

Цель. Оценить безопасность и эффективность эндоскопических методов удаления кистозных образований пищевода и средостения.

Методы и материалы. В исследование включены 17 пациентов с кистами пищевода и средостения. Всем пациентам на диагностическом этапе выполнялись гастроскопия, эндоскопическая ультрасонография и компьютерная томография для определения локализации, размеров и топографии образования.

Результаты. Во всех случаях образования были успешно удалены. Подслизистая тоннельная резекция (ПТЭР) была успешно выполнена у 14 пациентов, среднее время операции составило 126 мин. У 3 пациентов образования были удалены методом подслизистой эндоскопической диссекции (ПЭД), среднее время операции составило 55 мин. У 2 пациентов в послеоперационном периоде отмечались дивертикулы пищевода в области ранее удаленного образования.

Заключение. Эндоскопическая тоннельная резекция безопасна и эффективна в лечении кистозных образований пищевода и средостения. Отдаленные результаты ПТЭР требуют дальнейшего изучения

Ключевые слова: пищевод, кисты пищевода, кистозные образования пищевода подслизистая тоннельная эндоскопическая резекция, подслизистая эндоскопическая диссекция

Для цитирования: Ручкина Я. В., Смирнов А. А., Саадулаева М. М., Блинов Е. В., Корольков А. Ю., Багненко С. Ф. Опыт эндоскопического лечения кистозных образований пищевода и средостения. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2023; 30(4):52–57. DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-4-52-57.

* Автор для связи: Яна Вячеславовна Ручкина, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: nata.ru4ckina2010@yandex.ru.

Yana V. Ruchkina*, Alexander A. Smirnov, Marina M. Saadulaeva, Egor V. Blinov,
Andrey Yu. Korolkov, Sergei F. Bagnenko

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

EXPERIENCE IN ENDOSCOPIC TREATMENT OF CYSTIC FORMATIONS OF THE ESOPHAGUS AND MEDIASTINUM

Received 01.11.2023; accepted 25.12.2023

Summary

The **objective** was to evaluate the safety and effectiveness of endoscopic methods for removing cystic formations of the esophagus and mediastinum.

Methods and materials. The study included 17 patients with esophageal and mediastinal cysts. All patients underwent gastroscopy, endoscopic ultrasonography and computed tomography at the diagnostic stage to determine the localization, sizes and topography of the formation.

Results. In all cases, the formations were successfully removed. Submucosal tunnel endoscopic resection (STER) was successfully performed in 14 patients, the average operation time was 126 minutes. In 3 patients, the formations were removed

by endoscopic submucosal dissection (ESD), the average operation time was 55 minutes. Two patients in the postoperative period had esophageal diverticulum in the area of previously removed formations.

Conclusion. Submucosal tunnel endoscopic resection is safe and effective in the treatment of cystic formations of the esophagus and mediastinum. Long-term results of STER require further study.

Keywords: esophagus, esophageal cysts, cystic formations of the esophagus, submucosal tunnel endoscopic resection, endoscopic submucosal dissection

For citation: Ruchkina Ya. V., Smirnov A. A., Saadulaeva M. M., Blinov E. V., Korolkov A. Yu., Bagnenko S. F. Experience in Endoscopic Treatment of Cystic Formations of the Esophagus and Mediastinum. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2023;30(4):52–57. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-4-52-57.

* **Corresponding author:** Yana V. Ruchkina, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: nata.ru4ckina2010@yandex.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Образования средостения представляют собой гетерогенную группу заболеваний, которые морфологически можно разделить на кистозные и мезенхимальные. Использование термина «киста пищевода» не совсем корректно, поскольку данные образования являются кистами средостения, которые в большей или меньшей степени связаны со стенкой пищевода.

Кисты пищевода и средостения — редкие образования, частота встречаемости которых составляет 1:8200 по данным аутопсии [1]. Кисты средостения могут быть как врожденные, так и приобретенные (ретенционные). Причиной образования приобретенных ретенционных кист является закупорка выводных протоков желез пищевода вследствие постоянной микротравматизации слизистой оболочки пищевода или хронического эзофагита. В ретенционной кисте сохраняется строение стенки исходной ткани, хотя при растяжении содержимым кисты бывает атрофия тканей, в том числе и эпителия [2].

Для врожденных кист источником развития являются ткани, эмбриогенетически присущие средостению или сместившиеся в медиастинальное пространство в процессе эмбриогенеза. В связи с их дисэмбриональным происхождением чаще всего врожденные кисты пищевода встречаются в детском возрасте.

Гистологически выделяют перикардиальные кисты и кисты первичной кишки. Образование перикардиальных кист тесно связано с пороками развития перикарда в эмбриональном периоде. Эти кисты имеют сообщение с полостью перикарда или связаны с ней ножкой. Излюбленной локализацией перикардиальных кист является правый, реже левый кардиодиафрагмальный угол.

Кисты первичной кишки, к которым относят бронхогенные, энтерогенные и дупликационные кисты, являются наиболее распространенными кистами средостения, на которые приходится около 20 % образований средостения.

По данным литературы бронхогенные кисты являются наиболее распространенными среди всех кист средостения и составляют до 35 %. Чаще всего они локализуются в зоне корня легкого, прилегая к главному или долевого бронху. Бронхогенные кисты образуются в связи с неправильным процессом дихотомического деления первичной трахеи.

Энтерогенные кисты представляют собой участки пищеварительного тракта, полностью или частично отделенные от него вследствие нарушений эмбриогенеза. Чаще локализуются в заднем средостении вдоль пищевода, вблизи корня легкого, иногда интрамурально в стенке пищевода.

Пищеводные дупликационные кисты прилежат к стенке пищевода, могут располагаться внутристеночно и обычно покрыты двумя слоями мышц. Эти дупликатуры образуются вследствие аномальной реканализации желудочно-кишечного тракта и могут быть изолированными или сообщаться с ним.

Кисты средостения обычно протекают бессимптомно и выявляются случайно при рентгенологическом или эндоскопическом исследовании, но с течением времени могут проявляться такими симптомами, как кашель, дисфагия и боль в груди, возникающими вследствие компрессии соседних структур.

В настоящее время диагноз на дооперационном этапе можно поставить с помощью компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), и эндоУЗИ (ЭУС). Тем не менее, 30–80 % поражений могут быть неправильно диагностированы как солидные из-за вязкого, густого содержимого в просвете кисты вследствие высокого содержания белка. В литературе описаны исследования, доказывающие, что ЭУС является более эффективной методикой для установки диагноза, чем КТ. Так, в когортном исследовании F. Cao et al. (2022) КТ неверно оценивает кистозную природу поражения в 75 % [3, 4].

Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) под контролем эндоскопического ультразвука предлагает малоинвазивный способ получения тканей для цитологического исследования перед операцией, что можно считать более точным методом диагностики кист средостения. Тем не менее, получение адекватных образцов из кистозной стенки для диагностики остается сложной задачей, поскольку некоторые кисты содержат густой белковый материал, который трудно аспирировать. Кроме того, выполнение ТАБ несет риски инфицирования кисты и возникновения кровотечения [4].

Поэтому в целях расширенного гистологического обследования согласно клиническим рекомендациям можно выполнить энуклеацию образования и отправить на гистологическое исследование.

Клиническая характеристика больных (n=11)
Clinical characteristics of patients (n=11)

Характеристика	Значение
Средний возраст, лет	50,3
Мужчины	4
Женщины	13
Выполненные операции:	
ПЭД	3
Средняя продолжительность, мин	55
ПТЭР	14
Средняя продолжительность, мин	126
Осложнения:	
повреждение слизистой над образованием	2
Локализация образования:	
средняя треть пищевода	6
нижняя треть пищевода	11
Данные гистологического исследования:	
бронхогенная киста	13
энтерогенная киста	1
дупликационная киста	2
ретенционная киста	1
Средний диаметр образования, см	3,1
Резекция образования единым блоком, %	94,1

На протяжении большого промежутка времени кисты пищевода, так же как и все неэпителиальные новообразования средостения, удалялись открытым хирургическим методом. Видеоторакоскопическая хирургия и открытая хирургия и в настоящее время являются доступными методами лечения, однако у традиционного хирургического подхода имеется ряд недостатков: травматичный доступ, медленное послеоперационное восстановление и более высокий уровень осложнений. Торакоскопическая хирургия хоть и является малоинвазивным способом лечения подслизистых новообразований средостения, однако, по данным литературы, частота осложнений составляет до 30 % [5].

С 2012 г. появились первые данные о внутрипросветном эндоскопическом доступе для энуклеации подслизистых новообразований. Методы эндоскопического удаления образований, такие как подслизистая туннельная эндоскопическая резекция (ПТЭР) и подслизистая эндоскопическая диссекция (ПЭД), позволяют преодолеть недостатки традиционной хирургии. Однако отдаленные результаты до настоящего времени не изучены.

В этом исследовании описан и проанализирован опыт эндоскопического лечения пациентов с кистами пищевода и средостения в эндоскопическом отделении № 1 НИИ хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова МЗ РФ.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Ретроспективно были исследованы 17 пациентов с кистами пищевода и средостения, которые проходили обследование и лечение в клинике

ПСПбГМУ им. И. П. Павлова в период с 2015 по 2023 г. На диагностическом этапе всем пациентам были выполнены ВЭГДС, ЭУС, и, по возможности и целесообразности, КТ органов грудной клетки для определения локализации, размеров и топографии образования относительно окружающих тканей. Всем пациентам было выполнено эндоскопическое удаление новообразования. Во время операции и в раннем послеоперационном периоде проводилась антибиотикопрофилактика.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Эндоскопическое удаление кисты пищевода и средостения успешно было завершено у 100 % пациентов (17/17). На диагностическом этапе при выполнении ЭУС в 3 случаях образования исходили из 2-го эхо-слоя (собственной мышечной пластинки). В таком случае образования удалялись методом ПЭД, средняя продолжительность операции составила 55 мин. В остальных случаях (у 14 пациентов) образования исходили из 4 эхо-слоя (мышечного слоя), что позволяло выполнить ПТЭР. Средняя продолжительность операции составила 126 мин.

Клиническая характеристика больных представлена в таблице.

Средний диаметр удаленных кист составил 3,1 см. Максимальные размеры удаленной кисты составили 7,0×6,0 см. В 11 случаях (64,7 %) в ходе операции капсула кисты вследствие ее тонкой стенки была вскрыта, однако это позволило извлечь крупные образования через устье пищевода, не фрагментируя их. Лишь в одном случае образование для извлечения наружу было фрагментировано на 2 части.

В 1 случае было выполнено удаление рецидива бронхогенной кисты после ранее проведенного торакоскопического вмешательства. Сформировавшийся фиброз подслизистого слоя затруднял проведение ПТЭР, что увеличило время оперативного вмешательства. Однако операция прошла успешно, осложнений и рецидивов не отмечено.

В 2 случаях интраоперационно была нарушена целостность слизистой над образованием, что потребовало сведения краев слизистой оболочки с помощью эндоклипс. В обоих случаях на развитие данного осложнения, по нашему мнению, влияли размеры образования. В первом случае диаметр образования составлял 3,8 см, во втором — 5,5 см, что ограничивало визуализацию и возможность работы инструментами в сформированном в подслизистом слое тоннеле.

У 2 пациентов (11,8 %) при контрольном выполнении ВЭГДС через 4 месяца и через 6 месяцев после оперативного вмешательства в области ранее удаленного образования были выявлены дивертикулы пищевода диаметром устья до 2,0 см. Жалоб, связанных с дисфагией, у пациентов не было.

Клинический случай. Пациент К., 36 лет, с жалобами на диспепсию проходил плановое обследование в мае 2022 г. По результатам ВЭГДС выявлено подслизистое образование в пищеводе, в связи с чем для дообследования и лечения был госпитализирован в ПСПБГМУ им. И. П. Павлова.

По данным ВЭГДС (рис. 1) от 11.2022 г. в абдоминальном отделе пищевода с переходом на кардиальный отдел желудка по правой полуокружности определялось выбухающее в просвет полусферической формы образование диаметром до 3,0 см,



Рис. 2. Представлена снимок ЭУС, на котором визуализируется образование округлой формы диаметром до 5,5 см, гипоехогенной неоднородной структуры, с ровным четким гиперэхогенным контуром, толщиной до 0,2 см, исходящее из 4-го эхослоя

Fig. 2. The endosonography image is presented, where the formation of a rounded shape with a diameter of up to 5.5 cm, a hypoechoic heterogeneous structures with a smooth, clear hyperechoic contour, up to 0.2 cm thick, emanating from the 4th echolayer is visualized



Рис. 1. Представлен снимок ВЭГДС, на котором в н/3 пищевода по правой полуокружности определяется подслизистое новообразование диаметром до 3,0 см с неизменной слизистой над ним

Fig. 1. The esophagogastroduodenoscopy image is presented, where the submucosal neoplasm with a diameter of up to 3.0 cm is determined in the lower third of the esophagus along the right semicircle, with an unchanged mucosa above it

ческой формы образование диаметром до 3,0 см, с гладкой поверхностью и четкими контурами, плотноэластической консистенции при инструментальной пальпации, частично смещаемое. Слизистая над образованием не изменена.

По данным эндосонографии (рис. 2) в зоне интереса определялось образование округлой формы диаметром до 5,5 см, гипоехогенной однородной структуры, с ровным четким гиперэхогенным



Рис. 3. Представлен снимок КТ, на котором визуализируется кистозное образование с ровными четкими контурами размерами 44×46×57 мм, оттесняет кардиальный отдел желудка кзади, суживая его просвет, тесно прилежит к диафрагме, левой доле печени без признаков инвазии

контуром, толщиной до 0,2 см, исходящее, предположительно, из 4-го (мышечного) эхослоя. Образование располагалось большей частью экстраорганно. По эхопризнакам образование больше соответствовало кисте.

По результатам КТ с контрастным болюсным усилением (рис. 3): поддиафрагмально слева в области пищеводно-желудочного перехода по малой кривизне определяется кистозное образование с ровными четкими контурами размерами 44×46×57 мм, оттесняет кардиальный отдел желудка кзади, суживая его просвет, тесно прилежит к диафрагме, левой доле печени без признаков инвазии.

11.11.2022 г. было выполнено эндоскопическое удаление новообразования методом ПТЭР. На 4 см проксимальнее образования по задней стенке пищевода был выполнен иницирующий разрез слизистой. Эндоскоп проведен в подслизистый слой. Далее был сформирован тоннель. При помощи электрохирургического ножа образование выделено из окружающих тканей. В процессе выделения образования обращал на себя внимание выраженный фиброз подслизистого слоя. Образование было дренировано, эвакуировано около 50 мл мутного содержимого. Небольшой участок мышечной оболочки и серозной оболочки сохранить не удалось, в связи с чем было сообщение с брюшной полостью. Однако образование было выделено от окружающих тканей и извлечено при помощи эндоскопической петли. На этапе гемостаза была выполнена ревизия брюшной полости для оценки отсутствия кровотечений и повреждений окружающих органов. Также при выделении образования в области послеоперационного дефекта со стороны просвета пищевода определялся дефект слизистой оболочки, который был сведен 2 эндоклипсами. Края иницирующего разреза были сведены 4 эндоклипсами. Продолжительность операции составила 140 мин.

Послеоперационный период протекал гладко. При контрольном рентгенологическом исследовании с контрастированием затеков контраста не отмечалось.

По данным гистологического исследования операционного материала образование являлось дупликационной кистой.

На протяжении длительного времени лечение больных с подслизистыми новообразованиями пищевода оставалось уделом традиционной хирургии, на смену которой пришли торакоскопические методики, однако частота осложнений при данных способах лечения достигает 30 %. В настоящее время возможности лечения этой группы больных расширились за счет внутриспросветных тоннельных методик. Энуклеация субэпителиальных образований с использованием ПЭД ранее была описана в литературе и уже применяется во многих медицинских учреждениях, однако эта методика ограничена образованиями, располагающимися в

подслизистом слое, или исходящими из мышечной пластинки слизистой оболочки. Лечение методом диссекции подслизистых новообразований, исходящих из мышечной оболочки, сопряжено с риском перфорации и затруднением закрытия дефекта. Метод ПТЭР позволяет удалять подслизистые новообразования, исходящие из мышечной оболочки и глубже, без прямой перфорации путем создания подслизистого туннеля как рабочего пространства для резекции опухоли с сохранением целостности слизистой оболочки, препятствуя сообщению просвета пищевода с полостью средостения.

В нашей серии больных отмечается 2 случая нарушения целостности слизистой над образованием, что было связано с крупными размерами образования. Однако все интраоперационные дефекты были своевременно закрыты при помощи эндоклипс, что не повлияло на дальнейшую тактику операции и послеоперационного ведения пациентов.

Основным фактором, усложнившим проведение ПТЭР, являлся выраженный фиброз вокруг кистозного образования.

У 2 пациентов в области оперативного вмешательства отмечались дивертикулярные расширения пищевода. По нашему мнению, формирование послеоперационных дивертикулов связано с локальным разрушением мышечного слоя в ходе выделения новообразования из мышцы и нарушением, тем самым, его каркасной функции. Стоит отметить, что во всех случаях дивертикулы протекали бессимптомно. Но наблюдение и изучение отдаленных результатов после эндоскопического оперативного лечения будет продолжено и дальше.

Возможно, одним из перспективных направлений в лечении кист пищевода и средостения является метод склерозирования раствором этилового спирта или йода при выполнении эндоскопической тонкоигольной пункции новообразования под контролем ЭУС. Сходный метод уже применяется при кистах поджелудочной железы, а склерозирование растворами спирта используется в практике торакальных хирургов и показывает хорошие результаты [6]. Но при лечении данным способом не достигается радикальность удаления новообразования и вероятны рецидивы.

ВЫВОДЫ

Эндоскопическая тоннельная резекция безопасна и эффективна в лечении кистозных образований пищевода и средостения.

Методика тоннельной резекции не подразумевает восстановление целостности мышечного слоя, что у части больных может приводить к развитию дивертикулярного расширения в зоне операции.

Отдаленные результаты эндоскопической тоннельной резекции требуют дальнейшего изучения.

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. Ходкевич Б. С., Добродеев А. Ю., Афанасьев С. П. и др. Кисты пищевода. Клинические наблюдения и обзор литературы // Сибирский онкологический журнал. – 2007. – Т. 2, № 22. – С. 84–88.
2. Mehta N., Ayazi S., Landau M. et al. Esophageal retention cyst: Esophagogastric junction outflow obstruction (EGJO) as a potential etiology and management with endoscopic mucosal resection (EMR) // International Journal of Surgery Case Reports. – 2022. – Vol. 95. – P. 107194. DOI: 10.1016/j.ijscr.2022.107194.
3. Maehata T., Sato Y., Nakamoto Y. et al. Updates in the field of submucosal endoscopy // Life. – 2023. – Vol. 13, № 1. – P. 104. DOI: 10.3390/life13010104.
4. Cao F., Zhang S., Dai Z. et al. Diagnosis of mediastinal cysts: the role and safety of EUS-FNA with 19-gauge needle: a retrospective cohort study // Journal of Thoracic Disease. –

2022. – Vol. 14, № 9. – P. 3544–3551. DOI: 10.21037/jtd-22-1105.

5. Turkyilmaz A., Eroglu A., Subasi M., Findik G. Intramural esophageal bronchogenic cysts: a review of the literature // Disease Esophagus. – 2007. – Vol. 20, № 6. – P. 461–5. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2007.00729.x.

6. Kinoshita Y., Shimada T., Murakami Y. et al. Ethanol sclerosis can be a safe and useful treatment for peri-cardial cyst // Clin Cardiol. – 1996. – Vol. 19, № 10. – P. 833–835. DOI: 10.1002/clc.4960191015.

REFERENCES

1. Khodkevich B. S., Dobrodeev A. Yu., Afanasyev S. G. et al. Esophageal cysts clinical observations and literature review // Siberian Journal of Oncology. 2007;2(22):84–88. (In Russ.).
2. Mehta N., Ayazi S., Landau M. et al. Esophageal retention cyst: Esophagogastric junction outflow obstruction (EGJO) as a potential etiology and management with endoscopic mucosal resection (EMR) // International Journal of Surgery Case Reports. 2022;95:107194. DOI: 10.1016/j.ijscr.2022.107194.
3. Maehata T., Sato Y., Nakamoto Y. et al. Updates in the Field of Submucosal Endoscopy // Life. 2023; 13(1):104. DOI: 10.3390/life13010104
4. Cao F., Zhang S., Dai Z. et al. Diagnosis of mediastinal cysts: the role and safety of EUS-FNA with 19-gauge needle: a retrospective cohort study // Journal of Thoracic Disease. 2022;14(9):3544–3551. DOI: 10.21037/jtd-22-1105.
5. Turkyilmaz A., Eroglu A., Subasi M., Findik G. Intramural esophageal bronchogenic cysts: a review of the literature // Disease Esophagus. 2007;20(6):461–5. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2007.00729.x.
6. Kinoshita Y., Shimada T., Murakami Y. et al. Ethanol sclerosis can be a safe and useful treatment for pericardial cyst // Clin Cardiol. 1996;19(10): 833–835. DOI: 10.1002/clc.4960191015.

Информация об авторах

Ручкина Яна Вячеславовна, аспирант кафедры хирургии госпитальной № 2, врач-эндоскопист эндоскопического отделения № 1 НИИ хирургии и неотложной медицины Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0009-4749-3678; **Смирнов Александр Александрович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии госпитальной № 2 с клиникой, руководитель отдела эндоскопии НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6440-2370; **Саадулаева Марина Магомедовна**, старший лаборант кафедры хирургии госпитальной № 2, врач-эндоскопист эндоскопического отделения № 1 НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7779-7730; **Блинов Егор Владимирович**, врач-эндоскопист эндоскопического отделения № 1 НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9463-5722; **Корольков Андрей Юрьевич**, доктор медицинских наук, профессор, зав. 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); **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

Ruchkina Yana V., Postgraduate Student of the Department of Hospital Surgery № 2, Endoscopist of the Endoscopic Department № 1 of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0009-4749-3678; **Smirnov Alexander A.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Surgery № 2 with Clinic, Head of the Endoscopic Department of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6440-2370; **Saadulaeva Marina M.**, Senior Laboratory Assistant of the Department of Hospital Surgery № 2, Endoscopist of the Endoscopic Department № 1 of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7779-7730; **Blinov Egor V.**, Endoscopist of the Endoscopic Department № 1 of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9463-5722; **Korolkov Andrey Yu.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Surgery № 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); **Bagnenko Sergei F.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Rector of the Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6380-137X.



© © Коллектив авторов, 2023
УДК 616-002.5-08-059 : 159.913
DOI: 10.24884/1607-4181-2022-30-4-58-64

М. А. Рябова, С. А. Карпищенко, М. Ю. Улупов, А. Р. Фаизова*, А. В. Зинченко

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

СТРУКТУРА СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ С РОНХОПАТИЕЙ

Поступила в редакцию 03.12.2023 г.; принята к печати 25.12.2023 г.

Резюме

Введение. Храп — звуковой феномен, который зачастую является симптомом более грозного состояния — СОАС (синдром обструктивного апноэ сна). Всем пациентам с жалобами на наличие ночного храпа, дневной сонливости, остановок дыхания во сне помимо стандартного оториноларингологического осмотра на первичном приеме необходимо проводить диагностику с использованием валидизированных опросников, шкал с целью определения наличия риска СОАС, по результатам чего принимается решение о консультации врача-сомнолога с последующим дополнительным обследованием.

Целью данной работы явилось оценить клинические проявления, сопутствующую патологию, осложнения у пациентов при первичном обращении к врачу-оториноларингологу с жалобой на наличие акустического феномена храпа.

Методы и материалы. Обследовано 304 пациента с диагнозом «ронхопатия». Критерием включения явилось наличие акустического феномена храпа. Всем пациентам была выполнена компьютерная томография челюстно-лицевой области с применением методики контрастирования мягкого неба перед проведением лучевой диагностики с последующей морфометрией.

Результаты. Анализируя результаты нашей выборки, мы видим, что каждый случай очень индивидуален и нуждается во взвешенном междисциплинарном подходе.

Выводы. В выборе метода лечения ронхопатии необходимо учитывать соматический статус пациента, ИМТ, наличие хронического тонзиллита и других сопутствующих заболеваний для выбора объема и метода хирургического лечения.

Ключевые слова: ронхопатия, СОАС, РАР терапия, хирургические методы лечения храпа

Для цитирования: Рябова М. А., Карпищенко С. А., Улупов М. Ю., Фаизова А. Р., Зинченко А. В. Структура соматической патологии у пациентов с ронхопатией. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2023; 30(4):58–64. DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-4-58-64.

* **Автор для связи:** Алина Рафхатовна Фаизова, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: a.faizova.rafa@gmail.com.

Marina A. Ryabova, Sergey A. Karpishchenko, Mikhail Yu. Ulupov, Alina R. Faizova*,
Arina V. Zinchenko

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

STRUCTURE OF SOMATIC PATHOLOGY IN PATIENTS WITH RHONCHOPATHY

Received 03.12.2023; accepted 25.12.2023

Summary

Snoring is a sound phenomenon that is often a symptom of more serious condition — OSAS (obstructive sleep apnea syndrome). All patients with complaints of nocturnal snoring, daytime sleepiness, breathing stops in sleep, in addition to the standard otorhinolaryngological examination at the initial consultation should be diagnosed using validated questionnaires, scales to determine the presence of risk of OSAS, according to the results of which a decision is made to consult a -somnologist with further additional examination.

The **objective** of this work was to evaluate the clinical manifestations, concomitant pathology, and complications in patients at the initial visit to an otorhinolaryngologist complaining of the presence of the acoustic phenomenon of snoring.

Methods and materials. 304 patients with the diagnosis of rhonchopathy were examined. The inclusion criterion was the presence of the acoustic phenomenon of snoring. All patients underwent computed tomography of the maxillofacial region using contrast technique of the soft palate before radiation diagnosis with the followed morphometry.

Results. Analyzing the results of our sample, we come to a clear understanding that each case is very individual and needs a balanced interdisciplinary approach.

Conclusions. When choosing the treatment method for rhonchopathy, it is necessary to take into account the patient's somatic status, BMI, the presence of chronic tonsillitis and other concomitant diseases to choose the volume and method of surgical treatment.

Keywords: rhonchopathy, OSAS, PAP therapy, surgical methods of snoring treatment

For citation: Ryabova M. A., Karpishchenko S. A., Ulupov M. Yu., Faizova A. R., Zinchenko A. V. Structure of somatic pathology in patients with rhonchopathy. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2023;30(4):58–64. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-4-58-64.

* **Corresponding author:** Alina R. Faizova, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: a.faizova.raf@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

В современном мире каждый третий человек храпит во сне. Механизм развития ронхопатии заключается в вибрации мягких тканей глотки на вдохе при неполной обструкции верхних дыхательных путей [1]. Храп — звуковой феномен, часто мешающий окружающим пациента, нередко является симптомом более грозного состояния — синдрома обструктивного апноэ сна. СОАС представляет собой событие значительного снижения поступления воздуха через верхние дыхательные пути (ВДП) при сохранении работы мускулатуры грудной клетки и живота, что сопровождается снижением сатурации, выражается в нарушении сна, храпе, усталости, дневной сонливости [2]. В генезе апноэ сна выделяют 3 формы: центральное, обструктивное, смешанное. Стоит отметить, что с каждым годом количество пациентов с жалобой на храп неумолимо растет. Как правило, на первичном осмотре у врача-оториноларинголога пациенты с ронхопатией предъявляют жалобы на наличие акустического феномена, что является причиной сложностей в семейной жизни, отсутствие бодрости после сна, выраженную дневную сонливость, усталость, а часть пациентов отмечает появление эпизодов остановок дыхания во сне. Несомненно, всем пациентам с вышеуказанными жалобами помимо стандартного оториноларингологического осмотра на первичном приеме необходимо проводить диагностику с использованием валидизированных опросников, шкал (STOP-BANG, Эпворская шкала дневной сонливости, Берлинский опросник и другие) с целью определения наличия риска СОАС, по результатам чего принимается решение о консультации врача-сомнолога с последующим дополнительным обследованием. Адекватное лечение ронхонхопатии, СОАС многогранно, имеет междисциплинарную основу, но стратегия лечения подбирается строго индивидуально. Отдельное внимание необходимо уделить сопутствующим заболеваниям, влияющим на выбор метода лечения ронхопатии, СОАС. Доказано, что СОАС имеет значимое отрицательное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы, что выражается в развитии артериальной гипертензии (АГ), у пациентов с СОАС в 3 раза чаще встречается

ся фибрилляция предсердий [3, 9], а хроническая сердечная недостаточность среди пациентов с обструктивным апноэ наблюдается 15–50 % случаев [4]. Эпидемиологические исследования показали, что СОАС присутствует у 38–65 % пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и примерно у 50 % пациентов, нуждающихся в чрескожном коронарном вмешательстве [5]. В литературе описаны случаи ассоциации обструктивного апноэ сна и хронической обструктивной болезни легких, данная совокупность взаимно отягощающих состояний была названа термином «синдром перекреста» (overlap syndrome) [6]. Зачастую у пациентов с диагнозом «ронхопатия», СОАС можно клинически выявить ожирение, хронический тонзиллит, рефлюкс-индуцированный фаринголарингит, вазомоторный ринит, признаки наличия сахарного диабета и другое.

Целью данной работы явилось оценить клинические проявления, сопутствующую патологию, осложнения у пациентов при первичном обращении к врачу-оториноларингологу с жалобой на наличие акустического феномена храпа.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

В период с сентября 2021 г. по июнь 2023 г. на базе кафедры оториноларингологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова обследованы 304 пациента с диагнозом «ронхопатия». Критерием включения явилось наличие акустического феномена храпа.

Исследование включало тщательный сбор анамнеза жизни, анамнеза заболевания с применением валидизированных шкал/опросников (Stop-BANG, Эпворская шкала дневной сонливости, Берлинский опросник риска наличия СОАС), стандартное оториноларингологическое обследование, видеофибrolарингоскопию с пробой Мюллера, измерение окружности шеи [7], сомнологическое исследование (кардиореспираторное мониторирование/полисомнография) [8, 10, 14, 15], беседа с близкими пациента, запись сна с последующим вычислением доли храпа за 5 часов ночного сна, определение громкости (акустический анализ храпа выполняли при помощи компьютерной программы «Praat»,

Таблица 1

Оценка основных структур ротоглотки по шкале Mallampati

Table 1

Assessment of the main structures of the oropharynx by the Mallampati score

Класс по шкале Mallampati	%
I	4,9
II	25,3
III	37,8
IV	31,9

исследование проводили в отдельной комнате, предварительно отключив все возможные посторонние источники звука, диктофон устанавливали на расстоянии 1 метра от губ пациента. Для повышения достоверности данных исследование проводилось 5 раз, после чего определялось среднее значение. С целью оценки состояния основных структур ротоглотки использовалась прогностическая шкала, предложенная в 1983 г. Mallampati Sheshagiri Rao, которая классифицирует верхние дыхательные пути на 4 класса [11, 12]:

- класс I. Визуализируется мягкое небо, зев, миндалины и язычок;
- класс II. Визуализируется мягкое небо, зев и язычок;
- класс III. Визуализируется мягкое небо и основание язычка;
- класс IV. Визуализируется только твердое небо.

Всем пациентам была выполнена компьютерная томография челюстно-лицевой области с применением методики контрастирования мягкого неба перед проведением лучевой диагностики с последующей морфометрией (Патент РФ № 2 800 304 от 20.07.2023 г.) [13].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст больных составил $53,2 \pm 5,1$ года, из них большинство 235/304 (77,3 %) составили лица мужского пола, 69/304 (22,7 %) — лица женского пола. При анализе оториноларингологических жалоб 304/304 (100 %) отмечали наличие звукового феномена храпа, дневную сонливость 276/304 (90,8 %), отсутствие бодрости после ночного сна 179/304 (58,9 %), наличие остановок дыхания во сне 201/304 (66,1 %), першение в горле 186/304 (61,2 %), неприятный запах изо рта 165/304 (54,3 %), стекание слизи по задней стенке глотки 62/304 (20,4 %), заложенность носового дыхания 117/304 (38,5 %), сухость во рту 42/304 (13,8 %), кашель 72/304 (23,9 %).

Всем пациентам была выполнена трансназальная фиброларингоскопия с диагностической пробой Мюллера. Характер и степень сужения дыхательных путей на различных уровнях отражали в соответствии с классификацией NOHL, где:

- N (nasopharyngeal) — назофарингеальный уровень;
 - O (oropharyngeal) — орофарингеальный уровень;
 - H (hypopharyngeal) — гипофарингеальный уровень;
 - L (laryngeal) — ларингеальный уровень.
- Степень обструкции:
- 0 — обструкция отсутствует;
 - 1 — смыкание просвета дыхательных путей на 25 %;
 - 2 — сужение ВДП на 50 %;
 - 3 — субтотальная обструкция (≥ 75 %);
 - 4 — тотальная обструкция (100 %).

При анализе полученных данных с помощью диагностической пробы Мюллера выявлено, что у 115 (37,83 %) пациентов назо-орофарингеальный уровень сужения дыхательных путей, у 92 (30,26 %) орофарингеальный, у 19 (6,25 %) назофарингеальный, у 30 (9,87 %) назо-орофарингеальный, включая гипофарингеальный уровень, у 5 (1,64 %) пациентов наблюдалось сужение на протяжении всей глотки (рис. 1).

Первая степень обструкции выявлена у 92 (30,3 %) пациентов, вторая у 97 (31,9 %), третья у 69 (22,7 %), четвертая у 3 (0,9 %), а у 43 (14,1 %) пациентов по результатам трансназальной фиброларингоскопии с пробой Мюллера обструкция дыхательных путей не обнаружена (рис. 2).

Анализ индекса массы тела (ИМТ) выявил, что среднее значение данного показателя составило 28,79, что соответствует избыточному весу. При статистическом анализе выявлена значимая корреляция между ИМТ у пациентов с ронхопатией и громкостью храпа (корреляция Пирсона: 0,715, корреляция значима на уровне 0,01).

Проводя статистический анализ методом корреляции Пирсона, мы выявили статистически значимую высокую линейную возрастающую зависимость между ИМТ и окружностью шеи (коэффициент корреляции Пирсона 0,712). Данная корреляционная связь является статистически значимой ($p < 0,01$).

Всем пациентам было выполнено сомнологическое обследование, по результатам которого у 127/304 (41,78 %) выявлен синдром обструктивного апноэ сна (рис. 4).

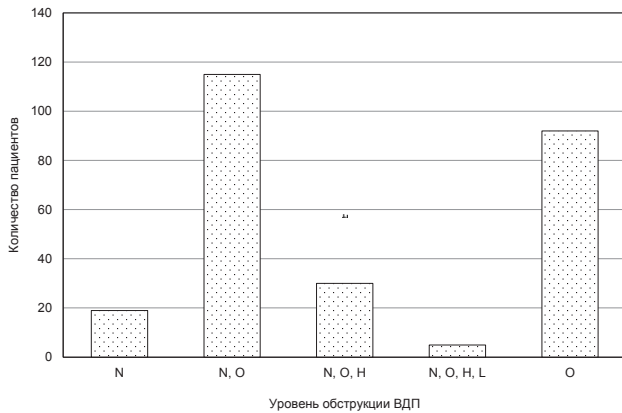


Рис. 1. Уровень обструкции верхних дыхательных путей у пациентов с ронхопатией, выявленный при трансназальной фиброларингоскопии с диагностической пробой Мюллера
Fig. 1. The level of upper respiratory tract obstruction in patients with rhonchopathy, revealed by transnasal fibrolaryngoscopy with diagnostic Mueller test

При оценке храпа в минутах определено, что средняя продолжительность за 5 часов ночного сна 169,07 мин, а средняя громкость храпа составила 64 дБ. Благодаря современной статистической программе (IBM SPSS Statistics) выявлено, что значение коэффициента корреляции Пирсона составило 0,487, что соответствует умеренной тесноте связи между продолжительностью храпа и окружностью шеи, а между громкостью храпа и окружностью шеи корреляция 0,539, что говорит о весьма заметной тесноте связи между данными показателями. Данная корреляционная связь является статистически значимой ($p < 0,01$).

По данным компьютерной томографии челюстно-лицевой области у 287/304 (94,4 %) выявлена смещенная носовая перегородка, однако клинически значимая девиация была у 43/287 (14,9 %), у 97/304 (31,9 %) признаки вазомоторного ринита, у 27/304 (8,9 %) доброкачественные образования околоносовых пазух (кисты, полипы, инородные тела), 11/304 (3,62 %) гипертрофия лимфоидной ткани носоглотки. Благодаря контрастированию перед проведением лучевой диагностики на полученных снимках выполнена морфометрия мягкого неба, где средняя длина мягкого неба составила 47,67 мм, при этом с помощью IBM SPSS Statistics выявлена корреляция между длиной мягкого неба и громкостью храпа.

Подробно изучая анамнез каждого пациента, мы выявили следующие сопутствующие заболевания (рис. 5), из-за наличия которых регулярно применяется базисная терапия по каждому конкретному заболеванию (рис. 6), что, несомненно, имеет значимое влияние на течение, выбор лечебной тактики ронхопатии, СОАС.

17 из 304 (5,6 %) пациентов при первичном обращении в нашу клинику в анамнезе ранее перенесли оперативное лечение по поводу храпа в частных клиниках, после чего нами были выявлены следующие осложнения:

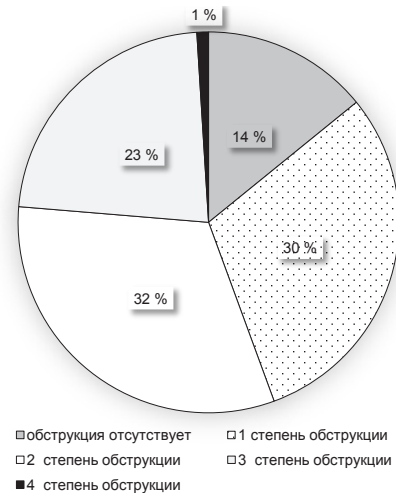


Рис. 2. Степень обструкции верхних дыхательных путей у пациентов с ронхопатией, выявленный при трансназальной фиброларингоскопии с диагностической пробой Мюллера
Fig. 2. The degree of upper respiratory tract obstruction in patients with rhonchopathy, revealed by transnasal fibrolaryngoscopy with diagnostic Mueller test

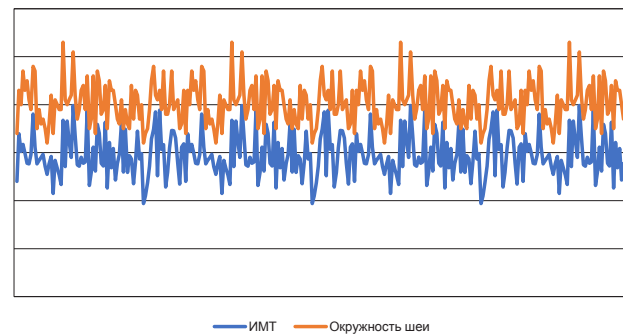


Рис. 3. Зависимость окружности шеи от ИМТ среди храпящих пациентов
Fig. 3. Dependence of neck circumference on BMI among snoring patients

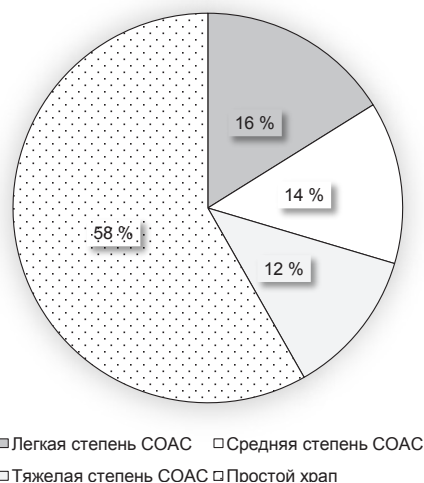


Рис. 4. Распределение степени тяжести СОАС среди пациентов с храпом
Fig. 4. Distribution of the severity of OSAS among patients with snoring

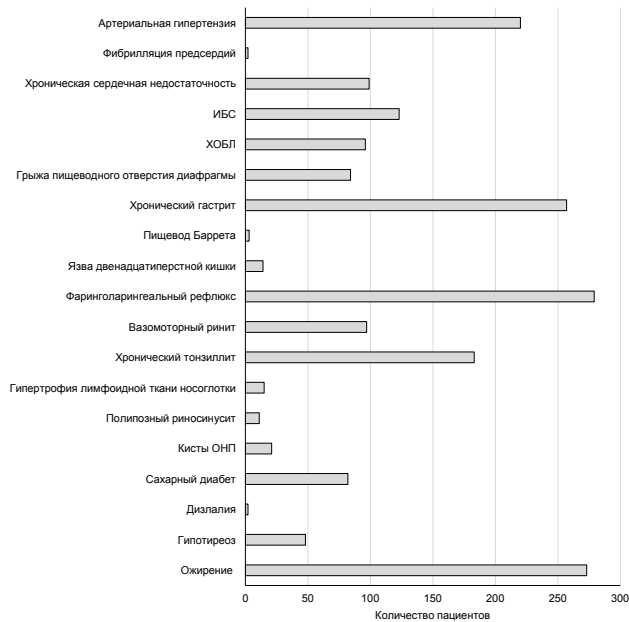


Рис. 5. Сопутствующая патология у пациентов с ронхопатией

Fig. 5. Concomitant pathology in patients with rhonchopathy

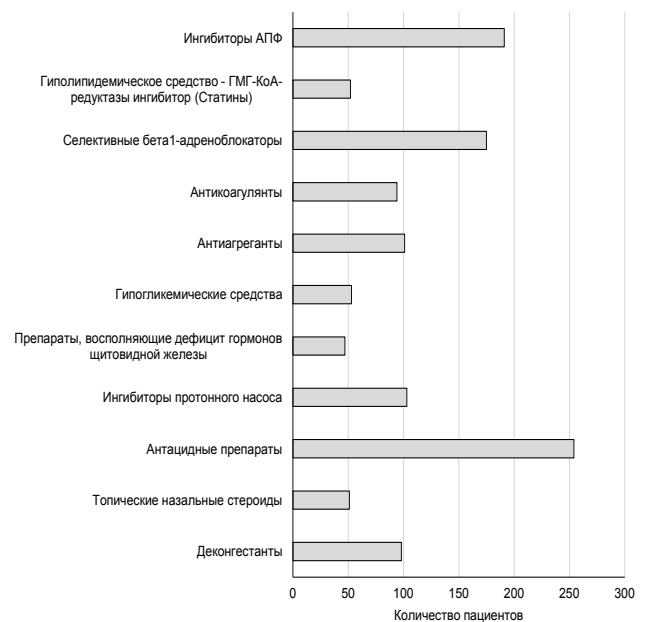
Рис. 6. Препараты, применяемые пациентами с диагнозом «ронхопатия» в виду наличия сопутствующей патологии
Fig. 6. Drugs used by patients diagnosed with "rhonchopathy" due to the presence of concomitant pathology

Таблица 2

Виды лечения ронхопатии, выполненные у пациентов в период с сентября 2021 г. по июнь 2023 г. на базе кафедры оториноларингологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова

Table 2

Types of rhonchopathy treatment performed in patients from September 2021 to June 2023 based on the Department of Otolaryngology with Clinic of the Pavlov University

	Количество пациентов	Вид терапии, выполненный в ПСПбГМУ им. И. П. Павлова	Количество пациентов
Первично оперированы по поводу храпа в другом лечебном учреждении	17	Двусторонняя лазерная тонзиллэктомия	4
		РАР терапия (терапия положительным давлением в дыхательных путях)	8
		Отказ от хирургии	2
		Отказ от РАР терапии	3
Первично оперированы по поводу храпа в ПСПбГМУ им. И. П. Павлова	287	Двусторонняя лазерная тонзиллэктомия + палато-пластика	28
		Двусторонняя лазерная тонзиллэктомия	2
		Лазерная нерезекционная увулопалатопластика	161
		Резекционная увулопалатопластика	5
		Лазерная нерезекционная увулопалатопластика + лазерная вазотомия нижних носовых раковин	22
		РАР-терапия	48
		Отказ от хирургии	21

— эффект «кругового» рубцевания тканей мягкого неба у 9 пациентов;
— декомпенсация хронического тонзиллита у 10 пациентов;
— «шумное» носовое дыхание после лазерной увулопалатопластики (ЛУПП) у 4 пациентов;
— чувство инородного тела глотки, сухость слизистой оболочки глотки у 14 пациентов;
— ухудшение сомнологических показателей у 1 пациента.

Стоит отметить, что за 2 года наблюдений в связи с декомпенсацией хронического тонзиллита (неэффективность консервативной терапии, частые обострения с последующей системной антибактериальной терапией, метатонзиллярные осложнения), 34/304 (11,18 %) пациентам была выполнена тонзиллэктомия, которая, в свою очередь, дополнена увулопалатопластикой/палатопластикой, помимо этого по показаниям пациентам были выполнены разные виды хирургических вмешательств, учиты-

вая коморбидный фон, часть пациентов продолжила лечение у врача-сомнолога (табл. 2).

Актуальность проблемы храпа подтверждена, во-первых, отсутствием «золотого стандарта» лечения данной патологии, несмотря на обширный спектр описанных в литературе вариантов терапии, во-вторых, активным поиском современных, доступных, высокоточных методов диагностики. Анализируя результаты нашей выборки, мы приходим к четкому пониманию, что каждый случай очень индивидуален и нуждается во взвешенном междисциплинарном подходе. Первичной причиной обращения пациентов в данной выборке в 100 % случаев (304/304) было наличие ночного храпа, который приносил значимый дискомфорт близкому окружению, а не наличие остановок дыхания во сне или другой патологии. Более чем $2/3$ пациентов никогда не задумывались, что храп может быть проявлением грозного заболевания или приводить к тяжелым осложнениям, все это говорит о недостаточной освещенности, и, как следствие, низком уровне понимания сути данной проблемы. Обработка полученных данных позволила выявить статистически значимую корреляционную связь между индексом массы тела и окружностью шеи среди храпящего населения, что, в свою очередь коррелирует с наличием СОАС при храпе. Полноценный перечень обследований позволил диагностировать синдром обструктивного апноэ сна у более чем 40 % пациентов. Анализируя результаты акустического анализа храпа, мы выявили статистически значимую связь между громкостью храпа и тяжестью СОАС, что должно учитываться при выборе методов дообследования и лечения. Нами были выявлены тяжелые осложнения/сопутствующая патология со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, эндокринной систем у 62 % пациентов, часть из которых ранее были прооперированы без учета этих данных, что не только не решило проблему «ночного храпа», но и значительно снизило качество жизни.

ВЫВОД

В выборе метода лечения ринхопатии, необходимо учитывать соматический статус пациента, ИМТ, наличие хронического тонзиллита и других сопутствующих заболеваний для выбора объема и метода хирургического лечения.

Благодарность

Авторы выражают благодарность сотрудникам клиники оториноларингологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И. П. Павлова за предоставленные материалы.

Acknowledgements

The authors express their gratitude to the staff of the Otorhinolaryngology Department and Surgical Department № 2 of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University for provided materials.

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. Блоцкий А. А., Плужников М. С. Феномен храпа и синдром обструктивного сонного апноэ. – СПб.: СпецЛит., 2002.
2. Сурикова Н. А., Глухова А. С. Синдром обструктивного апноэ сна: обзор литературы // CardioСоматика. – 2023. – Т. 14, № 1. – С. 67–76. DOI: 10.17816/CS321374.
3. Баймуханов А. М., Булавина И. А., Петрова Г. А. и др. Апноэ сна у пациентов с фибрилляцией предсердий // Лечебное дело. – 2022. – № 2. – С. 132–136. DOI: 10.24412/2071-5315-2022-12817.
4. Oldenburg O., Lamp B., Faber L. et al. Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure A contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients // Eur J Heart Failure. – 2007. – Vol. 9, № 3. – P. 251–257. DOI: 10.1016/j.ejheart.2006.08.003.
5. Guntá S. P., Jakulla R. S., Ubaid A. et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular diseases: sad realities and untold truths regarding care of patients in 2022 // Cardiovasc Ther. – 2022. – № 2022. – P. 6006127. DOI: 10.1155/2022/6006127.
6. McNicholas W. T. Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: overlaps in pathophysiology, systemic inflammation, and cardiovascular disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 180. – P. 692–700.
7. Князьков В. Б., Праздников Э. Н., Дайхес Н. А. Анатомо-физиологическое обоснование техники лазерной скульптурной вулопалатопластики при ринхопатии и синдроме обструктивного апноэ сна // Лазерная медицина. – 2023. – Т. 27, № 1. – С. 39–45. DOI: 10.37895/2071-8004-2023-27-1-39-45.
8. Akashiba T., Inoue Y., Uchimura N. et al. Sleep apnea syndrome (SAS) clinical practice guidelines 2020 // Respir Investig. – 2022. – Vol. 60, № 1. – P. 3–32. DOI: 10.1016/j.resinv.2021.08.010.
9. Харац В. Е. Проблема ассоциации обструктивного апноэ сна и фибрилляции предсердий в условиях кардиологической практики // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2022. – Т. 37, № 3. – С. 41–48. DOI: 10.29001/2073-8552-2022-37-3-41-48.
10. Бузунов Р. В., Пальман А. Д., Мельников А. Ю. и др. Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна у взрослых. Рекомендации Российского общества сомнологов // Эффективная фармакотерапия. Неврология. Спецвыпуск «Сон и его расстройства». – 2018. – № 35. – С. 34–45.

11. Лютов В. Д., Харламов И. В., Подобедов К. В. и др. Прогностическое соответствие шкал Mallampati и Cormack & Lehane и их значение при интубации трахеи при эндотрахеальном наркозе // *Московская медицина*. – 2019. – № 6(34). – С. 65. – EDN IMZBZG.

12. Колядич Ж. В., Тишкевич Е. С., Головачева О. И., Буценко Т. Н. Анатомические особенности орофарингеальной области как предрасполагающий фактор синдрома обструктивного апноэ во сне // *Оториноларингология. Восточная Европа*. – 2014. – Т. 4. – С. 8–12.

13. Фаизова А. Р., Рябова М. А., Зубарева А. А., Карпищенко С. А. Патент РФ № 2 800 304 от 20.07.2023 «Методика контрастирования мягкого неба перед проведением лучевой диагностики с последующей морфометрией».

14. Рябова М. А., Фаизова Ф. Р. Возможность заподозрить соас средней и тяжелой степени у пациентов с ринохпатией в практике врача-оториноларинголога // *Folia otorhinolaryngologiae et pathologiae respiratoriae*. – 2022. – Т. 28. – № 1. – С. 48–55.

15. Карпищенко С. А., Александров А. Н., Сопко О. Н. Феномен храпа и расстройства дыхания во сне у пациентов ринологической патологией // *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. – 2011. – Т. 17. – № 3. – С. 18–27.

REFERENCES

1. Blotsky A. A., Pluzhnikov M. S. Phenomenon of snoring and obstructive sleep apnea syndrome. SPb., SpetsLit, 2002. (In Russ.).

2. Surikova N. A., Glukhova A. S. Obstructive sleep apnea syndrome: a review of the literature // *CardioSomatika*. 2023;14(1):67–76. (In Russ.). DOI: 10.17816/CS321374.

3. Baimukanov A. M., Bulavina I. A., Petrova G. A. et al. Sleep apnea in patients with atrial fibrillation // *Medicine*. 2022;(2):132–136. (In Russ.). DOI: 10.24412/2071-5315-2022-12817.

4. Oldenburg O., Lamp B., Faber L. et al. Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure A contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients // *Eur J Heart Failure*. 2007;9(3):251–257. DOI: 10.1016/j.ejheart.2006.08.003.

5. Gunta S. P., Jakulla R. S., Ubaid A. et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular diseases: sad realities and untold truths regarding care of patients in 2022 // *Cardiovasc Ther*. 2022;(2022):6006127. DOI: 10.1155/2022/6006127.

6. McNicholas W. T. Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: overlaps in pathophysiology, systemic inflammation, and cardiovascular disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2009;180:692–700.

7. Knyazkov V. B., Prazdnikov E. N., Daiches N. A. Anatomico-physiologic substantiation of the technique of laser sculptural uvulopalatoplasty in rhonchopathy and obstructive sleep apnea syndrome // *Laser Medicine*. 2023;27(1):39–45. (In Russ.). DOI: 10.37895/2071-8004-2023-27-1-39-45.

8. Akashiba T., Inoue Y., Uchimura N. et al. Sleep apnea syndrome (SAS) clinical practice guidelines 2020 // *Respir Investig*. 2022;60(1):3–32. DOI: 10.1016/j.resinv.2021.08.010.

9. Kharats V. E. The problem of the association of obstructive sleep apnea and atrial fibrillation in cardiology practice // *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;37(3):41–48. (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2022-37-3-41-48.

10. Buzunov R. V., Palman A. D., Melnikov A. Yu et al. Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea syndrome in adults. Recommendations of the Russian Society of Somnologists // *Effective pharmacotherapy. Neurology. Special issue "Sleep and its disorders"*. 2018;(35):34–45. (In Russ.).

11. Lyutov V. D., Kharlamov I. V., Podobedov K. V. et al. Prognostic concordance of Mallampati and Cormack & Lehane scales and their value in tracheal intubation during endotracheal anesthesia // *Moscow Medicine*. 2019;(6(34)):65–65. (In Russ.).

12. Kolyadich J. V., Tishkevich E. S., Golovacheva O. I., Butsenko T. N. Anatomical features of oropharyngeal region as a predisposing factor of obstructive sleep apnea syndrome // *Otorhinolaryngology. Eastern Europe*. 2014;(4):8–12. (In Russ.).

13. Faizova A. R., Ryabova M. A., Zubareva A. A., Karpishchenko S. A. Patent of the Russian Federation № 2 800 304 from 20.07.2023 "Method of contrasting the soft palate before radiologic diagnostics with subsequent morphometry". (In Russ.).

14. Ryabova M. A., Faizova F. R. Possibility to suspect soas of medium and severe degree in patients with rhonchopathy in the practice of an otorhinolaryngologist // *Folia otorhinolaryngologiae et pathologiae respiratoriae*. 2022;28(1):48–55. (In Russ.).

15. Karpishchenko S. A., Aleksandrov A. N., Sopko O. N. Phenomenon of snoring and sleep breathing disorders in patients with rhinologic pathology // *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2011;17(3):18–27. (In Russ.).

Информация об авторах

Рябова Марина Андреевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры отоларингологии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6714-9454; **Карпищенко Сергей Анатольевич**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой оториноларингологии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-1124-1937; **Улупов Михаил Юрьевич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры оториноларингологии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8460-9889; **Фаизова Алина Рафхатовна**, аспирант кафедры оториноларингологии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5463-7830; **Зинченко Арина Вадимовна**, зав. отделением респираторной терапии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5087-0192.

Information about authors

Ryabova Marina A., Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Otolaryngology with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6714-9454; **Karpishchenko Sergey A.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology with the Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-1124-1937; **Ulyupov Mikhail Yu.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology with the Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8460-9889; **Faizova Alina R.**, Postgraduate Student of the Department of Otorhinolaryngology with the Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-5463-7830; **Zinchenko Arina V.**, Head of the Department of Respiratory Therapy, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-5087-0192.



© 2023 Коллектив авторов, 2023

УДК 578.834.1-036.865

DOI: 10.24884/1607-4181-2022-30-4-65-70

В. А. Белаш, Е. Б. Биличенко*, Ю. А. Ламден

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

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ОТСРОЧЕННОЙ ИНВАЛИДИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ COVID-19

Поступила в редакцию 19.12.2023 г.; принята к печати 25.12.2023 г.

Резюме

Введение. Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 внесла значительные изменения во все сферы жизни современного человека. Понимание инвалидизации у больных после COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019) позволяет оценить потребность в физической реабилитации.

Цель — определить связь между постковидным синдромом и развитием отсроченной инвалидизации у больных, перенесших COVID-19, в рамках оценки потребности в реабилитации.

Методы и материалы. Методом стандартизированного телефонного интервью (14) через 3 и 12 месяцев после заболевания выполнено анкетирование 855 пациентов с оценкой уровня потребности в реабилитации на момент до COVID-19 (анамнестически), а также через 3 и 12 месяцев после заболевания по шкале реабилитационной маршрутизации (ШРМ), мобильности по шкале Rivermid и сравнение результатов с клиническими данными протекания COVID-19.

Результаты. Выявлена отсроченная инвалидизация у больных, перенесших COVID-19. Показана необходимость активного обследования и проведения восстановительных мероприятий у пациентов, не нуждающихся в собственно реабилитации (ШРМ 1 балл).

Заключение. Постковидный синдром может являться предиктором развития отсроченной инвалидизации у пациентов, перенесших COVID-19. Использование ШРМ у пациентов после COVID-19 — надежный метод, необходимый в процессе определения дальнейшей маршрутизации после перенесенного заболевания.

Ключевые слова: COVID-19, инвалидизация, постковидный синдром, шкала реабилитационной маршрутизации, реабилитация

Для цитирования: Белаш В. А., Биличенко Е. Б., Ламден Ю. А. Актуальные вопросы отсроченной инвалидизации пациентов после COVID-19. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2023; 30(4):65–70. DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-4-65-70.

* **Автор для связи:** Елена Борисовна Биличенко, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: bilichenkoelena7@gmail.com.

Vasilii A. Belash, Elena B. Bilichenko*, Iuliia A. Lamden

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

CURRENT ISSUES OF DELAYED DISABILITY OF PATIENTS AFTER COVID-19

Received 19.12.2023; accepted 25.12.2023

Summary

Introduction. The pandemic of the new coronavirus infection COVID-19 has made significant changes in all spheres of modern human life. Understanding disability in patients post COVID-19 (CoronaVirus Disease - 19) allows to assess the need for physical rehabilitation.

The objective was to determine the relationship between post-COVID syndrome and the development of delayed disability in patients who have been exposed to the COVID-19 as part of the assessment of the need for rehabilitation.

Methods and materials. Using the method of standardized phone interview (14) three and twelve months post COVID-19, 855 patients were surveyed with an assessment of the level of rehabilitation needs at the time before COVID-19 (anamnestical-ly), as well as three and twelve months after the disease, on the rehabilitation routing scale (RRS), mobility on the Rivermead scale and comparison of results with clinical data on the course of COVID-19.

Results. Delayed disability was revealed in patients post COVID-19. The necessity of active examination and rehabilitation measures in patients who do not need proper rehabilitation is shown (RRS — 1).

Conclusion. Post-COVID syndrome may be a predictor of the development of delayed disability in patients post COVID-19. The use of RRS in patients post COVID-19 is a reliable method necessary in the process of determining further routing after the disease.

Keywords: COVID-19, disability, post-COVID syndrome, rehabilitation routing scale, rehabilitation

For citation: Belash V. A., Bilichenko E. B., Lamden Iu. A. Current issues of delayed disability of patients after COVID-19. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2023;30(4):65–70. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-4-65-70.

* **Corresponding author:** Elena B. Belichenko, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: bilichenkoelena7@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Последние 3 года в России и мире прошли в беспрецедентных социальных ограничениях в связи с пандемией COVID-19. По состоянию на 03.05.2023 г. ВОЗ сообщила о 765 222 932 подтвержденных случаях в мире, 6 921 614 человек умерших [1]. Наличие сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, ожирение, ишемическая болезнь сердца, увеличивает показатель летальности и является фактором риска тяжелого течения [2]. Смертельные исходы чаще регистрировались у пациентов старшего возраста и лиц мужского пола [2]. SARS-CoV-2 — РНК-коронавирус, у которого есть несколько подвариантов, они и могут быть причинами следующих волн COVID-19 [11]. Новые штаммы могут быть более заразными, с более тяжелым течением и высокой летальностью.

После завершения острой фазы COVID-19 у ряда больных развивается «хронический ковид», «долгосрочный COVID-19», «лонг-ковид» или «постковидный синдром» — состояние, которое характеризуется сохранением тех или иных симптомов через 3 месяца с момента начала заболевания, продолжается не менее 2 месяцев и не может быть объяснено альтернативными диагнозами [3, 6]. Важно, что долгосрочный COVID-19 характеризуется общей слабостью, быстрой утомляемостью, головными болями, одышкой и т. д. [3, 5, 6], которые не позволяют в полном объеме вернуться к повседневной жизни. Выделяют несколько основных механизмов, лежащих в основе развития постковидного синдрома: иммунная дисрегуляция, синдром системного воспалительного ответа, нарушение гемостаза, васкулопатия. К предрасполагающим факторам развития постковидного синдрома относят женский пол, пожилой возраст, курение, сопутствующую патологию, отсутствие вакцинации, тяжелое течение COVID-19 [6]. Данные проведенных исследований и нескольких метаанализов показали, что вакцинопрофилактика позволяет снизить риск развития постковидного синдрома, уменьшить количество и длительность постковидных симптомов [7–10].

Для оценки функционального статуса после COVID-19 весной 2020 г. F. A. Klok et al. предложили

шкалу функционального статуса после COVID-19 (PCFS) [11]. Это инструмент для оценки влияния симптомов перенесенной НКИ на функциональное состояние пациентов, связанное с неполным и замедленным восстановлением после болезни. Применение такой простой воспроизводимой шкалы позволит обоснованно применять медицинские ресурсы, в том числе реабилитационные. В отечественной практике основным инструментом оценки степени инвалидизации и выбора необходимого этапа реабилитации является шкала реабилитационной маршрутизации (ШРМ) в соответствии с приказом Минздрава РФ от 31.07.2020 г. № 788н.

Таким образом, в условиях продолжающейся эволюции вируса SARS-CoV-2, появления новых штаммов и новых волн эпидемии необходимы оценка частоты и степени инвалидизации пациентов, перенесших COVID-19, факторов, ее определяющих, а также понимание потребности в реабилитации данных пациентов.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

В исследование были включены 855 пациентов, случайным образом отобранных из числа пролеченных в ПСПбГМУ им. И. П. Павлова в «I волну» (1565) в мае-августе 2020 г. Выборку составили 374 (43,7 %) мужчины и 481 (56,3 %) женщины в возрасте от 18 до 99 лет (58; 47–66), которые перенесли COVID-19 в среднетяжелой, тяжелой и крайне тяжелой форме.

Методом стандартизированного телефонного интервью [13] через 3 и 12 месяцев после заболевания выполнено анкетирование пациентов с оценкой уровня потребности в реабилитации на момент до COVID-19 (анамнестически), а также через 3 и 12 месяцев после заболевания по ШРМ (ШРМ₀, ШРМ₃ и ШРМ₁₂ соответственно) и мобильности по шкале Rivermid. Для телефонных бесед подготовлены 10 волонтеров по методике Д. Рогозина и соавторов [13].

Каждый пациент имел номер телефона исследователя и возможность в любой день обратиться за медицинской помощью в случае необходимости.

Статистическая обработка результатов производилась в программной среде IBM SPSS 22. Для

Таблица 1

Распределение пациентов в зависимости от значений ШРМ перед COVID-19 и через 3 месяца после COVID-19

Table 1

Distribution of patients depending on the values of the RRS before COVID-19 and 3 months after COVID-19

		ШРМ ₃						Итого
		0	1	2	3	4	5	
ШРМ ₀	0	159	111	10	1	0	1	282 (65 %)
	1	1	57	10	1	0	0	69 (16 %)
	2	3	13	52	2	0	0	70 (16 %)
	3	0	0	0	8	0	0	8 (2 %)
	4	0	0	0	0	2	0	2 (0,5 %)
	5	0	0	0	1	0	1	2 (0,5 %)
	Итого	163 (38 %)	181 (42 %)	72 (16 %)	13 (3 %)	2 (0,5 %)	2 (0,5 %)	433 (100 %)
		80 %	19 %	1 %				
		Не нуждается в реабилитации		Реабилитация в амбулаторных условиях		Реабилитация в условиях стационара		

проверки различий между связанными выборками количественных признаков использовался критерий Вилкоксона. Учитывая ненормальный характер распределения изучаемых величин, для корреляционного анализа применялся коэффициент Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Потребность в реабилитации через 3 месяца после COVID-19. Оценка пациентов по ШРМ до заболевания и через 3 месяца после него показала, что соотношение пациентов, которым требуется стационарная и амбулаторная медицинская реабилитация, почти не изменилось: 1 % и 18 % до COVID-19 против 1 % и 19 % после COVID-19 соответственно.

Пациенты, которым требовалась реабилитация в стационарных условиях через 3 месяца после заболевания, составили 1 % опрошенных. Ретроспективный анализ показал, что только в одном случае (0,25 %) грубые ограничения жизнедеятельности развились без преморбидного фона. Остальные пациенты из этой группы уже имели выраженные ограничения жизнедеятельности к началу болезни. Это позволило предположить, что преобладавшие в «I волну» штаммы SARS-CoV-2 не вызывают глубоко инвалидизирующий инфекционный процесс.

Амбулаторная реабилитация (ШРМ₃ 2–3) была показана в 85 (19 %) случаях. При этом у четверти из них (22 случая) — за счет вновь приобретенной инвалидности, что также указывало на отсутствие специфического инвалидизирующего потенциала у COVID-19, а также — на необходимость организации достаточного количества амбулаторных отделений медицинской реабилитации.

Не нуждались в реабилитации 344 (80 %) пациента. Однако более чем у половины из них отмечалось сохранение тех или иных симптомов через

3 месяца после начала заболевания (ШРМ₃ 1 балл), что соответствует определению постковидного синдрома.

Доля этих пациентов, не имеющих ограничений жизнедеятельности, но с сохраняющимися симптомами, увеличилась с 16 до 42 %, обозначив самую многочисленную группу постковидных пациентов. Этим пациентам не показано реабилитационное лечение. Необходимо отметить, что при выписке из стационара практически все пациенты отмечали те или иные симптомы: преимущественно астению, кашель, одышку, которые у 38 % пациентов купировались самостоятельно в течение 3 месяца после острой фазы COVID-19.

В целом отмечалась прямая корреляция степени инвалидизации через 3 месяца после заболевания с преморбидным фоном: степенью инвалидизации по ШРМ ($r = 0,682$, $p < 0,001$), ограничением мобильности по шкале Rivermid ($r = 0,315$, $p < 0,001$). Кроме того, отмечена прямая корреляция постковидного значения ШРМ₃ с длительностью госпитализации ($r = 0,103$, $p = 0,032$), что также может характеризовать тяжесть протекания заболевания как предиктор развития постковидного синдрома. Не обнаружено связей факта и степени инвалидизации с ожирением или избыточной массой тела.

Через 1 год после COVID-19 сохранялось минимальное число пациентов, требовавших стационарной реабилитации (1 %), что в очередной раз указывает на то, что COVID-19 не является тяжело инвалидизирующей инфекцией, а изменения в легких обратимы. Практически все пациенты, нуждавшиеся в реабилитации, были оценены на 2 и 3 балла по ШРМ₁₂, т. е. требовали реабилитации в амбулаторных условиях. Обращало на себя внимание стремительное нарастание пропорции требовавших амбулаторной реабилитации пациентов с 18 до 27 % с 3-го по 12-й месяцы после COVID-19. Учитывая принадлежность COVID-19

Таблица 2

Распределение пациентов в зависимости от значений ШРМ через 1 год после COVID-19

Table 2

Distribution of patients depending on the values of the RRS 1 year after COVID-19

Балл	Описание	Маршрутизация	ШРМ ₀	ШРМ ₃		ШРМ ₁₂
			n	n	%	%
0	Нет симптомов	Не нуждается в реабилитации	282	163	81	72
1	Отсутствие значимых нарушений жизнедеятельности, несмотря на имеющиеся симптомы заболевания		69	181		
2	Легкое ограничение жизнедеятельности	Дневной стационар амбулаторно	70	72	18	27
3	Ограничение жизнедеятельности, умеренное по своей выраженности		8	13		
4	Выраженное ограничение жизнедеятельности	Круглосуточный стационар	2	2	1	1
5	Грубое нарушение процессов жизнедеятельности		2	2		

к острым инфекционным процессам, ожидалось снижение пропорции данной группы. Более того, это невозможно объяснить естественным неспецифическим увеличением степени инвалидизации за счет старения в виду не старческого возраста пациентов и короткого срока наблюдения. Наблюдаемое нами явление можно назвать отсроченной инвалидизацией. Вероятно, оно имеет специфический постковидный характер. Возможным путем для развития постковидной инвалидизации может выступать самая многочисленная группа (181 пациент) — с 1 баллом по ШРМ₃, соответствующая определению постковидного синдрома.

Значение ШРМ₁₂ ожидаемо коррелировало с преморбидным уровнем ограничения жизнедеятельности по ШРМ₀ ($r=0,454$, $p<0,001$), а также постковидными ограничением жизнедеятельности по ШРМ₃ ($r=0,558$, $p<0,001$) и ограничением мобильности по Rivermid₃ ($r=0,530$, $p<0,001$). Также выявлены прямая корреляция ШРМ₁₂ с уровнем С-реактивного белка ($r=0,343$, $p=0,010$), и обратная — с уровнем лимфоцитов периферической крови ($r=-0,275$, $p=0,041$) во время заболевания, что может указывать на связь степени инвалидизации с активностью инфекционного процесса и требует дальнейшего изучения. Как и через 3 месяца после COVID-19, не обнаружено связей факта и степени инвалидизации с ожирением или избыточной массой тела.

В настоящее время вероятность стать инвалидом в Российской Федерации достигает максимума к 60-летнему возрасту и составляет 3–4 % (12). Она существенно меньше наблюдаемой инвалидизации у лиц, перенесших COVID-19, между 3 и 12 месяцами после завершения острой фазы заболевания. Это указывает на то, что явление отсроченной инвалидизации после COVID-19 может быть специфическим исходом постковидного синдрома, требующим изучения и разработки системы профилактики и лечения.

Отсутствие снижения инвалидизации в течение года после COVID-19 указывает также на то, что реабилитация у данных пациентов не проводилась или была неэффективна. Решение данной проблемы возможно при соблюдении качественной маршрутизации пациентов, наличии достаточного количества отделений 3-го (амбулаторного) этапа реабилитации, укомплектованных мультидисциплинарных реабилитационных команд (МДРК), обоснованной медикаментозной терапии (14), протоколов лечения, основанных на принципах доказательной медицины (15), и внедрении в практику телемедицинских технологий. Телереабилитация при соблюдении ряда условий не менее эффективна, чем очная реабилитация, и позволяет решить важные задачи. В частности: обеспечить доступность и высокую приверженность к лечению, разграничить потоки пациентов (16).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлена отсроченная инвалидизация у пациентов, перенесших COVID-19, предиктором развития которой может являться постковидный синдром. Оценка пациентов по ШРМ через 3 месяца после COVID-19 — это общедоступный и надежный метод, который позволяет врачу любой специализации определить направление маршрутизации пациента как на стационарный (ШРМ 4–5 баллов) или амбулаторный (ШРМ 2–3 балла) этапы реабилитации, так и на обследование и лечение по поводу постковидного синдрома (ШРМ>0 баллов).

Ограничения. Методика исследования (телефонное стандартизированное интервью с оценкой пациентов по ШРМ и шкале мобильности Rivermid), позволяя составить общее представление о распределении постковидных пациентов в зависимости от степени инвалидизации через 3 и 12 месяцев после НКИ, не дает возможности детализировать причины и формы инвалидизации, что необходимо для планирования реабилитационных мероприятий.

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. Всемирная организация здравоохранения. Ситуация с COVID-19 в Европейском регионе ВОЗ по состоянию на 03.05.2023, 10:00 (CET). URL: <https://who.maps.arcgis.com/apps/dashboards/a19d5d1f86ee4d99b013eed5f637232d> (дата обращения: 19.12.23).

2. Временные методические рекомендации «Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 3 (01.11.2022)» (утв. Минздравом России). URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/202/original/BKP_MP_COVID_19_версия_07112022_без_правок.pdf?1669800267 (дата обращения: 19.12.23).

3. Гриневиц В. Б., Лазебник Л. Б., Кравчук Ю. А. и др. Поражения органов пищеварения при постковидном синдроме. Клинические рекомендации // ЭиКГ. – 2022. – Т. 12, № 208. – С. 4–68.

4. Особенности течения Long-Covid инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия : Методические рекомендации / под. ред. А. И. Мартынова и др. URL: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/2022/rnmot/МЕТОДИЧЕСКИЕ%20РЕКОМЕНДАЦИИ.pdf> (дата обращения: 01.01.24).

5. Sudre C. H., Murray B., Varsavsky Th. et al. Attributes and predictors of Long-COVID: analysis of COVID cases and their symptoms collected by the Covid Symptoms // Nat Med. – 2021. – Vol. 27, № 4. – P. 626–631. DOI: 10.1101/2020.10.19.20214494.

6. Lippi G., Sanchis-Gomar F., Henry B. M. COVID-19 and its long-term sequelae: what do we know in 2023? // Pol Arch Intern Med. – 2023. – Vol. 133, № 4. – P. 16402. DOI: 10.20452/pamw.16402.

7. Graña C., Ghosn L., Evrenoglou T. et al. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines // Cochrane Database Syst Rev. – 2022. – Vol. 12. – P. CD015477.

8. Notarte K. I., Catahay J. A., Velasco J. V. et al. Impact of COVID-19 vaccination on the risk of developing long-COVID and on existing long-COVID symptoms: a systematic review // EClinicalMedicine. – 2022. – Vol. 53. – P. 101624.

9. Robertson M. M., Qasmieh S. A., Kulkarni S. G. et al. The epidemiology of long COVID in US adults // Clin Infect Dis. – 2023. – Vol. 76, № 9. – P. 1636–1645.

10. Azzolini E., Levi R., Sarti R. et al. Association between BNT162b2 vaccination and long COVID after infections not requiring hospitalization in health care workers // JAMA. – 2022. – Vol. 328. – P. 676–678.

11. Klok F. A., Boon G. J. A. M., Barco S. et al. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19 // Eur Respir J. – 2020. – Vol. 56, № 1. – P. 2001494. DOI: 10.1183/13993003.01494-2020.

12. Кучмаева О. В., Калмыкова Н. В., Колотуша А. В. Оценка риска стать инвалидом в России: опыт моделирования по данным лонгитюдного выборочного исследования // Демографическое обозрение. – 2020. – Т. 7, № 4. – С. 108–148.

13. Рогозин Д. М., Ипатов А. А., Галиева Н. И. Стандартизированное (телефонное) интервью. – М.: Пункт, 2018. – 416 с.

14. Мальцева М. Н., Шмонин А. А. Реабилитация пациента с постковидным синдромом: клинический случай // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2023. – Т. 5, № 2. – С. 167–174. DOI: 10.36425/rehab123530.

15. Ковлен Д. В., Абушева Г. Р., Хозяинова С. С. и др. Реабилитация пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, на втором и третьем этапах // Известия Российской Военно-медицинской академии. – 2022. – Т. 41, № 3. – С. 243–249. DOI: 10.17816/tmmar109250.

16. Пинчук Е. А., Белкин А. А., Захаров Я. Ю. и др. Сравнительное исследование эффективности реабилитации в дневном стационаре и телереабилитации 180 пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2023. – Т. 5, № 1. – С. 5–16. DOI: 10.36425/rehab159376.

REFERENCES

1. World Health Organization. Situation of COVID-19 in the WHO European Region as of 03.05.2023, 10:00 (CET). URL: <https://who.maps.arcgis.com/apps/dashboards/a19d5d1f86ee4d99b013eed5f637232d> (accessed: 19.12.23).

2. Interim guidelines “Medical rehabilitation in emerging coronavirus infection (COVID-19). Version 3 (01.11.2022)” (approved by the Ministry of Health of Russia). URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/202/original/BKP_MP_COVID_19_версия_07112022_без_правок.pdf?1669800267 (accessed: 19.12.23).

3. Grinevich V. B., Lazebnik L. B., Kravchuk Y. A. et al. Lesions of the digestive organs in postcovid syndrome. Clinical recommendations // EiCG. 2022;12(208):4–68.

4. Peculiarities of the course of Long-Covid infection. Therapeutic and rehabilitation measures : Methodical recommendations / eds by A. I. Martynov et al. URL: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/2022/rnmot/МЕТОДИЧЕСКИЕ%20РЕКОМЕНДАЦИИ.pdf> (accessed: 01.01.24).

5. Sudre C. H., Murray B., Varsavsky Th. et al. Attributes and predictors of Long-COVID: analysis of COVID cases and their symptoms collected by the Covid Symptoms // Nat Med. 2021;27(4):626–631. DOI: 10.1101/2020.10.19.20214494.

6. Lippi G., Sanchis-Gomar F., Henry B. M. COVID-19 and its long-term sequelae: what do we know in 2023? // Pol Arch Intern Med. 2023;133(4):16402. DOI: 10.20452/pamw.16402.

7. Graña C., Ghosn L., Evrenoglou T. et al. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines // Cochrane Database Syst Rev. 2022;12:CD015477.

8. Notarte K. I., Catahay J. A., Velasco J. V. et al. Impact of COVID-19 vaccination on the risk of developing long-COVID and on existing long-COVID symptoms: a systematic review // EClinicalMedicine. 2022;53:101624.

9. Robertson M. M., Qasmieh S. A., Kulkarni S. G. et al. The epidemiology of long COVID in US adults // Clin Infect Dis. 2023;76(9):1636–1645.

10. Azzolini E., Levi R., Sarti R. et al. Association between BNT162b2 vaccination and long COVID after infections not requiring hospitalization in health care workers // JAMA. 2022;328:676–678.
11. Klok F. A., Boon G. J. A. M., Barco S. et al. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19 // Eur Respir J. 2020;56(1):2001494. DOI: 10.1183/13993003.01494-2020.
12. Kuchmaeva O. V., Kalmykova N. V., Kolotusha A. V. Assessment of the risk of becoming disabled in Russia: modeling experience based on the data of a longitudinal sample study // Demographic Review. 2020;7(4):108–148.
13. Rogozin D. M., Ipatova A. A., Galieva N. I. Standardized (telephone) interview. Moscow, Point, 2018:416.
14. Maltseva M. N., Shmonin A. A. Rehabilitation of a patient with postcovidic syndrome: a clinical case // Physical and Rehabilitation Medicine, Medical Rehabilitation. 2023;5(2):167–174. DOI: 10.36425/rehab123530.
15. Kovlen D. V., Abuseva G. R., Hozyainova S. S. et al. Rehabilitation of patients who suffered a new coronavirus infection COVID-19, on the second and third stages // Izvestiya of the Russian Military Medical Academy. 2022;41(3):243–249. DOI: DOI: 10.17816/rmmar109250.
16. Pinchuk E. A., Belkin A. A., Zakharov Y. A. et al. Comparative study of the effectiveness of rehabilitation in a day hospital and telerehabilitation 180 patients with a new coronavirus infection (COVID-19) // Physical and Rehabilitation Medicine, Medical Rehabilitation. 2023;5(1):5–16. DOI: 10.36425/rehab159376.

Информация об авторах

Белаш Василий Алексеевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М. В. Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7979-6811; **Биличенко Елена Борисовна**, ассистент кафедры медицинской реабилитации и адаптивной физической культуры, врач ЛФК центра лечения сочетанной травмы, врач ЛФК отделения физических методов лечения и реабилитации клиники НКИЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0008-5083-4595; **Ламден Юлия Адольфовна**, кандидат медицинских наук, врач ЛФК отделения физических методов лечения и реабилитации научно-клинического исследовательского центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0001-1736-0534.

Information about authors

Belash Vasilii A., Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Hospital Therapy with the Course of Allergology and Immunology named after Academician M. V. Chernorutsky with the Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7979-6811; **Bilichenko Elena B.**, Assistant of the Department of Medical Rehabilitation and Adaptive Physical Culture, Doctor of Physical Therapy of the Center for the Treatment of Combined Trauma, Doctor of Physical Therapy of the Department of Physical Methods of Treatment and Rehabilitation of the Clinic of the Scientific and Clinical Research Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0008-5083-4595; **Lamden Iuliia A.**, Cand. of Sci. (Med.), Doctor of Physical Therapy of the Department of Physical Methods of Treatment and Rehabilitation of the Scientific and Clinical Research Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0001-1736-0534.

© Коллектив авторов, 2023
УДК 616.411-089.87 : 613.72 : 613.6
DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-4-71-78

Н. С. Цецема, Ю. К. Успенская, С. В. Матвеев*

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

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЕ МЕДИЦИНСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ЮНЫХ СПОРТСМЕНОВ ПОСЛЕ СПЛЕНЭКТОМИИ

Поступила в редакцию 21.08.2023 г.; принята к печати 25.12.2023 г.

Резюме

Введение. Определена актуальность проблемы — увеличение числа пациентов, перенесших спленэктомию, при отсутствии в настоящее время разработанных методических (клинических) рекомендаций по вопросам допуска к тренировочным и соревновательным мероприятиям.

Цель — разработка критериев допуска к тренировочным и соревновательным мероприятиям, определение кратности и объема медицинских осмотров для данной категории лиц.

Методы и материалы. Проведен анализ источников отечественных и зарубежных авторов по ведению пациентов после спленэктомии. Выполнен сбор подробного анамнеза жизни, заболевания, спортивного анамнеза, сведений об отягощенной наследственности по развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, органов кроветворения, анализ выписного эпикриза стационарного лечения, оценка данных лабораторных и инструментальных исследований (в частности, ультразвукового исследования органов брюшной полости), ЭКГ с физической нагрузкой, пробы с физической нагрузкой (Мартине — Кушелевского) у двух спортсменов, перенесших спленэктомию вследствие различных причин (тупая травма живота, разрыв селезенки у спортсмена А. Н., 14 лет, микросфероцитарная гемолитическая анемия Минковского — Шоффара, осложненная сепсисом, у спортсмена Н. В., 12 лет). Оценены функциональные показатели тренированности с учетом этапа спортивной подготовки, результаты врачебно-педагогических наблюдений в ходе тренировочного процесса до и после оперативного вмешательства.

Результаты. В клиническом анализе крови спортсмена А. Н. выявлен незначительный лейкоцитоз (лейкоциты — $10,94 \cdot 10^9/\text{л}$), тромбоцитоз (тромбоциты — $669 \cdot 10^9/\text{л}$), без наличия изменений в эритроэне, эритроциты — $5,46 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 136 г/л, гематокрит — 42,3 %, нейтрофилы — $4,53 \cdot 10^9/\text{л}$, лимфоциты — $5,33 \cdot 10^9/\text{л}$. Лейкоцитарная формула по микроскопии без значимых патологических сдвигов. Подтвержден диагноз: «Реактивный тромбоцитоз. Состояние после спленэктомии». По результатам УМО абсолютных противопоказаний к тренировочным и соревновательным мероприятиям по футболу не выявлено. Спортсменом получено медицинское заключение о допуске к тренировкам и соревнованиям. В клиническом анализе крови спортсмена Н. В. при обследовании выявлено: эритроциты — $5,44 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 163 г/л, гематокрит — 44,4 %, лейкоциты — $12,2 \cdot 10^9/\text{л}$, нейтрофилы — $3,8 \cdot 10^9/\text{л}$, лимфоциты — $6,4 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоциты $515 \cdot 10^9/\text{л}$. Он взят на диспансерный учет врача-гематолога с диагнозом: «Наследственный сфероцитоз, компенсация гемолиза. Состояние после спленэктомии». В связи с отсутствием абсолютных противопоказаний к тренировочным и соревновательным мероприятиям по футболу спортсмену выдано медицинское заключение о допуске к тренировкам и соревнованиям.

Выводы. Наличие спленэктомии в анамнезе не является абсолютным противопоказанием для занятий спортом. Ведение спортсмена после спленэктомии требует индивидуального подхода с учетом возраста, вида спорта и этапа спортивной подготовки, наличия хронических заболеваний и/или изменений в физикальных, инструментальных и лабораторных исследованиях.

Ключевые слова: спортивная медицина, спортсмены, дети, спленэктомия, медицинский осмотр

Для цитирования: Цецема Н. С., Успенская Ю. К., Матвеев С. В. Особенности медицинского сопровождения юных спортсменов после спленэктомии. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2023; 30(4):71 — 78. DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-4-71-78.

* Автор для связи: Сергей Владимирович Матвеев, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: msv58@inbox.ru.

Nadezhda S. Tsetsema, Iuliia K. Uspenskaia, Sergei V. Matveev*

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

PERSONALIZED MEDICAL SUPPORT FOR YOUNG ATHLETES AFTER SPLENECTOMY

Received 21.08.2023; accepted 25.12.2023

Summary

Introduction. The relevance of the problem is determined — an increase in the number of patients who underwent splenectomy, in the absence of currently developed methodological (clinical) recommendations on admission to training and competitive events.

The objective was to develop criteria for admission to training and competitive events, to determine the frequency and volume of medical examinations for this category of persons.

Methods and materials. The analysis of the sources of domestic and foreign authors on the management of patients after splenectomy was carried out. We collected the detailed life history, disease history, sports history, information about family history for the development of diseases of the cardiovascular system, gastrointestinal tract, hematopoietic organs, analysis of the hospital discharge summary, data evaluation from laboratory and instrumental studies (particularly, ultrasound examination of the abdominal organs), ECG with exercise, exercise tests (Martinet-Kushelevsky) in two athletes who underwent splenectomy due to various reasons (blunt abdominal trauma, the spleen rupture in athlete A. N., 14 years old, microspherocytic hemolytic Minkowski-Choffard anemia complicated by sepsis in athlete N. V., 12 years old). The functional fitness indicators taking into account the sports training stage, the results of medical and pedagogical observations during the training process before and after surgery were assessed.

Results. In the clinical blood analysis of athlete A. N., there was a slight leukocytosis (leukocytes- $10.94 \cdot 10^9/l$), thrombocytosis (platelets — $669 \cdot 10^9/l$), no changes in erythron, erythrocytes- $5.46 \cdot 10^{12}/l$, hemoglobin — 136 g/l, hematocrit — 42.3 %, neutrophils — $4.53 \cdot 10^9/l$, lymphocytes — $5.33 \cdot 10^9/l$. Leukocyte formula by microscopy was without significant pathological changes. The diagnosis was confirmed as: "Reactive thrombocytosis. Condition after splenectomy". According to the results of IME, there were no absolute contraindications to training and competitive football activities. The athlete received a medical certificate of admission to training and competitive events. In the clinical blood analysis of athlete N. V., there was: erythrocytes — $5.44 \cdot 10^{12}/l$, hemoglobin — 163 g/l, hematocrit — 44.4 %, leukocytes — $12.2 \cdot 10^9/l$, neutrophils — $3.8 \cdot 10^9/l$, lymphocytes — $6.4 \cdot 10^9/l$, platelets — $515 \cdot 10^9/l$. He was taken to the regular medical check-up of a hematologist with the diagnosis: "Hereditary spherocytosis, hemolysis compensation. Condition after splenectomy". Due to the absence of absolute contraindications for training and competitive football events, the athlete was issued the medical certificate on admission to training and competitive events.

Conclusion. A splenectomy history is not an absolute contraindication to sports. The management of an athlete after splenectomy requires an individual approach, taking into account age, sport and stage of sports training, the presence of chronic diseases and/or changes in physical, instrumental and laboratory studies.

Keywords: sports medicine, athletes, children, splenectomy, medical examination

For citation: Tsetsema N. S., Uspenskaya Iu. K., Matveev S. V. Personalized medical support for young athletes after splenectomy. *The Scientific Notes of Pavlov University.* 2023;30(4):71–78. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-4-71-78.

* **Corresponding author:** Sergei V. Matveev, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: msv58@inbox.ru.

ВВЕДЕНИЕ

От правильной, персонализированной тактики ведения юных спортсменов после хирургического вмешательства, в частности, спленэктомии, во многом зависит дальнейшее течение заболеваний, формирование осложнений, изменение качества жизни, что существенным образом может отразиться на спортивном результате, его постоянстве и перспективах.

Селезенка в организме человека выполняет 5 довольно важных функций, хоть и не является жизненно важным органом. В период эмбрионального развития она является органом кроветворения, обеспечивая эритропоэз и лейкопоэз. Барьерно-защитная (иммунная) функция характеризуется выработкой некоторых фракций иммуноглобулинов (в частности, Ig M) и участием в лимфопоэзе. Также в селезенке осуществляется накопление тромбоцитов, что формирует депо крови [3]. В ней же регулируется обмен железа, происходит разрушение эритроцитов и тем самым оказывается влияние на синтетическую

функцию печени. Отражение перечисленных функций можно найти в качественных и количественных изменениях гемограммы, возникающих после спленэктомии [4]. Так, после удаления селезенки увеличивается число ретикулоцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. Постепенное повышение числа тромбоцитов происходит к 7–10 суткам после операции, с максимальными значениями к 13–14 дню, с последующим восстановлением их количества [5].

Наиболее частыми показаниями к спленэктомии являются:

- повреждение селезенки (ее разрыв) [6, 7];
- кисты селезенки;
- абсцесс селезенки;
- туберкулезное поражение селезенки;
- инфаркт селезенки;
- гематологические заболевания [8] (талассемия, протекающая со спленомегалией, тромбоцитопеническая пурпура, наследственный микросфероцитоз [9], гемобластозы с повреждением селезенки — для стабилизации состояния);

— этап расширенной гастрэктомии при раке желудка [3, 6].

В отдаленном послеоперационном периоде происходит повышение агрегационной активности тромбоцитов, что ведет к нарушению микроциркуляции и склонности к образованию тромбов [10, 11]. Наиболее значимо это отражается на области легочных артерий, где возможно формирование хронической тромбоэмболической легочной гипертензии [12, 13]. Повышенный риск развития данных состояний имеют лица с гематологическими заболеваниями, в основе патогенеза которых имеет место внутриклеточный гемолиз. Это может быть как наследственный сфероцитоз, характеризующийся аномалией каркасных белков мембраны эритроцита [14], так и β -талассемия, при которой вследствие дисбаланса глобиновых цепей происходит окислительное повреждение внутреннего слоя клеточной мембраны с нарушением деформируемости эритроцитов. Наследственный сфероцитоз также характеризуется повышенным риском образования камней в желчном пузыре [9]. Это происходит из-за повышения уровня непрямого билирубина вследствие разрушения эритроцитов, что приводит к нарастанию образования прямого билирубина в печени и увеличению концентрации его в желчи. Сгущение ее запускает механизм образования билирубиновых камней в желчном пузыре [15]. Еще более высокий риск образования конкрементов имеют лица с сочетанием наследственного сфероцитоза и болезни Жильбера, особенностями питания, семейной предрасположенностью и приемом ксенобиотиков.

Не менее важным аспектом в наблюдении детей после спленэктомии с наследственным сфероцитозом является профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. В литературе описаны случаи формирования артериальной гипертензии и ишемической болезни в 5 раз чаще, чем у здоровых лиц [16].

Также есть данные о снижении иммунного ответа в борьбе с инкапсулированными бактериями [6], такими как *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, стрептококки группы В, *Escherichia coli*, *Neisseria meningitidis* и *Haemophilus influenzae* [17].

С января 2021 г. программа медицинских осмотров физкультурников и спортсменов регулируется положениями приказа Министерства Здравоохранения РФ от 23.10.2020 г. № 1144н «Об утверждении порядка организации оказания медицинской помощи лицам, занимающимся физической культурой и спортом...» [1] и напрямую зависит от этапа спортивной подготовки спортсмена и установленной участковым врачом-педиатром группы здоровья по результатам диспансерных осмотров в декретированные сроки согласно приказу Министерства Здравоохране-

ния РФ от 10.08.2017 г. № 514н «О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних» [2]. Таким образом, дети, занимающиеся на спортивно-оздоровительном и начальном этапах спортивной подготовки и имеющие I или II группу здоровья, не подлежат осмотру врача по спортивной медицине. В случае установления III или IV группы здоровья выбор и содержание методов обследования определяются индивидуальными особенностями организма, наличием хронических, рецидивирующих заболеваний и иных факторов риска, спецификой типа физической активности [1]. При этом в настоящее время нет разработанных методических (клинических) рекомендаций по вопросам допуска к тренировочным и соревновательным мероприятиям несовершеннолетних лиц после проведенных операций на органах брюшной полости, как нет и данных по оптимальной частоте медицинских осмотров и их объемах у спортсменов для снижения факторов риска развития осложнений.

В связи с нерешенными вопросами в этой области данная тема является чрезвычайно актуальной для широкого круга лиц, участвующих в тренировочной и соревновательной деятельности и обеспечивающих медицинское сопровождение (медицинского персонала, тренеров, родителей юных спортсменов).

Цель исследования — разработка критериев допуска к тренировочным и соревновательным мероприятиям, определение кратности и объема медицинских осмотров для данной категории лиц.

Задачи исследования:

1) обобщить опыт авторов, данные литературных источников о наличии изменений в организме после проведенной спленэктомии как у здоровых лиц, так и у спортсменов с наличием хронических заболеваний, влияние оперативного вмешательства (спленэктомии) на продолжение занятий спортом;

2) предложить критерии допуска к тренировочным и соревновательным мероприятиям спортсменам после спленэктомии;

3) определить кратность и объем медицинских осмотров для данной категории лиц.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Анализ источников отечественных и зарубежных авторов, сбор анамнеза жизни, болезни и спортивного анамнеза, анализ карт по ф.061/у (врачебно-контрольная карта физкультурника и спортсмена) в динамике, клинико-лабораторные показатели в динамике, функциональные показатели тренированности с учетом этапа спортивной подготовки, результаты врачебно-педагогических наблюдений в ходе тренировочного процесса до и после оперативного вмешательства.

Под динамическим наблюдением находились два спортсмена игрового вида спорта (футбол) на

протяжении двух лет на этапах начальной спортивной подготовки и тренировочном этапе.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве иллюстрации персонализированного медицинского сопровождения спортсменов после спленэктомии приводим собственные клинические наблюдения.

Клинический случай 1. Спортсмен А. Н., 14 лет. Занимается футболом с 6,5 лет. Тренировки не менее 3–4 раз в неделю по 1,5–2 часа. Со слов, с тренировочной нагрузкой справлялся, оценивал ее как достаточную. Жалоб не предъявлял. В 13 лет в результате тупой травмы живота и разрыва селезенки выполнена экстренная верхне-срединная лапаротомия, спленэктомия. Ранний послеоперационный период протекал без особенностей. Рана зажила первичным натяжением. Рубец состоятелен. Взят на диспансерный учет врачом-хирургом. Участковым врачом-педиатром установлена III группа здоровья, подготовительная (II) медицинская группа для занятий физической культурой. В течение одного месяца после оперативного лечения был освобожден от уроков физической культуры. Через полгода после проведенной спленэктомии спортсмен решил вернуться к тренировочной деятельности по футболу, предварительно пройдя углубленный медицинский осмотр.

Из анамнеза: ребенок от второй беременности (первая — медикаментозный аборт), 1 срочных родов, с нормальной массой тела 3860 г и длиной 53 см, с оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов. Период новорожденности протекал без особенностей. Рос и развивался по возрасту. В физическом и нервно-психическом развитии не отставал. Прививки сделаны по национальному календарю. Аллергические реакции не отмечались. Перенесенные заболевания: ОРВИ, аденоидиты, ветряная оспа, стрептодермия лица.

У спортсмена отягощен семейный анамнез по развитию сердечно-сосудистых заболеваний. У матери выявлена артериальная гипертензия; в 32 года перенесла острый инфаркт миокарда (ОИМ). Бабушка по материнской линии ex.letalis в 54 года от ОИМ.

Объективно: состояние удовлетворительное. Активен, контактен. Длина тела — 178 см ($P > 97$), масса тела — 74 кг ($P > 97$), окружность грудной клетки (ОГК) в паузе — 94 см ($P > 97$). Физическое развитие гармоничное, макросоматотип. Кожа и слизистые обычной окраски, без особенностей. Послеоперационный рубец в проекции средней линии передней брюшной стенки. Отеков и цианоза нет. Миндалины рыхлые, гипертрофия небных миндалин 2–3 ст. Катаральных явлений нет. Акрогипергидроз. Периферические лимфоузлы не увеличены, мягко-эластичной консистенции, без болезненных при пальпации, подвижны, не спаяны

с кожей и подлежащими тканями; кожный покров в проекции лимфатических узлов не изменен. При физикальном осмотре по органам и системам значимых изменений не выявлено. В клиническом анализе крови выявлен незначительный лейкоцитоз $11 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцитоз $579 \cdot 10^9/\text{л}$, без наличия изменений в эритроцитном поле. Консультирован врачом-гематологом с повторным развернутым КАК, с подсчетом лейкоцитарной формулы врачом-гематологом-морфологом: эритроциты $5,46 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 136 г/л, гематокрит 42,3 %, лейкоциты $10,94 \cdot 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $4,53 \cdot 10^9/\text{л}$, лимфоциты $5,33 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоциты $669 \cdot 10^9/\text{л}$. Лейкоцитарная формула по микроскопии без значимых патологических сдвигов. Подтвержден диагноз: «Реактивный тромбоцитоз. Состояние после спленэктомии». Общий анализ мочи, биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин с фракциями) без патологических изменений. По результатам УМО абсолютных противопоказаний к тренировочным и соревновательным мероприятиям по футболу не выявлено. Спортсменом получено медицинское заключение о допуске. С учетом отягощенной наследственности по ССС, спленэктомии в анамнезе рекомендовано динамическое наблюдение врачом-детским кардиологом с учетом ранее описанных тезисов по ведению спортсменов.

Клинический случай 2. Спортсмен Н. В., 12 лет. Был зачислен в данном возрасте в футбольный клуб на основании справки по форме 086/у, где врач-педиатр по результатам проведенного в декретированные сроки профилактического медицинского осмотра установил I группу здоровья, основную (I) медицинскую группу для занятий физической культурой. Данных о наличии хронических/наследственных заболеваний, врожденных пороков развития, отставании в физическом и нервно-психическом развитии описано не было. Тренировки посещал регулярно, 6 раз в неделю по 1,5 часа. Субъективно спортсмен оценивал физическую нагрузку как достаточную. Жалоб активно не предъявлял.

Впервые прошел УМО для получения медицинского заключения о допуске к тренировочным и соревновательным мероприятиям по футболу.

Из анамнеза известно, что ребенок родился от 3-й беременности, роды 1 срочные. С 3-х суток жизни — гипербилирубинемия до 367 мкмоль/л , затем нарастание гипохромной анемии. Обследован. Выявлена микросфероцитарная гемолитическая анемия Минковского — Шоффара. На 8-й день жизни поступил экстренно в детскую городскую больницу с диагнозом: «Сепсис. Гнойный омфалит». Проведено лечение на отделении интенсивной терапии. В дальнейшем неоднократно (7 раз) поступал для гемотрансфузий. Последний гемолитический криз в возрасте 2 лет. Для стабилизации состояния в 5 лет проведена плановая спленэктомия.

Рос и развивался по возрасту. Отставания в физическом и нервно-психическом развитии не было. Перенесенные заболевания: ОРВИ, скарлатина, термический ожог I – II степени лица, шеи, груди, передней брюшной стенки в возрасте 1 года. Аллергических реакций не отмечено. Отягощена наследственность по эндокринным заболеваниям: у бабушки по материнской линии сахарный диабет 2 типа. Данных о наличии в семье гематологических заболеваний не получено.

По результатам УМО выявлено нарушение осанки, множественный кариес зубов. Иных патологических изменений при физикальном осмотре не обнаружено. Физическое развитие дисгармоничное, макросоматического типа. Длина тела – 163 см (P 90 – 97), масса тела – 50 кг (P 90 – 97), ОГК в паузе – 71 (P 25 – 75). В клиническом анализе крови: эритроциты $5,44 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин 163 г/л, гематокрит 44,4 %, лейкоциты $12,2 \cdot 10^9/л$, нейтрофилы $3,8 \cdot 10^9/л$, лимфоциты $6,4 \cdot 10^9/л$, моноциты $1,5 \cdot 10^9/л$, эозинофилы $0,5 \cdot 10^9/л$, базофилы $0,1 \cdot 10^9/л$, тромбоциты $515 \cdot 10^9/л$. Консультирован врачом-гематологом, взят на диспансерный учет с диагнозом: «Наследственный сфероцитоз, компенсация гемолиза. Состояние после спленэктомии». В связи с отсутствием абсолютных противопоказаний к тренировочным и соревновательным мероприятиям по футболу спортсмену выдано медицинское заключение о допуске.

Особенностью данного клинического случая является ведение спортсмена после острой внебольничной S5-правосторонней микоплазменной пневмонии. ДН0. В периферической крови ожидаемо выявлен лейкоцитоз до $14,38 \cdot 10^9/л$ с патологическим сдвигом лейкоцитарной формулы влево, тромбоцитоз $790 \cdot 10^9/л$. В поликлинике по месту жительства врачом-педиатром назначено лечение. После выздоровления освобожден от занятий физической культурой на 1 месяц. К возобновлению тренировочной деятельности необходим более персонализированный подход. Рекомендуется контроль клинического анализа крови, общего анализа мочи, ЭКГ с физической нагрузкой (ФН), проб с физической нагрузкой (Мартине-Кушелевского, Руфье, Летунова) для оценки функционального состояния организма. При неадекватной реакции на физическую нагрузку, значимых изменениях в лабораторных показателях рекомендуется отложить тренировочный процесс на 2 недели с последующим повторным осмотром.

С учетом анализа отечественной и мировой практики, основные положения персонализированного медицинского сопровождения юных спортсменов после спленэктомии следующие:

1) сбор подробного анамнеза заболевания, спортивного анамнеза при наличии, сведений об отягощенной наследственности по развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС), желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), органов кроветворения;

2) анализ выписного эпикриза стационарного лечения: наличие ранних послеоперационных осложнений, оценка данных лабораторных и инструментальных исследований. Следует уделить внимание изучению ультразвукового исследования органов брюшной полости (УЗИ ОБП), клинического анализа крови (КАК) [18,19], биохимического анализа крови (АЛТ, АСТ, билирубин с фракциями, СРБ);

3) оценка наличия абсолютных противопоказаний для тренировочной и соревновательной деятельности по избранному виду спорта в рамках консультации врача по спортивной медицине либо по результатам углубленного медицинского осмотра (УМО) [1, 20];

4) при отсутствии противопоказаний определить тактику ведения спортсмена, что достигается частотой и объемом медицинских осмотров. Критериями могут служить: возраст спортсмена, вид спорта и этап спортивной подготовки (в большей степени для силовых и контактных видов спорта), хронические заболевания и наличие изменений в лабораторных, физикальных и инструментальных исследованиях.

Так, при проведенной спленэктомии вследствие тупой травмы живота и разрыва селезенки [21] в отсутствие послеоперационных осложнений, при сформированном послеоперационном рубце [22], нормализации гемограммы [19], при отсутствии хронических заболеваний либо их длительной ремиссии спортсмен может быть допущен к тренировочной деятельности спустя 1 месяц после операции с постепенным включением упражнений, повышающих внутрибрюшное давление. В течение первого месяца от начала тренировочной деятельности рекомендуется проведение врачебно-педагогических наблюдений на каждом занятии. При хорошей переносимости физической нагрузки и отсутствии бактериальных/вирусных заболеваний явка на этапный медицинский осмотр должна осуществляться через 6 месяцев с контролем клинического анализа крови и электрокардиографии. Под более пристальным наблюдением оказываются часто болеющие дети. В зависимости от анамнеза явка к врачу по спортивной медицине может быть сокращена до 1 – 3 месяцев с контролем клинического анализа крови. Также рекомендуется санировать очаги хронической инфекции, выполнять УЗИ ОБП, ЭХОКГ не реже 1 раза в год, сдавать биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин с фракциями) не реже 1 раза в год, соблюдать питьевой режим, проводить вакцинацию от основных бактериальных и вирусных инфекций [23].

Наличие гематологического заболевания, например, наследственного сфероцитоза, требует более частого наблюдения. Следует отметить, что данным детям при наличии показаний для компенсации состояния спленэктомии проводят в возрасте 5 – 7 лет, что существенным образом влияет

на тактику ведения таких спортсменов. Все ранее перечисленные рекомендации остаются актуальными. Важно включить в план ежегодную консультацию врача-гематолога, так как данная категория лиц подлежит диспансерному учету.

1. Для спортсменов с аспленией особенно важным является целенаправленный и адекватный возможностям организма тренировочный процесс с наличием восстановительной стратегии. Здесь следует обращать внимание на нецелесообразность применения тренировок на фоне недовосстановления, а также использование фармакологических средств для достижения/повышения результатов, так как это приводит к изменениям в адаптационно-приспособительных системах, развитию патологических состояний. В качестве восстановительных мероприятий следует отдавать предпочтение физическим факторам внешней среды, рациональному питанию, коррекции водно-электролитного баланса.

2. Рекомендуется обучить юного спортсмена принципам самоконтроля с записью в дневнике. Это поможет оперативно и качественно проводить профилактические мероприятия по возникновению неблагоприятных событий, связанных с аспленией, осуществлять корректировку тренировочной нагрузки для повышения результативности спортивной деятельности в избранном виде спорта, а также поможет сократить время приема врачей-специалистов.

ВЫВОДЫ

1. Литературные данные указывают на то, что наличие спленэктомии в анамнезе не является абсолютным противопоказанием для занятий спортом.

2. Критериями допуска к тренировочной и соревновательной деятельности являются:

- отсутствие послеоперационных осложнений при сформированном послеоперационном рубце;
- нормализация гемограммы;
- отсутствие хронических заболеваний либо их длительная ремиссия.

3. Для снижения факторов риска развития патологических состояний у лиц с аспленией рекомендуется прохождение всех назначенных углубленных, этапных и текущих медицинских осмотров. Для всех этапов спортивной подготовки кратность и объем проведения УМО регламентирована законодательством, проводится 1 раз в год для тренировочного этапа, 1 раз в 6 месяцев — для элитных спортсменов. Дополнительно следует включить консультацию врача-гематолога для обучающихся с отягощенным анамнезом болезни и наследственностью по гематологическим заболеваниям. Врачебно-педагогические наблюдения следует проводить на каждом занятии в течение месяца. Явка на текущий осмотр спустя месяц должна быть с результатом клинического анализа крови, электрокардиографией с физической нагрузкой. При

отсутствии патологических изменений этапный осмотр назначается через 6 месяцев с контролем тех же исследований.

4. Действующее законодательство (приказы Министерства здравоохранения России: № 1144Н от 23.10.2020 «Об утверждении порядка организации оказания медицинской помощи лицам, занимающимся физической культурой и спортом» и № 514Н от 10.08.2017 «О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних») требует наличие компетенций врачей-специалистов, особенно педиатров первичного (амбулаторного) звена, для правильной диагностики группы здоровья детей и назначения медицинской группы по физическому воспитанию после проведенных профилактических осмотров в декретированные сроки для персонализированного допуска юных спортсменов после спленэктомии к занятиям физической культурой, спортивной (тренировочной и соревновательной) деятельности.

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. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 23.10.2020 г. № 1144н «Об утверждении порядка организации оказания медицинской помощи лицам, занимающимся физической культурой и спортом». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_370001/ (дата обращения: 08.02.2023).

2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10.08.2017 г. №514н «О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних». URL: <https://minjust.consultant.ru/documents/36434> (дата обращения: 08.02.2023).

3. Luu S., Woolley I. J., Andrews R. K. Platelet phenotype and function in the absence of splenic sequestration (Review) // Platelets. — 2021. — Vol. 32, № 1. — P. 47–52. DOI: 10.1080/09537104.2020.1732322.

4. Griesshammer M., Bangerter M., Sauer T. et al. Aetiology and clinical significance of thrombocytosis: analysis of 732 patients with an elevated platelet count // J Intern Med. — 1999. — Vol. 245, № 3. — P. 295–300. DOI: 10.1046/j.1365-2796.1999.00452.x.

5. Алексеев В. С., Платонов А. А., Малов А. Г., Алексеев С. В. Тромбоцитоз после спленэктомии у детей // Вестник хирургии. – 2008. – Т. 167, № 4. – С. 53–55.

6. Borgers J. S. W., Tobin R. P., Vorwald V. M. et al. High-dimensional analysis of postsplenectomy peripheral immune cell changes // Immunohorizons. – 2020. – Vol. 4, № 2. – P. 82–92. DOI: 10.4049/immunohorizons.1900089.

7. Fodor M., Primavesi F., Morell-Hofert D. et al. Non-operative management of blunt hepatic and splenic injury: a time-trend and outcome analysis over a period of 17 years // World J Emerg Surg. – 2019. – Vol. 14. – P. 29. DOI: 10.1186/s13017-019-0249-y.

8. Pugi J., Carcao M., Drury L. J., Langer J. C. Results after laparoscopic partial splenectomy for children with hereditary spherocytosis: Are outcomes influenced by genetic mutation? // J Pediatr Surg. – 2018. – Vol. 53, № 5. – P. 973–975. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2018.02.027.

9. Мишур Е. Ф. Наследственный сфероцитоз у детей: современные представления (обзор литературы) // Проблемы здоровья и экологии. – 2011. – Т. 28, № 2. – С. 39–43.

10. Масляков В. В., Киричук В. Ф., Васильев А. Н. Агрегационная способность тромбоцитов и их рецепторный аппарат в отдаленном периоде после различных операций на поврежденной селезенке // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2009. – Т. 168, № 4. – С. 49–52.

11. Das A., Bansal D., Ahluwalia J. et al. Risk factors for thromboembolism and pulmonary artery hypertension following splenectomy in children with hereditary spherocytosis // Pediatr Blood Cancer. – 2014. – Vol. 61, № 1. – P. 29–33. DOI: 10.1002/pbc.24766.

12. Kimmig L. M., Palevsky H. I. Review of the Association between Splenectomy and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension // Ann Am Thorac Soc. – 2016. – Vol. 13, № 6. – P. 945–54. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201512-826FR.

13. Zhang L., Yan P., Yang K. et al. Association between splenectomy and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis // BMJ Open. – 2021. – Vol. 11, № 2. – P. e038385. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-038385.

14. King M. J., Zanella A. Hereditary red cell membrane disorders and laboratory diagnostic testing // Int J Lab Hematol. – 2013. – Vol. 35, № 3. – P. 237–243. DOI: 10.1111/ijlh.12070.

15. Бордюгова Е. В., Марченко Е. Н., Юлдашева С. А., Шевцова Е. И. Желчнокаменная болезнь у детей с наследственным сфероцитозом // ЭпКГ. – 2019. – Т. 171, № 11. – С. 31–35. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-171-11-31-35.

16. Schilling R. F., Gangnon R. E., Traver M. I. Delayed adverse vascular events after splenectomy in hereditary spherocytosis // J Thromb Haemost. – 2008. – Vol. 6, № 8. – P. 1289–1295. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.03024.x.

17. Iolascon A., Andolfo I., Barcellini W. et al. Recommendations regarding splenectomy in hereditary hemolytic anemias // Haematologica. – 2017. – Vol. 102, № 8. – P. 1304–1313. DOI: 10.3324/haematol.2016.161166.

18. Асатрян Т. Т., Зенина М. Н., Черныш Н. Ю., Гайковская Л. Б. Клинико-лабораторный профиль наследственного сфероцитоза // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. – 2019. – Т. 11, № 1. – С. 65–72. DOI: 10.17816/mechnikov201911165-72.

19. Stockklauser C., Duffert C. M., Cario H. et al. Thrombocytosis in children and adolescents-classification, diagnostic approach, and clinical management // Ann Hematol. – 2021. – Vol. 100, № 7. – P. 1647–1665. DOI: 10.1007/s00277-021-04485-0.

20. Макарова Г. А., Мирошникова Ю. В., Дидур М. Д. и др. Медицинские противопоказания к учебно-трениро-

вочному процессу и участию в спортивных соревнованиях : Методические рекомендации. Москва, ФГБУ «ЦСМ ФМБА России», 2014. – 106 с.

21. Khakimov S., Zaki P., Hess J., Hennrikus W. Abdominal organ injuries in youth soccer: a case series and review of literature // Curr Sports Med Rep. – 2021. – Vol. 20, № 2. – P. 69–75. DOI: 10.1249/JSR.0000000000000785.

22. Dickinson C. M., Vidri R. J., Smith A. D. et al. Can time to healing in pediatric blunt splenic injury be predicted? // Pediatr Surg Int. – 2018. – Vol. 34, № 11. – P. 1195–1200. DOI: 10.1007/s00383-018-4341-2.

23. Taniguchi L. U., Correia M. D., Zampieri F. G. Overwhelming post-splenectomy infection: narrative review of the literature // Surg Infect (Larchmt). – 2014. – Vol. 15, № 6. – P. 686–93. DOI: 10.1089/sur.2013.051.

REFERENCES

1. Ministry of Health Decree of the Russian Federation order of October 23, 2020 №1144n “On approval of the procedure for the organization of medical care for persons engaged in physical education and sports”. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_370001/ (accessed 21.10.2022). (In Russ.).

2. Ministry of Health Decree of the Russian Federation order of August 10, 2017 №514n “On the procedure for carrying out preventive medical examinations of minors”. URL: <https://minjust.consultant.ru/documents/36434> (accessed 27.10.2022). (In Russ.).

3. Luu S., Woolley I. J., Andrews R. K. Platelet phenotype and function in the absence of splenic sequestration (Review) // Platelets. 2021;32(1):47–52. DOI: 10.1080/09537104.2020.1732322.

4. Griesshammer M., Bangerter M., Sauer T. et al. Aetiology and clinical significance of thrombocytosis: analysis of 732 patients with an elevated platelet count // J Intern Med. 1999;245(3):295–300. DOI: 10.1046/j.1365-2796.1999.00452.x.

5. Alekseev V. S., Platonov A. A., Malov A. G., Alekseev S. V. Thrombocytosis after splenectomy in children // Grekov's Bulletin of Surgery. 2008;167(4):53–55. (In Russ.).

6. Borgers J. S. W., Tobin R. P., Vorwald V. M. et al. High-dimensional analysis of postsplenectomy peripheral immune cell changes // Immunohorizons. 2020;4(2):82–92. DOI: 10.4049/immunohorizons.1900089.

7. Fodor M., Primavesi F., Morell-Hofert D. et al. Non-operative management of blunt hepatic and splenic injury: a time-trend and outcome analysis over a period of 17 years // World J Emerg Surg. 2019;14:29. DOI: 10.1186/s13017-019-0249-y.

8. Pugi J., Carcao M., Drury L. J., Langer J. C. Results after laparoscopic partial splenectomy for children with hereditary spherocytosis: Are outcomes influenced by genetic mutation? // J Pediatr Surg. 2018;53(5):973–975. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2018.02.027.

9. Mitsura E. F. Hereditary spherocytosis in children: modern conception (literature review) // Health and Ecology Issues. 2011;28(2):39–43. (In Russ.).

10. Maslyakov V. V., Kirichuk V. F., Vasiliev A. N. Aggregative ability of thrombocytes and their receptor apparatus at a distant period after different operations on the injured spleen // Grekov's Bulletin of Surgery. 2009;168(4):49–52. (In Russ.).

11. Das A., Bansal D., Ahluwalia J. et al. Risk factors for thromboembolism and pulmonary artery hypertension following splenectomy in children with hereditary spherocytosis // Pediatr Blood Cancer. 2014;61(1):29–33. DOI: 10.1002/pbc.24766.

12. Kimmig L. M., Palevsky H. I. Review of the Association between Splenectomy and Chronic Thromboembolic Pul-

monary Hypertension // *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(6):945–54. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201512-826FR.

13. Zhang L., Yan P., Yang K. et al. Association between splenectomy and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis // *BMJ Open*. 2021;11(2):e038385. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-038385.

14. King M. J., Zanella A. Hereditary red cell membrane disorders and laboratory diagnostic testing // *Int J Lab Hematol*. 2013;35(3):237–243. DOI: 10.1111/ijlh.12070.

15. Boryugova E. V., Marchenko E. N., Yuldasheva S. A., Shevtsova E. I. Cholelithiasis in children with hereditary spherocytosis // *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;171(11):31–35. (In Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-171-11-31-35.

16. Schilling R. F., Gangnon R. E., Traver M. I. Delayed adverse vascular events after splenectomy in hereditary spherocytosis // *J Thromb Haemost*. 2008;6(8):1289–1295. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.03024.x.

17. Iolascon A., Andolfo I., Barcellini W. et al. Recommendations regarding splenectomy in hereditary hemolytic anemias // *Haematologica*. 2017;102(8):1304–1313. DOI: 10.3324/haematol.2016.161166.

18. Asatryan T. T., Zenina M. N., Chernysh L. B., Gaikovaya L. B. Clinical and laboratory profile of hereditary spherocytosis // *Herald of North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov*. 2019;11(1):65–72. (In Russ.). DOI: 10.17816/mechnikov201911165-72.

19. Stockklausner C., Duffert C. M., Cario H. et al. Thrombocytosis in children and adolescents-classification, diagnostic approach, and clinical management // *Ann Hematol*. 2021;100(7):1647–1665. DOI: 10.1007/s00277-021-04485-0.

20. Makarova G. A., Miroshnikova Y. V., Didur M. D. et al. Medical contraindications to the training process and participation in sports competitions: Methodological recommendations. Moscow, FGBU “CSM FMBA Russia”, 2014:106.

21. Khakimov S., Zaki P., Hess J., Hennrikus W. Abdominal organ injuries in youth soccer: a case series and review of literature // *Curr Sports Med Rep*. 2021;20(2):69–75. DOI: 10.1249/JSR.0000000000000785.

22. Dickinson C. M., Vidri R. J., Smith A. D. et al. Can time to healing in pediatric blunt splenic injury be predicted? // *Pediatr Surg Int*. 2018;34(11):1195–1200. DOI: 10.1007/s00383-018-4341-2.

23. Taniguchi L. U., Correia M. D., Zampieri F. G. Overwhelming post-splenectomy infection: narrative review of the literature // *Surg Infect (Larchmt)*. 2014;15(6):686–93. DOI: 10.1089/sur.2013.051.

Информация об авторах

Цецема Надежда Сергеевна, ассистент кафедры физических методов лечения и спортивной медицины факультета последипломного образования, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-1559-3967; **Успенская Юлия Константиновна**, ассистент кафедры физических методов лечения и спортивной медицины факультета последипломного образования, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-0473-0807; **Матвеев Сергей Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой физических методов лечения и спортивной медицины факультета последипломного образования, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5698-7850.

Information about authors

Tsetsema Nadezhda S., Assistant of the Department of Physical Methods of Treatment and Sport Medicine of the Faculty of Postgraduate Education, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-1559-3967; **Uspenskaia Iuliia K.**, Assistant of the Department of Physical Methods of Treatment and Sport Medicine of the Faculty of Postgraduate Education, Pavlov University (Saint-Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-0473-0807; **Matveev Sergei V.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Physical Methods of Treatment and Sport Medicine of the Faculty of Postgraduate Education, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-5698-7850.



Наблюдения из практики / Observation from practice

© Коллектив авторов, 2023

УДК 616.831.31-009.24 : 577.23-02 : 615.272.4-008.46

DOI: 10.24884/1607-4181-2022-30-4-79-90

Т. В. Мелашенко¹, С. А. Лаптев^{1*}, Д. И. Малеков¹, М. Ю. Фомина¹, О. Г. Новоселова^{2,3},
Р. А. Биканов², Д. С. Цибульская⁴, А. В. Смирнова⁴

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Акционерное общество «Ферст Генетикс», Москва, Россия

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница имени Н. Ф. Филатова» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

⁴ Общество с ограниченной ответственностью «Диджитал Дженомикс», Москва, Россия

РАННЯЯ ФОРМА МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ПЕРВИЧНЫМ ДЕФИЦИТОМ КОЭНЗИМА Q10

Поступила в редакцию 25.09.2023 г.; принята к печати 25.12.2023 г.

Резюме

Эpileптические энцефалопатии (ЭЭ) — группа генетических моногенных заболеваний, ведущим признаком которых является труднокурабельная эпилепсия с дебютом в раннем возрасте и развитие нейрокогнитивного дефицита. Благодаря развитию молекулярно-генетических методов диагностики идентифицировано более 90 наследственных форм ЭЭ, большее число которых открыто за последнюю декаду. ЭЭ могут быть связаны с нарушением молекулярной функции транспортеров нейтронов (потенциал-зависимые и лиганд-зависимые переносчики), нарушениями обмена веществ, хромосомными болезнями. Среди моногенных ЭЭ выделяют группу заболеваний, при которых повреждение головного мозга и развитие эпилепсии обусловлено наследственными нарушениями митохондриальных функций. Учитывая большое разнообразие форм митохондриальных дисфункций, отсутствие специфических проявлений, различный возраст манифестации, диагностика этой группы заболеваний не является рутинным процессом и требует генетических методов исследования, в том числе расширенных методов ДНК-диагностики (полно-экзомные/-геномные, панели генов). С созданием новых препаратов, корректирующих митохондриальные нарушения, своевременная диагностика митохондриальных дисфункций, определение генетического нарушения способствуют своевременному началу патогенетического лечения, выбору антиэpileптического препарата, что может снизить риск летальности и степень инвалидизации пациента. Мы описываем случай ранней неонатальной эпилепсии в структуре наследственной недостаточности коэнзима Q10. Однако, к сожалению, поздно начатая специальная энерготропная терапия и тяжелое течение болезни привели к раннему летальному исходу. Наследственные дефекты коэнзима Q являются редкой генетической патологией. В этой связи для врачей, ведущих больного, обнаружение именно этого дефекта было скорее всего «неожиданной» находкой. Учитывая сложность выполнения и длительность проводимого полноэкзомного исследования, тяжесть фенотипа и отсрочку энерготропной терапии, течение заболевания у ребенка оказалось крайне неблагоприятным. Представление клинического случая, по нашему мнению, будет иметь важное значение для практикующих врачей, редко сталкивающимися с данным видом патологии.

Ключевые слова: медицина, неонатология, реаниматология, неврология, генетика, молекулярная биология

Для цитирования: Мелашенко Т. В., Лаптев С. А., Малеков Д. И., Фомина М. Ю., Новоселова О. Г., Биканов Р. А., Цибульская Д. С., Смирнова А. В. Ранняя форма митохондриальной эpileптической энцефалопатии, обусловленной первичным дефицитом коэнзима Q10. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2023; 30(4):79–90. DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-4-79-90.

* Автор для связи: Сергей Александрович Лаптев, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, 194100, России, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: s.laptev@icloud.com.

Tatyana V. Melashenko¹, Sergey A. Laptiev^{1*}, Damir I. Malekov¹, Marina Yu. Fomina¹, Olga G. Novoselova^{2,3}, Roman A. Bikanov², Daria S. Tsibulskaya⁴, Anna V. Smirnova⁴

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

² First Genetics, Moscow, Russia

³ N.F. Filatov Children's City Hospital, Moscow, Russia

⁴ Digital Genomics, Moscow, Russia

EARLY FORM OF MITOCHONDRIAL EPILEPTIC ENCEPHALOPATHY DUE TO PRIMARY DEFICIENCY OF COENZYME Q10

Received 25.09.2023; accepted 25.12.2023

Summary

Epileptic encephalopathy (EE) is a group of genetic monogenic diseases with leading feature of intractable epilepsy with onset at an early age and the development of neurocognitive deficit. Thanks to the development of molecular genetic diagnostic methods, more than 90 hereditary forms of EE have been identified, more of which have been discovered over the past decade. EE can be associated with impaired molecular function of neuron transporters (voltage-dependent and ligand-dependent transporters), metabolic disorders, and chromosomal diseases. Among monogenic EE, a group of diseases is distinguished, in which brain damage and the development of epilepsy are caused by hereditary disorders of mitochondrial functions. Given the wide variety of forms of mitochondrial dysfunctions, the absence of specific manifestations, different age of manifestation, the diagnosis of this group of diseases is not a routine process and requires DNA test (whole-exome/genome sequencing, gene panels). With the creation of new drugs that correct mitochondrial disorders, in-time diagnosis of mitochondrial dysfunctions, identification of a genetic disorder contributes to the in-time manage of pathogenetic treatment, the choice of an antiepileptic drug, which can reduce the risk of mortality and the degree of patient disability. We describe the case of early neonatal epilepsy in the structure of hereditary deficiency of coenzyme Q10. However, unfortunately, the late started specific energotropic therapy and the severe course of the disease led to an early death. Hereditary defects in coenzyme Q are rare genetic disorders. In this regard, for the specialists leading the patient, the discovery of this particular defect was most likely an "unexpected" finding. Considering the complexity and duration of the whole exome study, the severity of the phenotype and the delay in energotropic therapy, the course of the disease in the child turned out to be extremely unfavorable. The presentation of the clinical case, in our opinion, will be important for practitioners who rarely encounter this type of pathology.

Keywords: medicine, neonatology, neurology, genetics, molecular biology

For citation: Melashenko T. V., Laptiev S. A., Malekov D. I., Fomina M. Yu., Novoselova O. G., Bikanov R. A., Tsibulskaya D. S., Smirnova A. V. Early form of mitochondrial epileptic encephalopathy due to primary deficiency of coenzyme Q 10. The Scientific Notes of Pavlov University. 2023;30(4):79–90. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-4-79-90.

* **Corresponding author:** Sergei A. Laptiev, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: s.laptiev@icloud.com.

ВВЕДЕНИЕ

В последнее десятилетие наблюдается активное изучение генетических причин ранних эпилептических энцефалопатий (РЭЭ). РЭЭ — тяжелые генетически обусловленные заболевания головного мозга, развивающиеся у детей раннего возраста (дебют заболевания может быть в неонатальном возрасте), проявляющиеся тяжелыми фармакорезистентными полиморфными эпилептическими приступами и нарушением электробиологической активности (ЭБА), нарушением психо-моторного, когнитивного и речевого развития, в отдельных случаях заканчивающиеся летально.

Одной из этиологических причин развития РЭЭ может быть болезнь митохондрий или митохондриальная дисфункция. Митохондриальные заболевания представляют клинически и генетически гетерогенную группу нозологий с частотой выявления до 1,6: 5000 живорожденных новорожденных [1, 2]. Известно более 400 генов, которые могут обуславливать развитие митохондриальных дисфункций [1]. Клиническая картина митохондриальных заболеваний разнообразна, часто протекает с вовлечением центральной нервной системы, и прежде всего с развитием труднокурабельной эпилептической энцефалопатии, нарушением мышечного тонуса, повреждением сердца, внутренних органов [3].

Эпилепсия может быть одним из первых и доминирующих проявлений болезни митохондрий у детей раннего возраста, в этих случаях характеризуется фармакорезистентностью, тяжелым течением, усугубляя нарушение церебрального развития ребенка. Частота возникновения эпилепсий среди пациентов с митохондриальными дисфункциями детского возраста достигает 60 % [4]. В отдельных случаях клинико-параклинические проявления митохондриальных нарушений у детей раннего возраста, помимо эпилептической энцефалопатии, могут отсутствовать или быть мало выраженными.

Возникновение ранней эпилепсии у пациентов с митохондриальными дисфункциями связано с нарушением клеточного дыхания, окислительного фосфорилирования, недостаточностью АТФ, при которых изменяется функция натрий-калиевых и кальциевых каналов клеток головного мозга, повышается активность глутаматных нейротрансмиттеров и снижается синтез ГАМК-ингибиторов [5]. Современные возможности клинико-биохимической оценки функций митохондрий в условиях практической медицины не всегда позволяют своевременно выявить митохондриальные заболевания. Сложность диагностики ранних форм эпилептических энцефалопатий, обусловленных митохондриальной патологией, определяет

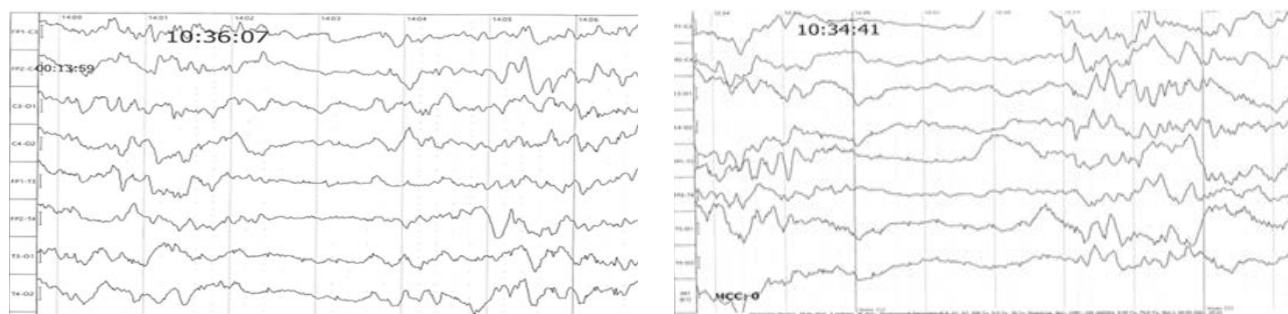


Рис. 1. Формирование паттерна «вспышка — угнетение»

Fig. 1. Formation of the «flash-oppression» pattern

необходимость освещения клинических случаев таких нарушений.

Целью настоящей работы является клинико-генетическое описание случая ранней эпилептической энцефалопатии, обусловленной первичным дефицитом коэнзима Q10 тип 7.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент (девочка) в возрасте 3 месяцев поступила в отделение перинатального центра (ПЦ) в связи с тяжелым течением энцефалопатии с судорожным синдромом. Семейный анамнез по эпилепсии, наследственным заболеваниям ЦНС неотягощен. Ребенок от 6 беременностей, 3 преждевременных родов на 32 неделе путем операции кесарева сечения, показаниями для оперативного родоразрешения явились течение преэклампсии у матери, тазовое предлежание и гипоксия плода. Вес при рождении — 1100 г, окружность головы 28 см, оценка по шкале Апгар 5/7/8 баллов. Состояние при рождении тяжелое, обусловленное респираторными нарушениями, незрелостью, перенесенной умеренной асфиксией. В первые 3 суток жизни проводилась неинвазивная респираторная поддержка. На 2 день жизни отмечены судороги (фрагментарные приступы — орально-букально-лингвальные, оральные автоматизмы — сосание, причмокивание, движения языком и клонические пароксизмы мышц шеи и головы), купировались препаратами бензодиазепиновой группы (сибазоном) 0,1 мг/кг/в на введение и фенobarбиталом (5 мг/кг/с). В неонатальном периоде электролитных нарушений, гипогликемии, системных воспалительных изменений, структурной патологии головного мозга по данным краниальной сонографии не выявлено. Обследование на TORCH-инфекции отрицательные. В неонатальном периоде также отмечался синдром угнетения ЦНС, который сохранялся в течение всего периода жизни.

Возобновление судорог произошло в возрасте 1 месяца 5 дней на фоне проводимой антиэпилептической терапии (АЭТ) (фенobarбитал 5 мг/кг/с), характер судорожных приступов сохранялся прежним, дополнительно назначен леветирацетам (15 мг/кг/с). В связи с сохраняющимся синдромом угнетения ЦНС, приступами судорог на фоне про-

водимой АЭТ, ребенок переведен в перинатальный центр (ПЦ) СПб ГПМУ в возрасте 9 недель (постконцептуальный возраст (ПКВ) 41 неделя).

При поступлении в ПЦ состояние ребенка тяжелое, стабильное. На осмотр реагировала умеренным усилением двигательной активности, бодрствование короткое. Сосала самостоятельно, в весе прибавляла хорошо. Грубых врожденных пороков развития не выявлено. Отмечались множественные малые аномалии развития, а именно — долихоцефалическая форма черепа, высокое готическое небо, уплощение переносицы, гипертелоризм сосков. Черепная иннервация без патологии, кратковременная фиксация взгляда, за предметами не следила, гуления нет. Диффузная гипотония мышц конечностей и аксиальной мускулатуры. Спинальные рефлексы ослабленные, глубокие рефлексы оживленные, без асимметрий. Выявлены миоклонические гиперкинезы в конечностях, которые со временем развития заболевания нарастали и имели тенденцию к генерализации. Отмечалась задержка психомоторного развития. Консультация офтальмолога — глазное дно, оптические среды глаза без патологии.

В ПЦ сохранялись неврологические нарушения на фоне продолжающейся АЭТ: синдром угнетения ЦНС, мышечная гипотония конечностей, нарушение глотания/сосания, судороги (моторные полифокальные клонические приступы с частотой до 10 раз в сутки). После назначения препарата вальпроевой кислоты (депакин — сироп, 20 мг/кг) и отмены леветирацетама отмечалось ухудшение состояния с аггравацией приступов — появились генерализованные тонические моторные приступы с латеральной девиацией глазных яблок и длительными апноэ. На фоне терапии вальпроевой кислотой отмечались гепатотоксические нарушения — умеренная гипераммониемия (78 ммоль/л), умеренная гиперферментемия (АЛТ 103 Ед/л, АСТ 76 Ед/л). В связи с нарастанием респираторных нарушений и генерализацией судорожных приступов ребенок переведен на инвазивную респираторную терапию, проведена коррекция АЭТ (появление гипераммониемии потребовало отмены депакина, выполнено увеличение дозы фенobarбитала 20 мг/кг/с, назначение леветирацетама

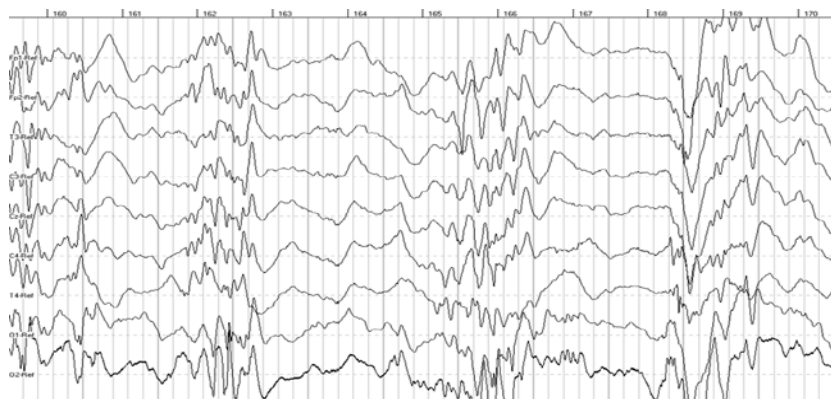


Рис. 2. Интериктальный паттерн «вспышка — угнетение»

Fig. 2. Interictal «flash-oppression» pattern

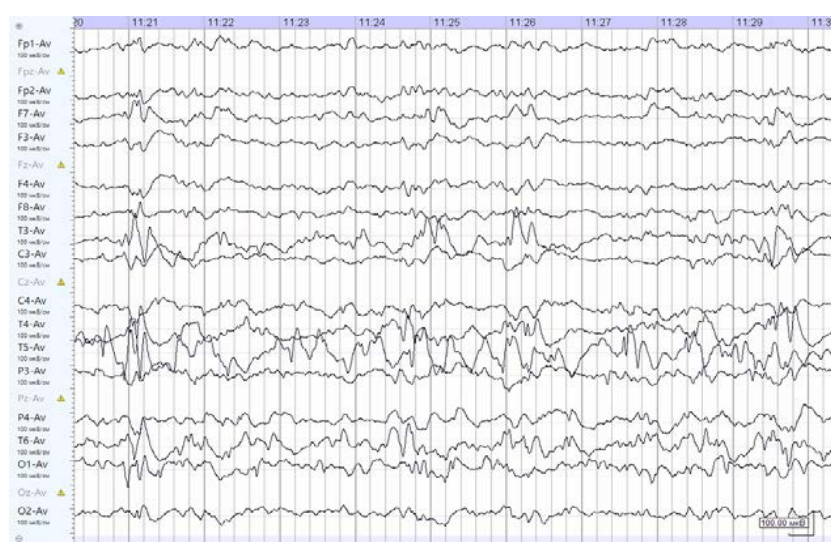


Рис. 3. Трансформация паттерна вспышка-угнетение в региональную эпилептиформную активность. Региональное замедление частота дельта, тета в задневисочных затылочных отведениях обоих полушарий больше левого. Эпилептиформная активность на фоновой ЭЭГ устойчиво регистрируется над задневисочными, затылочными отведениями обоих полушарий с большей амплитудой в отведениях левого полушария в виде вспышек комплексов «острая волна — медленная волна»

Fig. 3. Transformation of the flash-oppression pattern into regional epileptiform activity. Regional deceleration the frequency of delta, theta in the posterior temporal leads of both hemispheres is greater than the left one. Epileptiform activity on the background EEG is steadily recorded over the posterior temporal, occipital leads of both hemispheres with a greater amplitude in the leads of the left hemisphere in the form of flashes of «sharp wave — slow wave» complexes

15 мг/кг/с с последующим наращиванием дозы до 40 мг/кг/с, мидазолам 0.15 мг/кг/ч). При дальнейшем подборе АЭТ выполнен курс гормональной терапии (преднизолон 1 мг/кг/с), назначен топирамат (начальная доза 0,5 мг/кг/с с последующей титрацией до 3,5 мг/кг/с), проведен короткий курс карбамазепина (10 мг/кг/с), диакарба. Необходимо отметить клинко-электрографическую агрессию течения эпилепсии при назначении карбамазепина (учащение судорожных приступов, билатеральная генерализация КОМВ), в связи с чем препарат отменен.

Коррекция АЭТ не позволила купировать приступы судорог. В дальнейшем наблюдались

полиморфные пароксизмальные приступы: полифокальные миоклонии лицевой мускулатуры (причмокивание, зажмуривание глаз конечностей, оральные автоматизмы), генерализованные приступы с открыванием глаз, застыванием взгляда и тоническим напряжением конечностей диафрагмы, гиперсаливация. Отмечался выраженный неврологический дефицит — сохранение синдрома угнетения, нарушение сознания (сопор), диффузная мышечная гипотония, брадикинезия, оживление глубоких рефлексов.

Динамика результатов ЭЭГ мониторинга: при поступлении в ПЦ (в возрасте 9 недель/ПКВ 41 неделя) патологическая активность не реги-

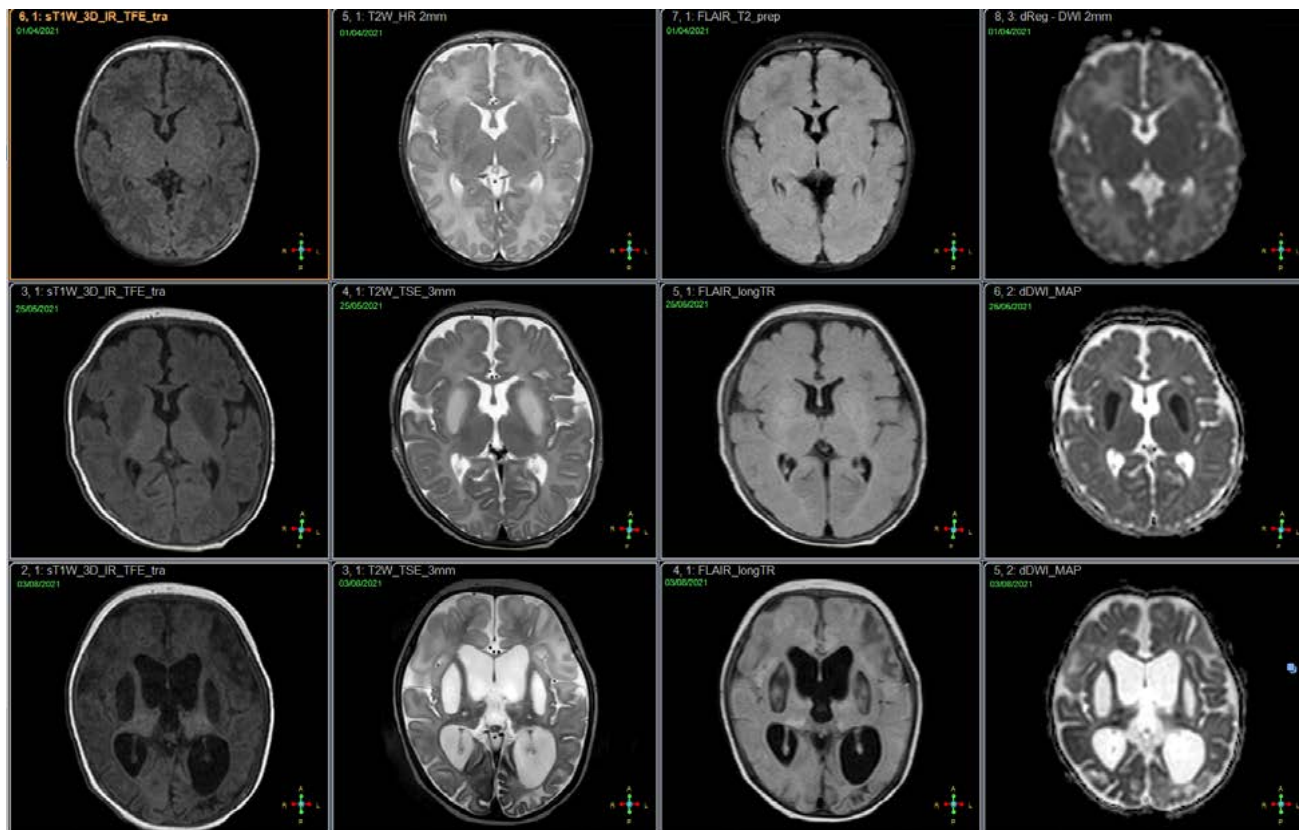


Рис. 4. По данным МРТ на рисунке представлена динамика исследований в строке изображения слева направо T1, T2, FLAIR, карта ДВИ соответственно, в колонке сверху вниз динамика исследований от ранней до исходной с прогрессированием процесса. На представленных изображениях после поступления в ПЦ нет признаков патологических изменений

Fig. 4. According to MRI data, the figure shows the dynamics of studies in the image row from left to right T1, T2, FLAIR, map, respectively, in the column from top to bottom, the dynamics of studies from early to initial with the progression of the process. There are no signs of pathological changes in the presented images after admission to the PC

стрировалась, основной ритм представлен низ-коамплитудными волнами в диапазоне 5–9 Гц. В возрасте 13 недель /ПКВ 45 недель появилась патологическая активность в виде участков паттерна «вспышка — подавление», с повышением амплитуды вспышек, и включением в их состав заостренных тета-волн, КОМВ. На 14 неделе жизни/ПКВ 46 недель патологический паттерн «вспышка — подавление» регистрировался на всем протяжении записи, иктальной активности не выявлено. Во время записи ЭЭГ отмечались множественные клинические события в виде вертексной адверсии глазных яблок, всхлипываний, «тарашение глаз», которые не сопровождалось иными электрографическими паттернами.

Супрессивно-взрывной характер ЭБА продолжал регистрироваться до 30 недели жизни, после которой сформировалась уплощенная быстрая активность до 40 мкВ без зональных различий, дифференциации циклов сна и бодрствования не регистрировались. Иктальная активность представлена КОМВ с фокальным началом и диффузным распространением.

Нейровизуализация (рис. 4, 5) — серия МРТ головного мозга позволила оценить динамику

развития структурных церебральных нарушений у пациентки: в возрасте 9 недель выявлена смешанная умеренная заместительная гидроцефалия, расширение периваскулярных пространств в области чечевицеобразного ядра справа.

Вторая МРТ, выполненная в 4 месяца, диагностировала билатеральное поражение базальных ядер (скорлупы и бледного шара) — гиперинтенсивный сигнал T1ВИ, гипоинтенсивный сигнал T2ВИ, Flair, с признаками рестрикции диффузии (DWI). Аналогичные изменения сигнала отмечались в области колена внутренней капсулы с 2 сторон. Сохранялось расширение перивентрикулярных пространств. По данным спектроскопии выявлено снижение NAA и повышение липидно-лактатного комплекса от зон изменения МР-сигналов.

В возрасте 6 месяцев отмечалась отрицательная динамика МР-картины головного мозга: в виде нарастания патологических изменений МР-сигналов (повышение интенсивности T2ВИ, понижения T1ВИ, Flair) в области базальных ядер — скорлупы, бледного шара, внутренней капсулы с 2 сторон. Атрофически-некротические изменения выявлены по ходу проводящих путей в области покрывки

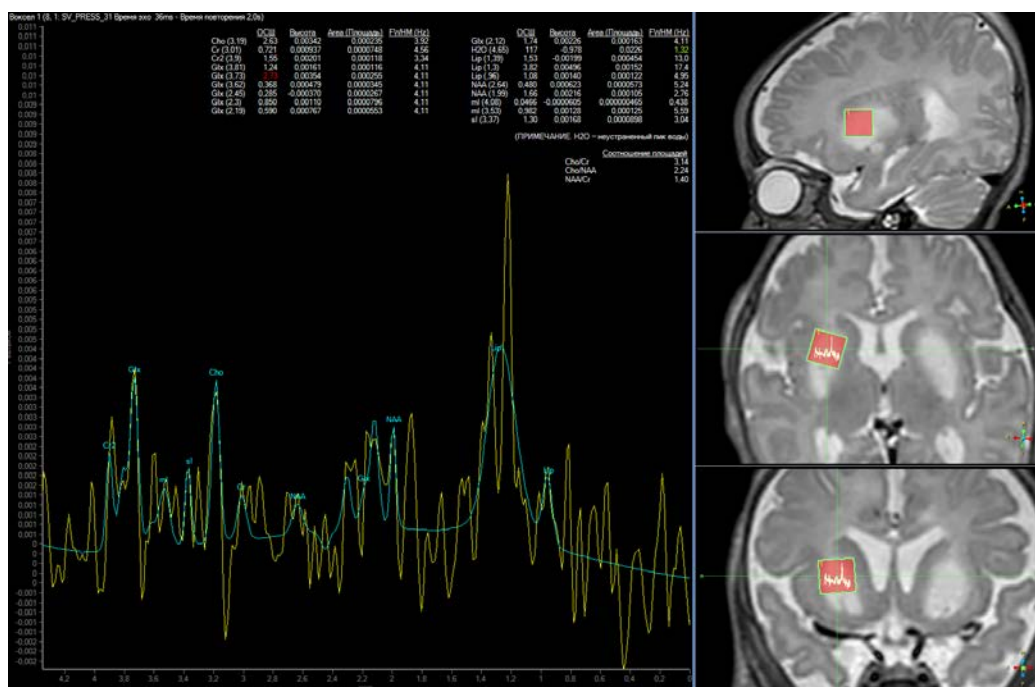


Рис. 5. При исследовании MR H+ (моновоксельная протонная спектроскопия) на область базальных ядер справа. Деформация кривой за счет неполного подавления воды в кистозно измененных базальных ядрах. Результат снижение пиков NAA, высокий пик липидо-лактатного комплекса

Fig. 5. In the study of MR H+ (monovoxel proton spectroscopy) on the region of basal nuclei on the right. Deformation of the curve due to incomplete suppression of water in cystically altered basal nuclei. The result is a decrease in NAA peaks, a high peak of the lipid-lactate complex

мозга и моста — визуализируются ликворные полости. Изменение МР-сигнала от белого вещества лобных, теменных, височных и затылочных долей больших полушарий в виде диффузной гиперинтенсивности на T2ВИ, Flair, и гипоинтенсивности T1ВИ. В субкортикальных отделах визуализируются ликворные полости. Наблюдались прогрессирующие атрофических изменений белого вещества головного мозга с истончением мозолистого тела, развитием гипоплазии мозжечка, нарастание смешанной гидроцефалии.

В динамике было выявлено симметричное нарастание атрофии больших полушарий головного мозга с преимущественным изменением в области лобных и височных долей. При исследовании в динамике отмечались поражение базальных ядер с ограниченной диффузией и кистозными изменениями, атрофия гиппокампов, истончение мозолистого тела, внутренняя заместительная гидроцефалия. Субтенториальная область без признаков поражения на всей серии полученных изображений.

ЭХОКГ, ультразвуковая диагностика внутренних органов и забрюшинного пространства патологии не выявили.

Также отмечалась гиперферментемия на фоне терапии препаратами вальпроевой кислоты, после отмены которой наблюдались колебания значений АЛТ, АСТ (не превышающая референсных значений более чем в 1,5 раза). Примечательно, что лактат-ацидоза, гипогликемии у пациента за время

наблюдения не выявлено. Выполнена люмбальная пункция — патологических изменений не отмечено (цитоз, белок, глюкоза, электролиты в пределах возрастной нормы).

Во время госпитализации в ПЦ ребенок консультирован генетиком. Методом tandem mass spectrometry (TMS) проведен анализ спектра ацилкарнитинов и аминокислот в сухих пятнах крови методом газовой хрома-масс-спектрометрии (ГХ-МС) исследован спектр органических кислот мочи. По результатам диагностики выявлены изменения, характерные для нарушения В-окисления жирных кислот: в сухих пятнах крови — повышение глутарилкарнитина (CSDC — 0,6 мкМ/л, референсные значения — до 0,47 мкМ/л), в моче отмечалось увеличение экскреции 2-оксоглутаровой кислоты (1515 ммоль/моль креатинина).

С целью выявления молекулярно-генетической причины заболевания пациенту было выполнено секвенирование экзона на базе лаборатории First Genetics. Для подготовки библиотеки использовалась система целевого обогащения Agilent SureSelect Human All Exon V7 (по протоколу производителя), а затем было проведено секвенирование нового поколения на системе Illumina (MGISEQ-2000). Эффективная глубина покрытия составила 122X, а процент целевых нуклеотидов с эффективным покрытием больше 10X — 96,0 %. Полученные данные были обработаны на программном конвейере для биоинформатической

обработки данных полноэкзомного секвенирования. В качестве референсной сборки использовала сборка генома человека GRCh38 (PMID: 28396521). Анализ данных включал поиск вариантов, отличных от референсной сборки генома человека, располагающихся в генах, связанных с направительным диагнозом. Все найденные варианты были классифицированы в соответствии со стандартами и рекомендациями по интерпретации вариантов последовательностей Американского колледжа медицинской генетики и геномики (ACMG) (PMID: 25741868). В результате анализа и интерпретации данных было выявлено 2 гетерозиготных варианта в гене *COQ4*: ранее описанный вариант *COQ4* (9:g.128333565C>T (GRCh38), c.718C>T (ENST00000300452.8); p.Arg240Cys (ENSP00000300452.3), rs143441644) и ранее не описанный вариант *COQ4* (9:g.128325886G>A (GRCh38), c.402 + 5G>A (ENST00000300452.8)). Патогенные биаллельные варианты в гене *COQ4* приводят к развитию аутосомно-рецессивного первичного дефицита коэнзима Q10, тип 7 (OMIM # 616276).

Вариант rs143441644 ранее был описан у пациентов с данным заболеванием в гомозиготном состоянии (PMID: 26185144) и в компаунд-гетерозиготном состоянии с другими вариантами в гене *COQ4* (PMIDs: 33704555, 26741492, 25658047). Вариант встречается в базе данных популяционных частот gnomAD v3.1.2 (PMID: 32461654) с относительно низкой частотой (25 носителей), располагается в консервативном сайте и может оказывать патогенный эффект на белок как показывает биоинформатический анализ PolyPhen (PMID: 23315928), SIFT (PMID: 12824425), PROVEAN (PMID: 25851949), MutationTaster (PMID: 33893808), LRT (PMID: 19602639). Вариант аннотирован патогенным или вероятно патогенным в базе данных Clinvar 7 лабораториями: variation ID: 189201 (PMID: 29165669). В соответствии с критериями ACMG вариант можно классифицировать как патогенный генетический вариант. Второй выявленный вариант приводит к изменению в 4 интроне из 8 интронов в донорном сайте сплайсинга и, согласно предсказанию биоинформатических алгоритмов varSEAK (www.varSEAK.bio, developed by JSI medical systems GmbH, Ettenheim, Germany) и SpliceAI (PMID: 30661751), с высокой вероятностью приведет к разрушению этого донорного сайта, что может привести к потере функции соответствующей копии гена. Вариант не встречается в базе данных популяционных частот gnomAD v3.1.2 и не описан в литературе. Согласно критериям ACMG его можно классифицировать как вариант с неизвестным клиническим значением. Обнаруженные варианты в гене *COQ4* могут формировать компаунд-гетерозиготу и приводить к соответствующему фенотипу, однако сегрегационный анализ в этом исследовании не проводился.

Учитывая течение заболевания, клиническую картину (раннее начало респираторных нарушений, фармакорезистентные полиморфные судороги с ранним неонатальным началом, тяжелое неврологическое состояние — синдром угнетения ЦНС, синдром мышечной гипотонии, миоклонические гиперкинезы, грубая ЗПМР); данные ЭЭГ (формирование патологических паттернов — вспышка-подавление, эпилептиформные и иктальные изменения в структуре уплощения основного ритма ЭБА), структурные изменения головного мозга (некротически-атрофические изменения базальных ядер, белого вещества больших полушарий, мозжечка, проводящих путей головного мозга), особенности клинко-электрографического и параклинического (умеренная гипераммониемия) ответа на терапию препаратами вальпроевой кислоты, результаты молекулярно-генетической диагностики, установлен следующий диагноз: энцефалопатия развития с эпилепсией/генетическая ранняя эпилептическая энцефалопатия, фармакорезистентное течение, с двухсторонним некрозом базальных ядер, ассоциированная с первичным дефицитом коэнзима Q 10, тип 7 (OMIM # 616276).

Исходя из патогенеза заболевания была предпринята попытка метаболической коррекции нарушений дыхательной цепи митохондрий (III комплекс) восстановленной формой коэнзима Q (убихинол), который является кофактором для ферментов митохондрий. Однако проводимая комплексная терапия (антиэпилептическая, заместительная, поддерживающая) не привела к положительным изменениям, и ребенок в возрасте 6,5 месяцев при переводе в стационар по месту жительства погиб.

ОБСУЖДЕНИЕ

Первичный дефицит CoQ10 представляет собой генетически гетерогенную группу редко встречающихся аутосомно-рецессивных заболеваний, характеризующихся снижением уровней кофермента Q10 в тканях или культивируемых клетках. На сегодняшний день известно не менее 9 генов, биаллельные патогенные варианты, в которых приводят к нарушению биосинтеза кофермента Q10 (*COQ2*, *COQ4*, *COQ6*, *COQ7*, *COQ8A*, *COQ8B*, *COQ9*, *PDSS1*, *PDSS2* — в совокупности называемых «гены COQ») [6].

Коэнзим Q (CoQ), также известный как убихинон, представляет собой гидрофобный компонент электрон-транспортной цепи митохондрий и функционирует как переносчик электронов в метаболических процессах, таких как окислительное фосфорилирование, β -окисление жирных кислот и метаболизм холина [7]. Кроме того, CoQ является общим липофильным антиоксидантом, который участвует в защите от самоокисления липидов и регенерации витамина E, еще одного низкомолекулярного антиоксиданта (рис. 6, 8) [8].

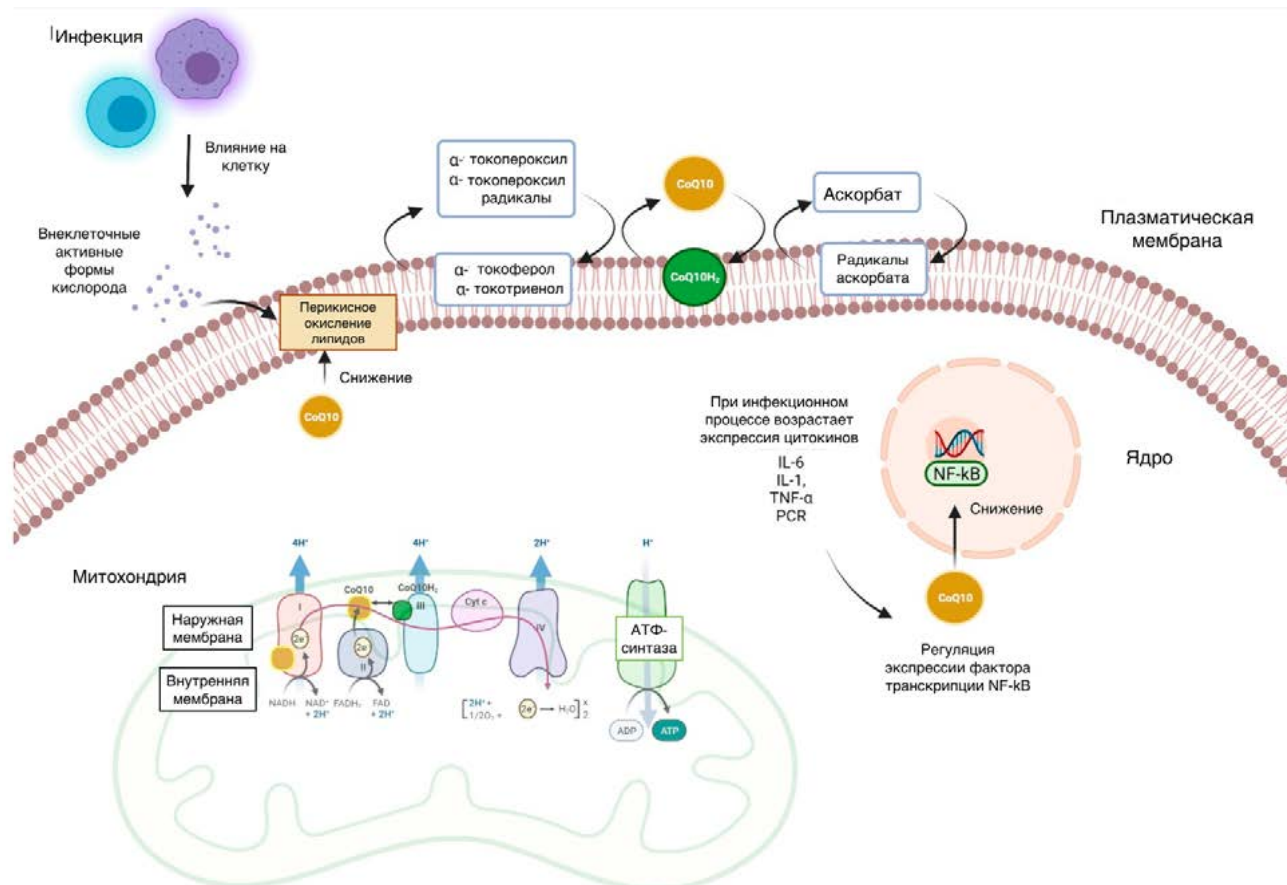


Рис. 6. Биологическая роль коэнзима Q10 (описание в тексте) [8]
Fig. 6. The biological role of coenzyme Q10 (description in the text) [8]

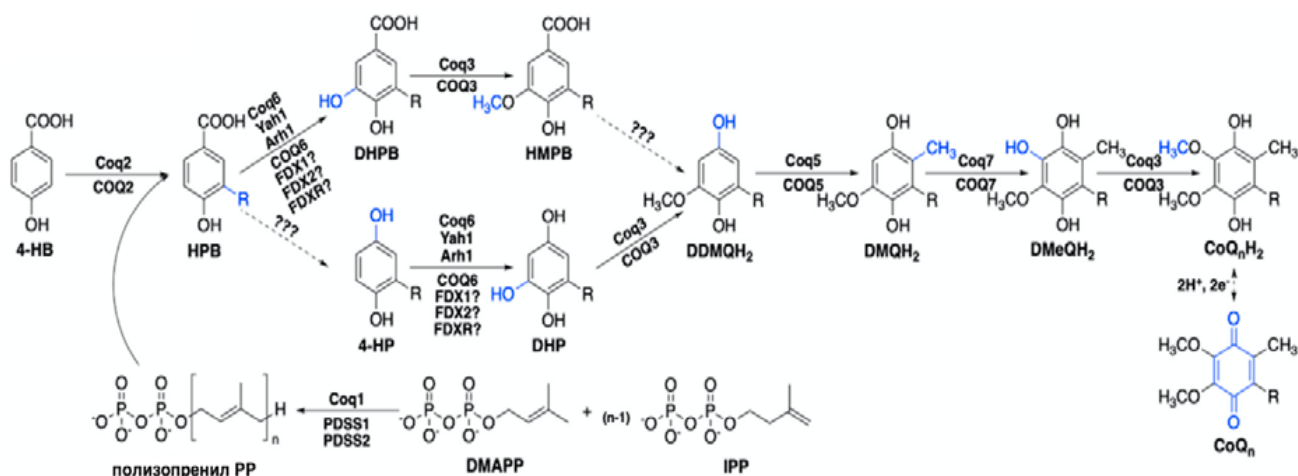


Рис. 7. Биосинтез коэнзима Q10 (описание в тексте) [9]
Fig. 7. Biosynthesis of coenzyme Q10 (description in the text) [9]

Совсем недавно было также установлено, что CoQ играет роль в подавлении ферроптоза [9].

У человека биосинтез CoQ начинается с 4-гидроксibenзойной кислоты, производного тирозина. Основная часть биосинтеза CoQ происходит в митохондриальном матриксе, где по крайней мере 13 полипептидов COQ, кодируемых ядерными генами (PDSS1, PDSS2, COQ2-COQ7, COQ8A (ADCK3), COQ8B (ADCK4), COQ9, COQ10A и

COQ10B), связаны с внутренней митохондриальной мембраной (рис. 7). Полипептиды COQ3—COQ7 и COQ9 собираются в высокомолекулярный комплекс, называемый комплексом CoQ [9].

Мутации в генах, кодирующих полипептиды CoQ, приводят к первичному дефициту CoQ10, так как напрямую влияют на биосинтез CoQ. Это редкое ауто-сомно-рецессивное состояние, сопровождающееся очень вариabельными клиническими проявлениями,

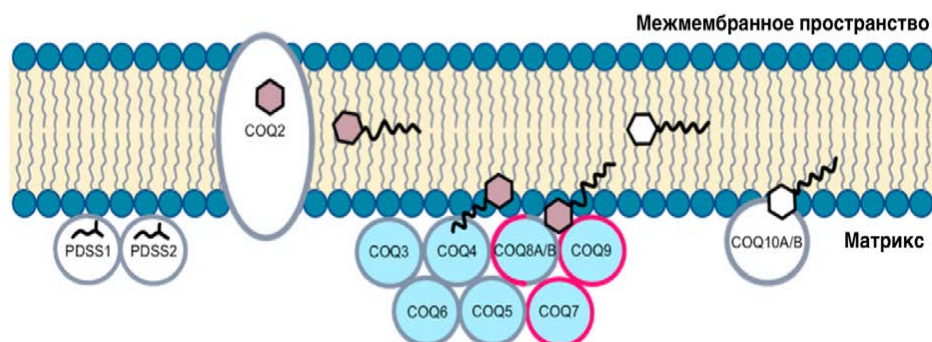


Рис. 8. Комплекс коэнзима Q10 на внутренней мембране митохондрий (описание в тексте) [9]

Fig. 8. Coenzyme Q10 complex on the inner membrane of mitochondria (description in the text) [9]

начиная от изолированных патологий, например, почек или центральной нервной системы (ЦНС), до фатальных мультисистемных расстройств [10]. Клинический полиморфизм может быть связан как с другими генетическими и негенетическими факторами, так и с различными уровнями тканеспецифичной экспрессии, а также и различной степенью патогенности для каждого патогенного варианта и их сочетанием (генотипом). Системы и ткани, на которые обычно влияет первичный дефицит CoQ10, включают ЦНС, сердце, периферическую нервную систему (ПНС), почки и мышцы (рис. 9).

Некоторые более редкие проявления могут включать поражение легких, печени, щитовидной железы и более общие метаболические или сердечно-сосудистые нарушения [7].

На сегодняшний день в литературе описано около 200 пациентов с первичным дефицитом CoQ10, охватывающим мутации в 10 из 14 генов, кодирующих полипептиды COQ. Кроме того, вторичный дефицит CoQ10 может быть результатом старения или лечения статинами, а также связан с мутациями в таких генах, как APTX, BRAF, ETFDH и MUT, которые не связаны напрямую с биосинтезом CoQ10. В настоящее время единственным методом лечения дефицита CoQ10 является экзогенная добавка высоких доз CoQ10 (5–50 мг/кг/сут). Однако терапевтические преимущества экзогенных добавок ограничены из-за крайней гидрофобности и низкой биодоступности CoQ10. Дотация CoQ10 может только замедлить или остановить прогрессирование заболевания [12, 13].

Нарушение функции гена *COQ4* (9q34.11) ассоциировано с фенотипом синдрома Альперса — Гуттенлохера, синдромом Лея, дефицитом пируватдегидрогеназного комплекса. Для заболеваний характерна широкая вариабельность клинической картины. У большинства пациентов с состояниями, ассоциированными с геном *COQ4* (выявленными компаунд-гетерозиготными или гомозиготными патогенными вариантами, отмечается раннее начало заболевания с развитием энцефалопатии (грубая задержка психомоторного развития, мышечная гипотония, судорожный синдром, патологический ритм ЭЭГ), респираторными нарушениями,

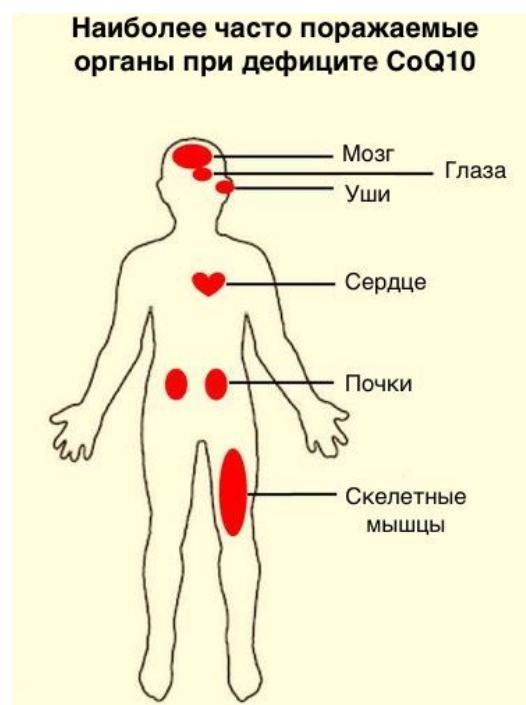


Рис. 9. Наиболее часто поражаемые органы при дефиците CoQ10 [11]

Fig. 9. The most frequently affected organs in deficiency CoQ10 [11]

отсутствием поражения почек, тяжелой кардиомиопатией, летальным исходом. Описаны пациенты, у которых наблюдались неонатальные судороги, энцефалопатия, атрофические изменения головного мозга [14], в других ведущих проявлениями в клинической картине отмечены ранняя атаксия и невропатия [15]. Также представлены сведения о нескольких пациентах с патогенными вариантами гена *COQ4*, у которых в раннем неонатальном периоде отмечалась тяжелая кардиореспираторная недостаточность, приведшая к летальному исходу в первые дни после рождения, в 2 случаях выявлена повышенная секреция 2-оксоглутаровой кислоты в моче [16]. У нашего пациента также отмечена патологическая экскреция 2-оксоглутаровой кислоты (1515 ммоль/моль креатинина).

Эпилептические приступы у пациентов с первичными митохондриальными нарушениями ха-

рактируются комбинацией различных типов пароксизмов, как и у представленного пациента. ЭЭГ изменения наблюдаются у 90 % больных, включают замедление основной активности, эпилептиформной активностью в межиктальный период и фокальными и полифокальными иктальными изменениями [17]. У нашего пациента выявлены значимые изменения ЭБА с 13 недели жизни — формирование патологического паттерна «вспышка — подавление» с последующей трансформацией в выраженное замедление основной активности и регистрацией иктальной активности. Примечательно, что патологическое изменение ЭБА появилось значительно позже клинического проявления эпилептических приступов.

В клинической картине приведенного случая помимо тяжелого эпилептического синдрома отмечались неврологические нарушения, характерные для митохондриальных дисфункций — мышечная гипотония, грубая задержка ПМР. Отдельные авторы отмечают у детей раннего возраста с первичными митохондриальными нарушениями наряду с фармакорезистентной тяжелой эпилепсией и мышечной гипотонией появления миоклонических гиперкинезов, которые считаются также обильным признаком первичных митохондриальных заболеваний [18]. У нашего пациента также наблюдались миоклонические гиперкинезы, которые по мере развития заболевания имели отрицательную динамику.

Для пациентов с заболеваниями, ассоциированными с геном *COQ4*, характерны структурные изменения головного мозга. Ряд МР-исследований головного мозга выявил у индивидуумов с патогенными биаллельными вариантами гена *COQ4* и ранним началом манифестации энцефалопатии (неонатальный период) атрофические церебральные изменения, развитие микроцефалии [19]. У нашего пациента некротические изменения базальных ядер (двухстороннее поражение скорлупы, бледного шара) диагностированы только в возрасте 4 месяцев (по результатам первого МРТ исследования головного мозга структурных изменений выявлено не было). В 6 месяцев отмечалась выраженная отрицательная динамика с обширным повреждением белого и серого вещества больших полушарий, мозжечка, ствола мозга. Некротические изменения базальных ядер, обнаруженные у нашего пациента, сходны со структурными изменениями головного мозга, которые описаны у пациентов раннего возраста с болезнью Лея, ассоциированной с геном *COQ4* [20].

ВЫВОДЫ

Представленное описание клинического случая дефицита коэнзима Q10 демонстрирует фенотипическое разнообразие нозологических форм, ассоциированных с нарушением функции гена *COQ4*. Ключевыми симптомами в данном примере стали

такие неспецифические проявления, как: эпилептическая энцефалопатия, выраженная мышечная гипотония, изменение чечевицеобразных ядер, атрофические изменения головного мозга, супрессивный тип ЭЭГ. Важно отметить, отсутствие основных клинико-биохимических изменений, характерных для митохондриальных заболеваний (за исключением умеренной гипераммониемии, индуцированной введением препаратов вальпроевой кислоты), а также отсутствие положительного эффекта заместительной метаболической терапии. Идентификация данной формы эпилептической энцефалопатии стала возможной благодаря широкому использованию новых методов молекулярно-генетической диагностики моногенных заболеваний.

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. Stenton S. L., Prokisch H. Genetics of mitochondrial diseases: Identifying mutations to help diagnosis // *EBioMedicine*. — 2020. — Vol. 56. — P. 102784. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102784.
2. Tan J., Wagner M., Stenton S. L. et al. Lifetime risk of autosomal recessive mitochondrial disorders calculated from genetic databases // *EBioMedicine*. — 2020. — Vol. 54. — P. 102730.
3. Wesol-Kucharska D., Rokicki D., Jezela-Stanek A. Epilepsy in mitochondrial diseases-current state of knowledge on aetiology and treatment // *Children*. — 2021. — Vol. 8. — P. 532. DOI: 103390.
4. Lim A., Thomas R. H. The mitochondrial epilepsies // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* — 2020. — Vol. 24. — P. 47–52.
5. Fisher R. S., Cross J. H., French J. A. et al. Operational classification of seizure types by the International League against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology // *Epilepsia*. — 2017. — Vol. 58. — P. 522–530.
6. Marbois B., Gin P., Gulmezian M., Clarke C. F. The yeast Coq4 polypeptide organizes a mitochondrial protein complex essential for coenzyme Q biosynthesis // *Biochim. Biophys. Acta*. — 2009. — Vol. 1791, № 1. — P. 69–75.
7. Gherardi G., Corbioli G., Ruzza F., Rizzuto R. CoQ10 and resveratrol effects to ameliorate aged-related mitochondrial dysfunctions // *Nutrients*. — 2022. — Vol. 14. — P. 4326. DOI: 10.3390/nu14204326.

8. Sifuentes-Franco S., Sanchez-Marcias D. C., Carrillo-Ibarra S. et al. Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Coenzyme Q10 Supplementation on Infectious Diseases // *Healthcare*. – 2022. – Vol. 10, № 3. – P. 487. DOI: 10.3390/healthcare10030487.

9. Wang S., Jain A., Novales N. A. et al. Predicting and Understanding the Pathology of Single Nucleotide Variants in Human COQ Genes // *Antioxidants*. – 2022. – Vol. 11. – P. 2308. DOI: 10.3390/antiox11122308.

10. Alcázar-Fabra M., Rodríguez-Sánchez F., Trevisson E., Brea-Calvo G. Primary Coenzyme Q deficiencies: A literature review and online platform of clinical features to uncover genotype-phenotype correlations // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2021. – Vol. 167, № 1. – P. 141–180.

11. Wang Y., Hekimi S. The efficacy of coenzyme Q10 treatment in alleviating the symptoms of primary coenzyme Q10 deficiency: a systematic review // *J Cell Mol Med*. – 2022. – Vol. 26, № 17. – P. 4635–4644. DOI: 10.1111/jcmm.17488.

12. Wesól-Kucharska D., Rokicki D., Jezela-Stanek A. Epilepsy in mitochondrial diseases – current state of knowledge on aetiology and treatment // *Children*. – 2021. – Vol. 8. – P. 532. DOI: 10.3390/children8070532.

13. Campisi L., La Motta C. The use of the Coenzyme Q10 as a food supplement in the management of fibromyalgia: a critical review // *Antioxidants*. – 2022. – Vol. 11, №10. – P. 1969. DOI: 10.3390/antiox11101969.

14. Chung W. K., Martin K., Jalas C. et al. Mutations in COQ4, an essential component of coenzyme Q biosynthesis, cause lethal neonatal mitochondrial encephalomyopathy // *J Med Genet*. – 2015. – Vol. 52. – P. 627–35.

15. Bosch A. M., Kamsteeg E.-J., Rodenburg R. J. et al. Coenzyme Q10 deficiency due to a COQ4 gene defect causes childhood-onset spinocerebellar ataxia and stroke-like episodes // *Mol. Genetics and Metabolism Report*. – 2018. – Vol. 17. – P. 19–21.

16. Brea-Calvo G., Haack T. B., Karall D. et al. COQ4 Mutations cause a broad spectrum of mitochondrial disorders associated with CoQ10 deficiency // *The American J of Human genetics*. – 2015. – Vol. 96. – P. 309–317.

17. Ticci C., Sicca F., Ardisson A. et al. Mitochondrial epilepsy: A cross-sectional nationwide Italian survey // *Neurogenetics*. – 2020. – Vol. 2. – P. 87–96.

18. Loprione P., Gomes F., Montano V. et al. Mitochondrial epilepsy, a challenge for neurologists // *Inf J. Ned Sci*. – 2022. – Vol. 23. – P. 13216. DOI: 103390.

19. Sondheimer N., Newson S., Cameron J. M. et al. Novel recessive mutations in COQ4 cause severe infantile cardiomyopathy and encephalopathy associated with CoQ10 deficiency // *Mol Genetics and Metabolism Report*. – 2017. – Vol. 12. – P. 23–27.

20. Yu M. H., Tsang M. H., Lai S. et al. Primary coenzyme Q10 deficiency-7: expanded phenotypic spectrum and a founder mutation in southern Chinese // *NPJ Genom Med*. – 2019. – Vol. 4. – P. 18. DOI: 10.1038/s41525-019-009s.

REFERENCES

1. Stenton S. L., Prokisch H. Genetics of mitochondrial diseases: Identifying mutations to help diagnosis // *EBioMedicine*. 2020;56:102784. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102784.

2. Tan J., Wagner M., Stenton S. L. et al. Lifetime risk of autosomal recessive mitochondrial disorders calculated from genetic databases // *EBioMedicine*. 2020;54:102730.

3. Wesol-Kucharska D., Rokicki D., Jezela-Stanek A. Epilepsy in Mitochondrial Diseases -Current State of Knowledge on Aetiology and Treatment // *Children*. 2021;8:532. DOI: 103390.

4. Lim A., Thomas R. H. The mitochondrial epilepsies // *Eur. J. Paediatr. Neurol*. 2020;24:47–52.

5. Fisher R. S., Cross J. H., French J. A. et al. Operational classification of seizure types by the International League against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology // *Epilepsia*. 2017;58:522–530.

6. Marbois B., Gin P., Gulmezian M., Clarke C. F. The yeast Coq4 polypeptide organizes a mitochondrial protein complex essential for coenzyme Q biosynthesis // *Biochim. Biophys. Acta*. 2009;1791(1):69–75.

7. Gherardi G., Corbioli G., Ruzza F., Rizzuto R. CoQ10 and resveratrol effects to ameliorate aged-related mitochondrial dysfunctions // *Nutrients*. 2022;14:4326. DOI: 10.3390/nu14204326.

8. Sifuentes-Franco S., Sanchez-Marcias D. C., Carrillo-Ibarra S. et al. Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Coenzyme Q10 Supplementation on Infectious Diseases // *Healthcare*. 2022;10(3):487. DOI: 10.3390/healthcare10030487.

9. Wang S., Jain A., Novales N. A. et al. Predicting and understanding the pathology of single nucleotide variants in human COQ genes // *Antioxidants*. 2022;11:2308. DOI: 10.3390/antiox11122308.

10. Alcázar-Fabra M., Rodríguez-Sánchez F., Trevisson E., Brea-Calvo G. Primary Coenzyme Q deficiencies: a literature review and online platform of clinical features to uncover genotype-phenotype correlations // *Free Radical Biology and Medicine*. 2021;167(1):141–180.

11. Wang Y., Hekimi S. The efficacy of coenzyme Q10 treatment in alleviating the symptoms of primary coenzyme Q10 deficiency: a systematic review // *J Cell Mol Med*. 2022;26(17):4635–4644. DOI: 10.1111/jcmm.17488.

12. Wesól-Kucharska D., Rokicki D., Jezela-Stanek A. Epilepsy in mitochondrial diseases – current state of knowledge on aetiology and treatment // *Children*. 2021;8:532. DOI: 10.3390/children8070532.

13. Campisi L., La Motta C. The use of the coenzyme Q10 as a food supplement in the management of fibromyalgia: a critical review // *Antioxidants*. 2022;11(10):1969. DOI: 10.3390/antiox11101969. 2022.

14. Chung W. K., Martin K., Jalas C. et al. Mutations in COQ4, an essential component of coenzyme Q biosynthesis, cause lethal neonatal mitochondrial encephalomyopathy // *J Med Genet*. 2015;52:627–35.

15. Bosch A. M., Kamsteeg E.-J., Rodenburg R. J. et al. Coenzyme Q10 deficiency due to a COQ4 gene defect causes childhood-onset spinocerebellar ataxia and stroke-like episodes // *Mol. Genetics and Metabolism Report*. 2018;17:19–21.

16. Brea-Calvo G., Haack T. B., Karall D. et al. COQ4 mutations cause a broad spectrum of mitochondrial disorders associated with CoQ10 deficiency // *The American J of Human genetics*. 2015;96:309–317.

17. Ticci C., Sicca F., Ardisson A. et al. Mitochondrial epilepsy: A cross-sectional nationwide Italian survey // *Neurogenetics*. 2020;2:87–96.

18. Loprione P., Gomes F., Montano V. et al. Mitochondrial epilepsy, a challenge for neurologists // *Inf J. Ned Sci*. 2022;23:13216. DOI: 103390.

19. Sondheimer N., Newson S., Cameron J. M. et al. Novel recessive mutations in COQ4 cause severe infantile cardiomyopathy and encephalopathy associated with CoQ10 deficiency // *Mol Genetics and Metabolism Report*. 2017;12:23–27.

20. Yu M. H., Tsang M. H., Lai S. et al. Primary coenzyme Q10 deficiency-7: expanded phenotypic spectrum and a founder mutation in southern Chinese // *NPJ Genom Med*. 2019;4:18. DOI: 10.1038/s41525-019-009s.

Информация об авторах

Мелашенко Татьяна Владимировна, врач — детский невролог высшей категории, ПЦ (перинатальный центр), Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-6693-8710; **Лаптиев Сергей Александрович**, кандидат биологических наук, врач-генетик КДЦ (клинико-диагностический центр), ассистент кафедры медицинской биологии и генетики, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0004-0163-0271; **Малеков Дамир Асиятович**, врач-рентгенолог, зав. отделением лучевой диагностики №1, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (Санкт-Петербург, Россия); **Фомина Мария Юрьевна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры неонатологии с курсами акушерства-гинекологии ФП ДПО, врач детский невролог высшей категории, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (Санкт-Петербург, Россия); **Новоселова Ольга Григорьевна**, кандидат медицинских наук, врач-генетик, зав. МГЦ (медико-генетический центр), Детская городская клиническая больница им. Н. Ф. Филатова (Москва, Россия); **Биканов Роман Андреевич**, генетик-биолог, зав. Медико-генетической лаборатории Ферст Генетик (Москва, Россия); **Цибульская Дарья Сергеевна**, кандидат биологических наук, ведущий специалист отдела биоинформатики Диджитал Дженомикс (Москва, Россия); **Смирнова Анна Викторовна**, научный сотрудник Диджитал Дженомикс (Москва, Россия).

Information about authors:

Melashenko Tatyana V., Pediatric Neurologist of the Highest Category, Perinatal Center, St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-6693-8710; **Laptiev Sergey A.**, Cand. of Sci. (Biol.), Geneticist of the Clinical and Diagnostic Center, Assistant of the Department of Medical Biology and Genetics, St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0004-0163-0271; **Malekov Damir A.**, Radiologist, Head of the Department of Radiation Diagnostics № 1, St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia); **Fomina Marina Y.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Neonatology with Courses of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Pediatric Neurologist of the Highest Category, St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia); **Novoselova Olga G.**, Cand. of Sci. (Med.), Geneticist, Head of Medical and Genetic Center, N.F. Filatov Children's City Hospital (Moscow, Russia); **Bikanov Roman A.**, Geneticist and Biologist, Head of Medical and Genetic Laboratory «First Genetics» (Moscow, Russia); **Tsibulskaya Daria S.**, Cand. of Sci. (Biol.), Leading Specialist of the Bioinformatics Department of «Digital Genomics» (Moscow, Russia); **Smirnova Anna V.**, Research Fellow at «Digital Genomics».

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

«Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова» — официальный научный журнал ПСПбГМУ, публикующий статьи по проблемам медицинской науки, практики и преподавания.

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

В журнале имеются следующие разделы:

- передовые статьи;
- оригинальные статьи;
- обзоры и лекции;
- дискуссии;
- в помощь практическому врачу;
- краткие сообщения;
- история и современность;
- исторические даты;
- информация о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

• Редакция обеспечивает экспертную оценку (двойное слепое рецензирование, которое предполагает, что ни рецензент, ни автор не знают друг друга) материалов, соответствующих ее тематике, с целью их экспертной оценки.

• Все рецензенты являются признанными специалистами по тематике рецензируемых материалов и имеют в течение последних 3 лет публикации по тематике рецензируемой статьи.

• Один из рецензентов является членом редколлегии журнала. После получения двух положительных рецензий статья рассматривается на заседании редколлегии, с обязательным участием члена редколлегии, рецензировавшего статью. По итогам обсуждения выносится решение о публикации статьи, отклонении, или ее доработке под руководством назначенного члена редакционной коллегии. В случае расхождения оценки статьи внешним рецензентом и членом редколлегии может быть назначено дополнительное рецензирование.

• На основании письменных рецензий и заключения Редколлегии рукопись принимается к печати, высылается автору (соавторам) на доработку или отклоняется.

• В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ.

• Редакция обязуется направлять копии рецензий в Министерство образования и науки Российской Федерации при поступлении в редакцию издания соответствующего запроса.

• Рецензии хранятся в издательстве и в редакции издания в течение 5 лет.

• Статьи публикуются в журнале бесплатно.

ИНДЕКСИРОВАНИЕ

Публикации в журнале «Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова» входят в системы расчетов индексов цитирования авторов и журналов. «Индекс цитирования» — числовой показатель, характеризующий значимость данной статьи и вычисляющийся на основе последующих публикаций, ссылающихся на данную работу.

Журнал индексируется в системах:

• Российский индекс научного цитирования — библиографический и реферативный указатель, реализованный в виде базы данных, аккумулирующий информацию о публикациях российских ученых в российских и зарубежных научных изданиях. Проект РИНЦ разрабатывается с 2005 г. компанией «Научная электронная библиотека» (elibrary.ru). На платформе elibrary к 2012 г. размещено более 2400 отечественных журналов;

• Академия Google (Google Scholar) — свободно доступная поисковая система, которая индексирует полный текст научных публикаций всех форматов и дисциплин. Индекс Академии Google включает в себя большинство рецензируемых online журналов Европы и Америки крупнейших научных издательств.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Рекомендаций по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах» («Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals»), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

Редакция журнала при принятии решений и разрешении возможных конфликтов придерживается признанных международных правил, регулирующих этические взаимоотношения между всеми участниками публикационного процесса — авторами, редакторами, рецензентами, издателем и учредителем.

Положения, перечисленные в этом разделе, основаны на рекомендациях Committee on Publication Ethics (COPE), Publication Ethics and Publication Malpractice Statement издательства Elsevier, Декларации Ассоциации научных редакторов и издателей «Этические принципы научных публикации».

I. Положение об информированном согласии

В своей работе журнал «Учёные записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» опирается на положения Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации в ред. 2013 г. (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects) и стремится обеспечить соблюдение этических норм и правил сбора данных для исследований, которые проводятся с участием людей. Перед началом проведения исследования ученый должен ознакомиться с положениями об информированном согласии Хельсинкской декларации и проводить исследование в строгом соответствии с принципами, изложенными ниже (пункты 25 — 32 в оригинальном документе).

1. Участие в качестве субъектов исследования лиц, способных дать информированное согласие, должно быть добровольным. Несмотря на то, что в ряде случаев может быть уместной консультация с родственниками или лидерами социальной группы, ни одно лицо, способное дать информированное согласие, не может быть включено в исследование, если оно не дало своего собственного добровольного согласия. В медицинском исследовании с участием в качестве субъектов исследования лиц, способных дать информированное согласие, каждый потенциальный субъект должен получить достаточную информацию о целях, методах, источниках финансирования, любых возможных конфликтах интересов, принадлежности к каким-либо организациям, ожидаемой пользе и потенциальных рисках, о неудобствах, которые могут возникнуть вследствие участия в исследовании, условиях, действующих после окончания исследования, а также о любых иных значимых аспектах исследования. Потенциальный субъект исследования

должен быть проинформирован о своем праве отказаться от участия в исследовании или отозвать свое согласие на участие в любой момент без каких-либо неблагоприятных для себя последствий. Особое внимание должно уделяться специфическим информационным потребностям каждого потенциального субъекта, а также методам, используемым для предоставления информации.

2. Убедившись, что потенциальный субъект понял предоставленную ему информацию, врач или иное лицо, имеющее соответствующую квалификацию, должны получить добровольное информированное согласие субъекта на участие в исследовании, предпочтительно в письменной форме. Если согласие не может быть выражено в письменной форме, должно быть надлежащим образом оформлено и засвидетельствовано устное согласие. Всем субъектам медицинского исследования должна быть предоставлена возможность получения информации об общих выводах и результатах исследования.

3. При получении информированного согласия на участие в исследовании врач должен проявлять особую осмотрительность в тех случаях, когда потенциальный субъект находится в зависимом по отношению к врачу положении, или может дать согласие под давлением. В таких случаях информированное согласие должно быть получено лицом, имеющим соответствующую квалификацию и полностью независимым от такого рода отношений.

4. Если потенциальным субъектом исследования является лицо, не способное дать информированное согласие, врач должен получить информированное согласие его законного представителя. Такие лица не должны включаться в исследование, которые не несут для них вероятной пользы, кроме случаев, когда такое исследование проводится в целях улучшения оказания медицинской помощи группе людей, представителем которой является потенциальный субъект, не может быть заменено исследованием на лицах, способных дать информированное согласие, а также связано только с минимальными рисками и неудобствами.

5. Если потенциальный субъект, признанный не способным дать информированное согласие, способен, тем не менее, выразить собственное отношение к участию в исследовании, врач должен запросить его мнение в дополнение к согласию его законного представителя. Несогласие потенциального субъекта должно учитываться.

6. Исследования с участием субъектов, физически или психически не способных дать согласие, например, пациентов, находящихся в бессознательном состоянии, могут проводиться только при условии, что физическое или психическое состояние, препятствующее получению информированного согласия, является неотъемлемой характеристикой исследуемой группы. В таких случаях врач должен запрашивать информированное согласие у законного представителя. Если такой представитель не доступен и если включение пациента не может быть отсрочено, исследование может проводиться без получения информированного согласия при условии, что особые причины для включения субъектов в исследование в состоянии, препятствующем предоставлению информированного согласия, оговорены в протоколе исследования, а проведение исследования одобрено комитетом по этике. При первой возможности должно быть получено согласие субъекта или его законного представителя на продолжение участия в исследовании.

7. Врач должен предоставить пациенту полную информацию о том, какие из аспектов лечения относятся к проводимому исследованию. Отказ пациента участвовать в исследовании или решение о выходе из исследования не должны отражаться на его взаимоотношениях с врачом.

8. В медицинских исследованиях с использованием биологических материалов или данных, допускающих идентификацию лица, от которого они были получены,

например, при исследованиях материалов либо данных, содержащихся в биобанках или аналогичных хранилищах, врач должен получить информированное согласие на получение, хранение и/или повторное использование таких материалов и данных. Могут иметь место исключения, когда получение согласия для такого исследования невозможно или нецелесообразно. В таких случаях исследование может проводиться только после рассмотрения и одобрения комитетом по этике.

II. Положение о правах человека

При представлении результатов экспериментальных исследований на людях необходимо указать, соответствовали ли проведенные процедуры этическим нормам, прописанным в Хельсинкской декларации. Если исследование проводилось без учета принципов Декларации, необходимо обосновать выбранный подход к проведению исследования и гарантировать, что этический комитет организации, в которой проводилось исследование, одобрил выбранный подход.

III. Оформление рукописи

1. Рукопись. Направляется в редакцию в электронном варианте через online-форму. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение *.doc, *.docx, *.rtf).

2. Объем полного текста рукописи должен составлять примерно 0,5 авторских листа (20 000 знаков).

3. Формат текста рукописи. Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,0 pt. Отступы с каждой стороны страницы — 2 см. Выделения в тексте можно приводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «Найти и заменить»).

4. Файл с текстом статьи, загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы). Структура рукописи должна соответствовать шаблону:

- **Авторы статьи.** При написании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества (Иванов П. С., Петров С. И., Сидоров И. П.)

- **Название учреждения.** Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и ФИО авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

- **Русскоязычная аннотация** должна быть (если работа оригинальная) структурированной: введение, цель, материал и методы, результаты, выводы. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен быть в пределах 150 — 200 слов (250 — 750 знаков). В аннотации не должно быть общих слов. Рекомендуем обратиться к руководствам по написанию аннотаций, например: <http://authorservices.taylorandfrancis.com/abstracts-and-titles/> (англ.) или: <http://www.scieditor.ru/jour/article/view/19> (русс.)

- **Название статьи.**

- **Ключевые слова.** Необходимо указать ключевые слова (от 4 до 10), способствующие индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке.

- **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.

- **Article title.** Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по

смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

Название статьи на английском языке рекомендуем давать с прописных букв (кроме предлогов и союзов):

Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure in Elderly People: Literature Review

• **Author names.** ФИО необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях, корректный формат: Ivan I. Ivanov. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN.

• **Affiliation.** Необходимо указывать англоязычное название учреждения. Наиболее полный список названий российских учреждений в их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ: eLibrary.ru.

• **Keywords.** Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США — Medical Subject Headings (MeSH).

• **Полный текст** (на русском и/или английском языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать формату **IMRAD** (Introduction, Methods, Results and Discussion — Введение, Методы, Результаты и Обсуждение) с выделением соответствующих разделов.

• **Благодарности на русском языке:** в этом разделе должны быть указаны ФИО людей, которые помогали в работе над статьей, но не являются авторами, а также информация о финансировании, как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

• **Благодарности на английском языке (Acknowledgements).**

• **Информация о конфликте интересов** (перевод этой информации также должен быть сделан). Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов не является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.

• **Список литературы (и перевод).** Оформление списка литературы осуществляется в соответствии с требованиями «Ванкуверского стиля» с указанием в конце источника индекса DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Поиск DOI на сайте: <http://search.crossref.org/>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке.

Правила оформления списка литературы

Нумерация в списке литературы осуществляется по мере цитирования, а не в алфавитном порядке. В тексте статьи библиографические ссылки даются цифрами в квадратных скобках: [1, 2, 3, 4, 5].

Внимание!

НЕ ЦИТИРУЮТСЯ:

— тезисы, учебники, учебные пособия. Материалы конференций могут быть включены в список литературы только в том случае, если они доступны, обнаруживаются поисковыми системами;

— статистические сборники (указываются в постраничных сносках);

— диссертации без депонирования не указываются вообще!

Источниками в списке литературы могут быть печатные (опубликованные, изданные полиграфическим способом) и электронные издания (книги, имеющие ISBN, или статьи из периодических журналов, имеющие ISSN).

Примеры оформления

При оформлении ссылки рекомендуется обращать внимание на пример ниже, учитывая все детали (интервалы, знаки препинания, заглавные буквы и пр.):

Дулаев А. Л., Цег А. Н., Усубалиев Л. Н., Ильющенко К. Г., Муштин Н. Е. Результаты первичного эндопротезирования тазобедренного сустава при переломах вертельной области бедренной кости у пациентов пожилого возраста // Ученые 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, прикладываемой в редакцию журнала.

• **Английский язык и транслитерация.** При публикации статьи часть или вся информация должна быть продублирована на английский язык или транслитерирована (имена собственные).

При транслитерации рекомендуется использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names / Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press как «British Standard». Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой: <http://www.transliteration.com/transliteration/en/russian/bgn-pcgn/>.

• **Таблицы** следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны. *Названия таблиц необходимо переводить на английский.*

• **Рисунки** (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключением работ, где это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подрисуночной подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны. *Подрисуночные подписи необходимо переводить на английский.*

• **Фотографии, отпечатки экранов мониторов** (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для

подачи статьи в виде файлов формата *.jpeg, *.bmp, *.gif (*.doc и *.docx — в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть >300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисуночную 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 stood before initials of the name and the patronymic (Ivanov P. S., Petrov S. I., Sidorov I. P.).

• **Affiliation in Russian.** You should use the official FULL name of institution (without abbreviations). If authors from different institutions took part in the writing of the manuscript, it is necessary to correlate names of institutions and author names adding numerical indices in the upper register before names of institutions and surnames of appropriate authors.

• **Abstract in Russian** should be (if the work is original) structured: introduction, objective, material and methods, results, conclusion. The abstract should fully correspond to the content of the work. The text length of the abstract should be within 150–200 words (250–750 characters). The abstract should not contain general words. We refer to use guidelines for writing annotations, for example: <http://authorservices.taylorandfrancis.com/abstractsandtitles/> (Eng.) or: <http://www.scieditor.ru/jour/article/view/19> (Russ.)

• **Article title.**

• **Keywords.** It is necessary to use keywords (from 4 to 10) that promote the indexing of the manuscript in search engines. Keywords should correspond in pairs in Russian and English.

• **Abstract in English.** The English version of the abstract of the manuscript should be in the sense and structure fully consistent with the Russian version and correct in terms of English.

• **Article title in English.** The article title in English should be correct in terms of English and within the sense fully consistent with the Russian version. We recommend to write the article title in English in capital letters (except prepositions and conjunctions): Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure in Elderly People: Literature Review.

• **Author names in English.** Full name should be printed in accordance with your foreign passport or in the same way as previously published in foreign journals. The correct format: Ivan I. Ivanov. Authors who publish for the first time and do not have foreign passport should use the transliteration standard BGN/PCGN.

• **Affiliation in English.** You should use the english name of an institution. The most complete list of names of Russian institutions and their official English version can be found on the RUNEB website: eLibrary.ru.

• **Keywords in English.** When selecting keywords in English, you should use the thesaurus of the U. S. National Library of Medicine — Medical Subject Headings (MeSH).

• **Full text** (in Russian and/or English) should be structured in sections. The structure of the full text of the manuscript devoted to the description of the results of the original research should correspond to the format **IMRAD** (Introduction, Methods, Results and Discussion) with marking appropriate sections.

• **Acknowledgements in Russian:** this section should 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

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 «Урал Пресс». 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*

18+

Журнал зарегистрирован
Государственным комитетом Российской Федерации по печати.
Свидетельство ПИ № ФС 77 - 83642 от 26 июля 2022 г.
Подписано в печать 10.04.2024 г. Формат бумаги 60×90^{1/8}.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 12,25. Тираж 1000 экз. № 70/24.
РИЦ ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова,
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8.

© УЧЁНЫЕ ЗАПИСКИ ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, 2023