



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. XXXI · № 1 · 2024

SAINT PETERSBURG
2024

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 XXXI • № 1 • 2024

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
2024

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. Вальдмана, советник при ректорате, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

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

Ответственный секретарь –

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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. Чернуцкого 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. Kuvtaya – 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

Калашникова М. Р., Дулаев А. К., Наконечный Д. Г., Кутянов Д. И., Жигало А. В., Почтенко В. В., Морозов В. В., Огородник Е. В.

ПОЧЕМУ МОЖЕТ БЫТЬ НЕЭФФЕКТИВНА ХИРУРГИЧЕСКАЯ ДЕКОМПРЕССИЯ ЗАПЯСТНОГО КАНАЛА. ОЧЕВИДНЫЕ И НЕОБЫЧНЫЕ ПРИЧИНЫ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ10

Организация здравоохранения

Цебровская Е. А., Теплов В. М., Коршунова А. А., Бурыкина В. В., Клюковкин К. С., Багненко С. Ф.

ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ СТАЦИОНАРНОГО ОТДЕЛЕНИЯ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В ЛЕЧЕНИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ НЕОТЛОЖНЫХ СОСТОЯНИЙ: МОДЕЛИРОВАНИЕ НАГРУЗКИ И ЭКОНОМИКИ22

Оригинальные работы

Дерюгина А. В., Ястребов П. В., Бояринов Г. А., Полозова А. В., Шабалин М. А., Киселевич В. Е.

ВЛИЯНИЕ РЫБЬЕГО ЖИРА И ОЗОНИРОВАННОГО РЫБЬЕГО ЖИРА НА ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТАТУС ЖИВОТНЫХ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ28

Кузнецова Д. А., Лапин С. В., Щукина О. Б., Губонина И. В., Каманин А. А.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ASCA И ANCA ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА37

Сорокина Л. Н., Лукина О. В., Павлова А. С., Минеев В. Н., Трофимов В. И.

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ ВТОРОГО ТИПА – ЗАБОЛЕВАНИЯ С ЦИТОКИНОВЫМ ДИСБАЛАНСОМ47

Протас А. В., Миколайчук О. В., Попова Е. А., Тимошук К. В., Майстренко Д. Н., Молчанов О. Е., Шаройко В. В., Семенов К. Н.

ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 1,3,5-ТРИАЗИНА КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АГЕНТЫ: СИНТЕЗ И ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ *IN VITRO*55

Наблюдения из практики

Борисов А. В., Чернов И. А., Родионов В. Э., Авдалян А. М., Проценко Д. Н., Ничипоров А. И., Кукушкин В. И., Кириллов Ю. А.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ МУЛЬТИПЛЕКСНОГО АНАЛИЗА МОРФОЛОГИЧЕСКОГО СУБСТРАТА ОПУХОЛИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПИГМЕНТНОЙ И БЕСПИГМЕНТНОЙ ПОВЕРХНОСТНЫХ МЕЛАНОМ КОЖИ НА ПРИМЕРЕ ДВУХ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ62

Шидловский В. А., Горьковская Е. А., Яковлев А. А., Лалаян Т. В., Смочилин А. Г.

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ПОЗДНЕГО ДЕБЮТА КОНЦЕНТРИЧЕСКОГО СКЛЕРОЗА БАЛО70

Правила для авторов77

CONTENTS

Reviews and lectures

Kalashnikova M. R., Dulaev A. K., Nakonechny D. G., Kutyanov D. I., Zhigalo A. V., Pochtenko V. V.,
Morozov V. V., Ogorodnik E. V.

WHY SURGICAL DECOMPRESSION OF THE CARPAL TUNNEL MAY NOT BE EFFECTIVE.
OBVIOUS AND UNUSUAL REASONS FOR THE FAILURE OF SURGICAL TREATMENT10

Health care organization

Tsebrovskaya E. A., Teplov V. M., Korshunova A. A., Burykina V. V., Klyukovkin K. S., Bagnenko S. F.

ADVANTAGES AND DISADVANTAGES OF AN INPATIENT EMERGENCY DEPARTMENT
IN THE TREATMENT OF THERAPEUTIC EMERGENCIES: LOAD AND ECONOMIC MODELING22

Original papers

Deryugina A. V., Yastrebov P. V., Boyarinov G. A., Polozova A. V., Shabalin M. A., Kiselevich V. E.

THE EFFECT OF FISH OIL AND OZONATED FISH OIL ON THE OXIDATIVE STATUS
OF ANIMALS DURING SIMULATION OF PHYSICAL LOAD28

Kuznetsova D. A., Lapin S. V., Shchukina O. B., Gubonina I. V., Kamanin A. A.

PREDICTIVE VALUE OF ASCA AND ANCA IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASES37

Sorokina L. N., Lukina O. V., Pavlova A. S., Mineev V. N., Trofimov V. I.

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS –
DISEASES WITH CYTOKINE IMBALANCE47

Protas A. V., Mikolaichuk O. V., Popova E. A., Timoshchuk K. V., Maistrenko D. N., Molchanov O. E.,
Sharoyko V. V., Semenov K. N.

FUNCTIONALIZED 1,3,5-TRIAZINE-DERIVATIVES AS PROMISING ANTICANCER AGENTS:
SYNTHESIS AND CYTOTOXIC ACTIVITY IN VITRO55

Observation from practice

Borisov A. V., Chernov I. A., Rodionov V. E., Avdalyan A. M., Protsenko D. N., Nichiporov A. I.,
Kukushkin V. I., Kirillov Yu. A.

THE USE OF THE RESULTS OF MULTIPLEX ANALYSIS OF THE MORPHOLOGICAL
SUBSTRATE OF THE TUMOR IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PIGMENTED
AND NON-PIGMENTED SUPERFICIAL MELANOMAS OF THE SKIN USING THE EXAMPLE
OF TWO CLINICAL OBSERVATIONS62

Shidlovsky V. A., Gorkova E. A., Yakovlev A. A., Lalayan T. V., Smochilin A. G. A

RARE CASE OF THE LATE ONSET OF BALO CONCENTRIC SCLEROSIS70

Regulations for authors.....77



© 2024 Коллектив авторов, 2024
УДК 616.727.6-001.11-089
<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-1-10-21>

**М. Р. Калашникова^{1*}, А. К. Дулаев¹, Д. Г. Наконечный¹⁻³, Д. И. Кутянов¹, А. В. Жигало²,
В. В. Почтенко², В. В. Морозов², Е. В. Огородник⁴**

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

² Общество с ограниченной ответственностью «Мой медицинский центр», Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р. Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

ПОЧЕМУ МОЖЕТ БЫТЬ НЕЭФФЕКТИВНА ХИРУРГИЧЕСКАЯ ДЕКОМПРЕССИЯ ЗАПЯСТНОГО КАНАЛА. ОЧЕВИДНЫЕ И НЕОБЫЧНЫЕ ПРИЧИНЫ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Поступила в редакцию 17.11.2023 г.; принята к печати 24.06.2024 г.

Резюме

Цель — проанализировать возможные причины неудачи хирургического лечения синдрома запястного канала.

Одной из наиболее часто встречающихся форм компрессионной мононевропатии верхней конечности является синдром запястного канала. Несмотря на широкую изученность, тема остается актуальной в связи с тем, что эта патология составляет большую часть профессиональных заболеваний и лечение ее связано со значительными затратами на здравоохранение. Лигаментотомия карпальной связки считается «золотым стандартом» оперативного лечения синдрома запястного канала, но, невзирая на высокий уровень ее эффективности, от 2 до 10 % пациентов нуждаются в ревизионной операции по поводу рецидива синдрома запястного канала.

Ключевые слова: синдром запястного канала, декомпрессия срединного нерва, мононевропатия верхней конечности, срединный нерв

Для цитирования: Калашникова М. Р., Дулаев А. К., Наконечный Д. Г., Кутянов Д. И., Жигало А. В., Почтенко В. В., Морозов В. В., Огородник Е. В. Почему может быть неэффективна хирургическая декомпрессия запястного канала. Очевидные и необычные причины неэффективности хирургического лечения. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2024;31(1):10–21. DOI: 10.24884/1607-4181-2024-31-1-10-21.

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

**Mariya R. Kalashnikova^{1*}, Aleksandr K. Dulaev¹, Dmitrii G. Nakonechny¹⁻³, Denis I. Kutyanov¹,
Andrey V. Zhigalo², Vladimir V. Pochtenko², Viktor V. Morozov², Elena V. Ogorodnik⁴**

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

² My Medical Center, Saint Petersburg, Russia

³ Russian Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after R. R. Vreden, Saint Petersburg, Russia

⁴ Peoples' Friendship University of Russia, Saint Petersburg, Russia

WHY SURGICAL DECOMPRESSION OF THE CARPAL TUNNEL MAY NOT BE EFFECTIVE. OBVIOUS AND UNUSUAL REASONS FOR THE FAILURE OF SURGICAL TREATMENT

Received 17.11.2023; accepted 24.06.2024

Summary

The **objective** was to analyze the possible reasons for the failure of surgical treatment of carpal tunnel syndrome.

One of the most common forms of compression mononeuropathy of the upper extremity is carpal tunnel syndrome. Despite being widely studied, the topic remains relevant due to the fact that this pathology makes up the majority of occupational

diseases and its treatment is associated with significant healthcare costs. Carpal tunnel release is the «gold standard» for surgical treatment of carpal tunnel syndrome, but despite its high level of effectiveness, from 2 to 10 % of patients require revision surgery for recurrent carpal tunnel syndrome.

Keywords: carpal tunnel syndrome, median nerve decompression, upper limb mononeuropathy, median nerve

For citation: Kalashnikova M. R., Dulaev A. K., Nakonechny D. G., Kutyanov D. I., Zhigalo A. V., Pochtenko V. V., Morozov V. V., Ogorodnik E. V. Why surgical decompression of the carpal tunnel may not be effective. Obvious and unusual reasons for the failure of surgical treatment. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2024;31(1):10–21. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2024-31-1-10-21.

* **Corresponding author:** Darya V. Sidorenko, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: mariiakalashnikovar@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Одними из наиболее распространенных вариантов поражения периферической нервной системы, составляющими почти 25 % от заболеваний этой группы, являются туннельные синдромы или туннельные невропатии [1]. Известно, что существует более 30 форм различных туннельных невропатий [2]. Синдром запястного, или карпального, канала — наиболее широко распространенная форма компрессионной мононевропатии верхней конечности, встречающаяся у 3,7 % популяции [3]. В Соединенных Штатах Америки (США) частота встречаемости синдрома запястного канала составляет от 1 до 3,5 случаев на 100 тыс. человек в год с распространенностью от 3 до 10 % в зависимости от региона, пола и рода деятельности [4]. В 1999 г. I. Atroshi et al. установили, что на основании клинического осмотра и данных исследований нервной проводимости каждый пятый человек с жалобами на боли, онемение и парестезии в кистях рук страдает этим заболеванием [5]. Различные рандомизированные исследования доказывают высокую эффективность оперативного лечения синдрома запястного канала, тем не менее, симптомы после операции могут сохраняться или рецидивировать у 3 до 20 % пациентов, что приводит к необходимости повторной операции в 12 % случаев. A. Lauder et al. (2019) на основании анализа данных о частоте рецидивов синдрома запястного канала после декомпрессии пришли к выводу о том, что фактическая их частота может быть больше, чем указано в литературе, что может быть связано с нежеланием авторов публиковать данные о неблагоприятных исходах оперативного лечения рецидивирующего синдрома запястного канала [6].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

Диагноз синдрома запястного канала устанавливается на основании данных клинической картины и сбора анамнеза, который включает субъективные признаки в сочетании с объективными данными и измеримой «визуализацией» запястного канала и срединного нерва. Синдром запястного канала следует заподозрить у пациентов любого возраста, хотя среди детей он встречается значительно реже [7]. К типичным жалобам пациентов относятся сообщения о периодическом покалывании, боли и измененной чувствительности в зоне иннервации срединного нерва, а именно в области большого,

указательного, среднего и лучевой половины безымянного пальцев. Если эти ощущения локализованы на безымянном пальце и на мизинце, диагноз синдрома запястного канала маловероятен [8]. Также характерные для синдрома запястного канала симптомы можно условно разделить на три стадии. Для первого этапа заболевания типичны ночные пробуждения. Пациенты просыпаются ночью с ощущением онемения, парестезий, отека (при этом фактически отек не наблюдается) или боли с распространением от запястья к плечу. Это состояние известно под названием «парестетической ночной брахиалгии». По утрам могут беспокоить жалобы на скованность движений кисти, которая проходит после встряхивания или резкого движения рукой. На втором этапе эти же симптомы ощущаются постоянно в течение дня. Также пациенты могут отмечать неуклюжесть при захвате предметов руками. Третья и последняя стадия возникает при гипотрофии или атрофии мышц возвышения большого пальца. Когда эта стадия достигнута, симптомы нарушения чувствительности могут вообще не ощущаться [9]. Тщательный физикальный осмотр является первым шагом на пути к верной диагностике синдрома запястного канала. Для исследования порога чувствительности и иннервации выполняется монофиламентный тест Семмеса — Вайнштейна (SWMТ) и расширенный сенсорный тест Вайнштейна (WEST), функциональный тест оценки дискриминационной чувствительности (двухточковая дискриминация) [10, 11]. Во время осмотра пациента удобно выполнить специальные провокационные тесты. Симптом Тинеля: простукивание над проекцией срединного нерва в запястном канале. Тест считается положительным, если пациент ощущает парестезию [12]. Одним из наиболее известных провокационных тестов является тест Фалена [10, 12]. Положительный результат отмечается в случае, если при активном сгибании запястья в положении разгибания локтевого сустава через одну минуту пациент отмечает появление парестезий в зоне иннервации срединного нерва на кисти [13]. Также известен обратный тест Фалена, который проводится в положении разгибания запястья и считается также положительным при появлении парестезий в течение двух минут [11]. Тест Дуркана — это тест, при котором врач надавливает большим пальцем на проксимальный край связки запястья, сдавливая срединный нерв.

Для выполнения теста со жгутом или теста Жилле врач поднимает давление пневматической манжеты, надетой на руку пациента, до уровня его систолического артериального давления. Вышеперечисленные тесты считаются положительными, если парестезия в зоне иннервации срединного нерва развивается или увеличивается в течение одной минуты [11, 14].

Тщательное физикальное обследование и провокационные тесты — это простые и недорогие методы диагностики синдрома запястного канала, но важно отметить, что связи между положительными результатами и тяжестью заболевания выявлено не было, и правильные прогностические выводы на основе этих тестов установить невозможно [15]. В связи с этим для стратификации тяжести синдрома карпального канала у пациентов используются методы функциональной диагностики. К таким методам относят исследование нервной проводимости и электромиографию [16]. Из-за их высокой чувствительности и специфичности такие исследования считаются «золотым стандартом» диагностики синдрома запястного канала [15]. Ультразвуковое исследование (УЗИ) позволяет выявить изменения удерживателя сгибателей, периневральную и интракневральную васкуляризацию срединного нерва при идиопатическом синдроме запястного канала, может определить причины вторичного синдрома запястного канала [17]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) является оптимальным методом для визуализации содержимого запястного канала. Несмотря на то, что УЗИ — более доступный метод, МРТ — менее оператор-зависимый и более точный в диагностике. Тем не менее, имеются определенные недостатки, а именно высокая стоимость исследования и его труднодоступность, в связи с чем этот метод не рекомендуется использовать для рутинной диагностики. Рекомендовано выполнять МРТ для исключения вторичного синдрома запястного канала, оценки степени сдавления срединного нерва и для дополнительной диагностики пациентов с персистирующими или возвратными симптомами после выполнения лигаментотомии карпальной связки [18].

Сочетание данных анамнеза, результатов осмотра, специфических тестов и инструментальной диагностики позволит клиницисту диагностировать синдром запястного канала, однако это заболевание можно спутать с другими (шейная радикулопатия, сахарный диабет, гипотиреоз, артриты мелких суставов кисти и др.). Их следует рассматривать как альтернативные или сопутствующие в зависимости от клинических проявлений и возраста пациента [12]. Обследование пациента с неудовлетворительными результатами после выполнения декомпрессии запястного канала (лигаментотомии карпальной связки) следует проводить, основываясь на тех же принципах: тщательном сборе анамнеза и физикальном обследовании, дополненными данными

инструментальных исследований. Важно выяснить основную беспокоящую пациента проблему, а также время ее появления и продолжительность. Понимание динамики симптомов пациента до и после лигаментотомии карпальной связки помогает дифференцировать причины ее неудачи.

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Лечение синдрома запястного канала бывает консервативным и хирургическим. Пациентам с легкой степенью тяжести заболевания рекомендовано консервативное лечение, при умеренной и тяжелой степени рекомендовано оперативное лечение. Среди консервативных методов лечения наиболее часто используют ортезирование лучезапястного сустава и локальное введение глюкокортикостероидов в запястный канал [19]. Главной целью оперативного лечения является полное рассечение удерживателя сгибателей запястья с устранением компрессии нерва в карпальном канале [20]. Имеется несколько вариантов декомпрессии срединного нерва. К ним относятся: открытая декомпрессия, из мини-доступа и эндоскопическая методика, а также декомпрессия срединного нерва под УЗИ-контролем.

РЕЗИСТЕНТНЫЙ СИНДРОМ ЗАПЯСТНОГО КАНАЛА

Невзирая на высокий уровень эффективности лигаментотомии карпальной связки (около 80 %), по оценкам от 2 до 10 % пациентов нуждаются в ревизионной операции по поводу рецидива синдрома запястного канала [21]. Симптомы резистентного к хирургическому лечению синдрома запястного канала делят на три группы. Первая группа — это постоянные симптомы без периода временного облегчения, вторая — группа рецидивирующих симптомов, возникающих после периода относительно облегчения, и третья группа — новые симптомы, возникшие после оперативного лечения [6].

Непроходящие симптомы. Согласно исследованиям L. Zieske et al. (2013), у пациентов, которым выполнялась повторная декомпрессия запястного канала, в 43 % случаев симптомы после начального оперативного лечения не имели динамики [22]. Причинами этого могут быть: неполное рассечение поперечной связки запястья, вторичное место сдавления срединного нерва, наличие патологии, связанной с хронической компрессионной невропатией, и неточная предоперационная диагностика [23]. Неполная декомпрессия встречается у 50–58 % пациентов с персистирующими симптомами и может вызвать острое ухудшение симптомов из-за новой точки сдавления нерва. Выбор техники декомпрессии (открыто или эндоскопически) не коррелирует с наличием таких симптомов [24]. В настоящее время нет клинических исследований, подтверждающих разницу в частоте воз-

никновения неполной декомпрессии в сравнении открытой и эндоскопической методик.

Дополнительное место сдавления срединного нерва. В 2006 г. G. R. Keese et al. проводили биомеханическое анатомическое исследование с целью изучить влияние, оказываемое сухожилием длинной ладонной мышцы на давление в карпальном канале, и, следовательно, степень ее участия в развитии тоннельной невропатии срединного нерва на уровне карпального канала [25]. Реже причиной компрессии срединного нерва бывают малая грудная мышца, аномальное строение сосудистых пучков на плече, связка Струтера, мышца Ганцера (добавочная головка длинного сгибателя первого пальца), апоневроз двуглавой мышцы плеча (lacetatus fibrosus), круглый пронатор, фиброзная связка поверхностного сгибателя пальцев, дополнительные (аномальные) мышцы предплечья (глубокая ладонная мышца, короткий лучевой сгибатель кисти), локтевая коллатеральная артерия и фасция предплечья. Сообщается, что у 37 % пациентов с рецидивом синдрома запястного канала имеется какая-то из этих дополнительных анатомических структур [24]. Не следует забывать также о возможном феномене двойного сдавления. Гипотеза этого феномена была описана в 1973 г. A. R. Upton et al. [26]. Основанием для этой гипотезы послужила высокая распространенность шейной радикулопатии у больных с синдромом запястного канала. Во всех исследованиях сообщалось о гораздо более высокой распространенности шейной радикулопатии у пациентов с синдромом запястного канала по сравнению с распространенностью в общей популяции (<1 %) [27, 28]. Концепция синдрома двойного сдавления включает теорию о том, что локальная компрессия нерва увеличивает восприимчивость к повреждению в другом анатомическом участке из-за нарушения потока питательных веществ вдоль аксона, воспалительной реакции в ганглии дорсальных корешков, нарушения регуляции ионных каналов или образования непрерывной невромы [29].

Необратимая нейропатия. Наличие у пациента сопутствующих патологий, возраст и длительность заболевания оказывают влияние на конечные результаты лечения синдрома запястного канала. Как правило, результаты после декомпрессии срединного нерва у пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, подагра и ревматоидный артрит, демонстрируют более медленные темпы улучшения, чем у здоровых людей, хотя наблюдается значительное и сопоставимое улучшение показателей тяжести симптомов [30]. Сопутствующие компрессионные нейропатии (генерализованная полинейропатия, диабетическая нейропатия, нейропатия после химиотерапии и радиотерапии) могут повредить ветки, иннервирующие собственные мышцы, и, соответственно, неблагоприятно влияют на результаты лечения.

Рецидивирующие симптомы. Симптомы считаются рецидивирующими, если они возникли через 6 месяцев бессимптомного существования, и если имеется инструментальное подтверждение сдавления срединного нерва в запястном канале. Потенциальными причинами рецидивирующих симптомов могут быть: образование периневральных спаек, восстановление поперечной карпальной связки и развитие вторичных состояний, связанных с компрессией срединного нерва [23]. Согласно исследованиям L. Zieske et al. (2013), наличие периневральных спаек наблюдается в 88 % случаев при выполнении ревизионной декомпрессии срединного нерва [22]. Также, согласно данным многочисленных сообщений, во время ревизионных операций может быть обнаружена восстановленная поперечная связка запястья [24, 31, 32]. К вторичным состояниям, связанным с компрессией срединного нерва, относятся теносиновальная пролиферация (до 20 % пациентов) [24], послеоперационная раневая инфекция и гематомы [32].

Новые симптомы. Появление новых, возникших после оперативного лечения, симптомов связано с ятрогенными повреждениями, которые могут быть вызваны осложнениями оперативного лечения и анестезиологического пособия. По данным разных литературных источников, частота появления новых симптомов, связанных с ятрогенными повреждениями при оперативном лечении, может достигать от 15 до 67 % [23, 24, 31, 32]. Симптомы обычно проявляются сразу после окончания действия анестезии и включают тяжелую, непрекращающуюся дизестезию. У 53 % пациентов основной причиной являются повреждения нервов. L. Zieske et al. (2013) описывали полное или частичное повреждение срединного нерва в 42 %, ладонной кожной ветки срединного нерва в 32 % [22], N. F. Jones et al. (2012) описывали повреждение возвратной двигательной ветви в 33 % [24]. Сосудистые осложнения, в том числе повреждение локтевой артерии или поверхностной ладонной дуги, составляют 21 % ятрогенных повреждений и могут вызывать новые симптомы снижения чувствительности, дизестезии или усиления боли из-за сопутствующей послеоперационной гематомы или сосудистых изменений [22, 23]. К осложнениям, связанным с повреждением сухожилий, относятся: возникновение стенозирующего лигаментита, натяжение сухожилий сгибателей и спайки сухожилий сгибателей. Такие осложнения составляют примерно 12 % ятрогенных повреждений после декомпрессии срединного нерва [23].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

При дифференциальной диагностике синдрома запястного канала или после неудачи его декомпрессии важно помнить, что многие другие заболевания могут вызывать схожую клиническую

симптоматику. Тщательное физикальное обследование наряду с точным сбором анамнеза пациента является важным первым шагом для постановки правильного диагноза.

Заболевания шейного отдела позвоночника. Миелопатия относится к нарушениям, поражающим спинной мозг, тогда как радикулопатия относится к заболеваниям, поражающим нервные корешки. Обе эти патологии при поражении шейного отдела позвоночника могут проявляться симптомами, имитирующими синдром запястного канала.

Спондилотическая цервикальная миелопатия. Миелопатии — это дистрофические, невоспалительные поражения спинного мозга различной этиологии. Шейная спондилотическая миелопатия является наиболее часто встречающейся патологией. Распространенность этого заболевания составляет 50 % среди мужчин и 33 % среди женщин в возрасте старше 60 лет [33]. Износ дисков, связок и позвонков в шейном отделе позвоночника уменьшает размер позвоночного канала и вызывает компрессию спинного мозга, что выражается в широком спектре симптомов. Первоначально пациенты могут жаловаться на боль в шее или ограничение ее подвижности. Когда шейная спондилотическая миелопатия проявляется прогрессирующей болью, парестезиями (онемение и/или покалывание), слабостью и снижением подвижности рук, она может имитировать клиническую картину синдрома запястного канала [34].

Критерии диагностики шейной спондилотической миелопатии включают наличие в анамнезе миелопатических симптомов (неуклюжесть верхних конечностей, неустойчивость походки и недерматомное онемение), физикальное обследование, демонстрирующее миелопатические признаки (гиперрефлексия, симптом Гофмана, плечелучевой рефлекс, клонус и симптом Бабинского), а также данные расширенных визуализирующих исследований, демонстрирующих коррелятивную компрессию шейного отдела спинного мозга. Однако не у каждого пациента с шейной спондилотической миелопатией проявляются эти признаки и симптомы, а МРТ дает 57 % ложноположительных результатов у пациентов старше 65 лет. В неоднозначных случаях для дифференциации шейного спондилеза и синдрома запястного канала можно использовать ЭНМГ и МРТ.

Шейная радикулопатия. Подобно миелопатии, сдавление более одного нервного корешка в шейном отделе позвоночника может привести к радикулопатическим симптомам (прогрессирующая боль, парестезии и слабость), но симптомы локализуются в верхних конечностях. Наиболее часто вовлекаются уровни C5-C6 и C6-C7 (корни C6 и C7), поэтому и шейная радикулопатия может имитировать синдром запястного канала. Признаки и симптомы, указывающие на шейную радикулопатию, включают боль с иррадиацией в руку, соответствующую

ощущую дерматому пораженного корешка, усиление боли при движении шеи и атипичные паттерны неврологического поражения. Когда пассивное разгибание шеи или боковое сгибание в сторону пораженной стороны не воспроизводит симптомы на кисти, обычно можно исключить шейную радикулопатию. Также для дифференциальной диагностики возможно использовать тест Сперлинга, в котором экзаменатор прикладывает осевую нагрузку к голове пациента, пока она вытянута и повернута в сторону поражения. Тест положительный, если этот маневр вызывает корешковые боли и парестезии на ипсилатеральной стороне. Электродиагностические исследования могут быть использованы для исключения радикулопатии при отсутствии фибрилляций в шейных параспинальных мышцах и аномалиях F-зубца. Также следует провести визуализацию (компьютерную томографию [КТ] и МРТ). Шейная радикулопатия и миелопатия рассматривались в нескольких исследованиях в качестве причин плохих хирургических результатов после освобождения запястного канала. Это связано с феноменом «двойного сдавления», при котором компрессия проксимального нерва может подвергнуть дистальный нерв большему риску компрессии. Декомпрессия дистального отдела срединного нерва может не облегчить симптомы из-за проксимального сдавления [35].

СИСТЕМНЫЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Заболевания двигательных нейронов. Болезнь мотонейронов встречается у 1 — 2 на 100 тыс. человек в возрасте 50 лет. Заболевание мотонейронов может проявляться прогрессирующей дегенерацией верхних мотонейронов (первичный латеральный склероз), дегенерацией нижних мотонейронов (прогрессирующая и спинальная мышечная атрофия), или тем и другим (боковой амиотрофический склероз [БАС]) [36]. Первым проявлением данных заболеваний может стать атрофия мышцы, отводящей большой палец (*m. abductor pollicis brevis*, APB). Именно этот симптом наводит клинициста на мысль о наличии у пациента синдрома карпального канала. Следующими после короткой отводящей большой палец мышцы поражаются мышцы первого дорсального межкостного промежутка. А. J. Willbourn et al. в 2000 г. назвали такое состояние за счет характерного внешнего вида «расщепленной кисти» («split hand») [37]. Отличительным признаком от синдрома запястного канала считается отсутствие нарушений чувствительности в зоне иннервации срединного нерва на кисти [36]. Дальнейшее прогрессирование заболевания выражается в виде атрофии мышц в проксимальном направлении, появлении непроизвольных сокращений отдельных пучков мышечных волокон, спастических парезов и снижении ответа сухожильных рефлексов. Помимо клини-

ческого осмотра в качестве инструментальных методов исследования для диагностики заболеваний двигательных нейронов выполняют ЭНМГ и МРТ. По данным этих инструментальных исследований на ЭНМГ при синдроме запястного канала отражается задержка латентного периода с мышц, иннервируемых дистальным отделом срединного нерва, тогда как при заболеваниях двигательных нейронов регистрируется широко распространенное повреждение мышечных волокон [38].

J. C. Witt et al. в 2000 г. в своем исследовании описали случаи неудачной декомпрессии карпального канала у пациентов с заболеваниями двигательных нейронов [39]. Также M. Mondelli et al. в 1996 г. опубликовали данные серии наблюдений 9 случаев пациентов с установленным диагнозом БАС и синдрома запястного канала. По данным их наблюдений, декомпрессия запястного канала не привела к уменьшению тяжести нейропатии, что может свидетельствовать в пользу того, что нейродегенеративные заболевания скорее сами являются причиной, вызывающей туннельную нейропатию [40].

Рассеянный склероз. Распространенность рассеянного склероза — 1:1000 человек, это заболевание встречается чаще, чем заболевания двигательных нейронов и поражает преимущественно женщин раннего молодого возраста. Считается, что это результат идиопатической центральной демиелинизации с последующей аксональной дегенерацией, приводящей к потере чувствительности и двигательных функций [41]. Первыми клиническими признаками рассеянного склероза могут быть эпизоды обратимой потери чувствительности в различных анатомических локализациях (кистях), за которыми следует прогрессирующее неврологическое ухудшение. Такие эпизоды парестезий в области кисти могут быть ошибочно приняты за синдром запястного канала. Другие клинические признаки включают дисфункцию кишечника и мочевого пузыря, нарушения зрения, интенционный и постуральный тремор, клонус, спазм и утомляемость. Диагностических тестов рассеянного склероза не существует. В исследовании J. C. Witt et al. в 2000 г. описали серию из двух наблюдений пациентов с жалобами на слабость кисти, у них была выполнена декомпрессия срединного нерва, без положительной динамики. После дополнительной диагностики был установлен диагноз «рассеянный склероз» [39].

Наследственная компрессионная нейропатия. Наследственная компрессионная нейропатия — это генетическое заболевание, вызванное делецией сегмента хромосомы 17p11.2-12, приводящей к снижению продукции миелина [36]. На настоящий момент точных данных о распространенности этого заболевания нет, согласно литературным источникам, оно встречается у 7–16 на 100 тыс. человек, а появление первых симптомов приходится на возраст 20–30 лет [39]. Дефицит миелина

обуславливает нарушение механизмов репарации, в следствие чего нервная ткань становится более восприимчивой к повреждениям. Обычно поражаются срединный и локтевой нервы. Симптомы варьируют от редких парестезий до полной потери чувствительности и появления мышечной слабости. Электродиагностические исследования показывают двустороннее замедление проводимости сенсорных и двигательных нервов на запястье. Диагноз подтверждается генетическим тестированием. Хирургическая декомпрессия запястного канала у пациентов с наследственной компрессионной нейропатией вызывает споры, поскольку облегчение симптомов может быть кратковременным [36].

ОПУХОЛИ

Опухоли Панкоста. Опухоль Панкоста растет в области апикальной плевропульмональной борозды, расположенной выше первого ребра, чаще всего представляет собой немелкоклеточный рак легкого. Из-за своего расположения эти опухоли могут сдавливать или прорастать в плечевое сплетение и вызывать боли в плече и руке (на ипсилатеральной стороне), парестезии и слабость, атрофию мышц возвышения большого пальца, таким образом маскируясь под симптомы синдрома запястного канала [42]. Обычно эти опухоли вызывают симптомы, похожие на поражение нижних ветвей плечевого сплетения (C8-T1 и локтевой нерв) до появления симптомов, имитирующих сдавление срединного нерва. Боль в плече и руке обычно проявляется до появления симптомов, подобных радикулопатии. Если опухоль распространяется дальше, вовлекая симпатический ствол и шейный ганглий, у пациентов наблюдается ипсилатеральное покраснение лица, гипергидроз и синдром Горнера (птоз, миоз и ангидроз). Для клинической диагностики необходимо выполнить следующие инструментальные методы исследования: рентгенографию, КТ и/или МРТ. Пункционная биопсия под контролем КТ подтверждает диагноз [43].

Доброкачественные опухоли периферических нервов. Опухоли оболочек периферических нервов составляют менее 5 % опухолей конечностей, и подавляющее большинство из них составляют шванномы и нейрофибромы. Однако и другие доброкачественные опухоли могут поражать периферические нервы, например, фибролипоматозные гамартомы, гранулярно-клеточные опухоли, периневромы, кисты внутриневральных ганглиев и липомы [44]. Опухоли периферических нервов часто протекают бессимптомно. Могут быть некоторые сенсорные нарушения в зоне иннервации пораженного нерва или пальпируемое образование с положительным симптомом Тинеля. Слабость и атрофия мышц возвышения большого пальца встречаются редко. Диагноз возможно установить при выполнении инструментальных методов исследования, таких как МРТ, КТ и УЗИ, хотя результаты часто могут быть неубе-

дительными до выполнения биопсии [45]. Шванномы возникают из оболочек нервов и выглядят как пальпируемые образования с незначительными неврологическими нарушениями или без них, если только они не затрагивают нервные корешки или спинномозговой канал. Нейрофибромы возникают из периневральных фиброцитов, тесно связаны с нервными волокнами, проходящими через опухоль, и поэтому обычно более симптоматичны, чем шванномы. В то время как шванномы могут быть легко удалены путем интракапсулярной инокуляции без возникновения длительного неврологического дефицита, удаление нейрофибромы может привести к функциональному дефициту. Интраоперационный электрофизиологический мониторинг может помочь удалить только нефункциональные пучки [44]. Другие опухоли периферических нервов, чаще всего поражающие срединный нерв: фибролипоматозная гамартома и липома периферического нерва. Фибролипоматозная гамартома при поражении срединного нерва вызывает онемение и слабость, подобные наблюдаемым при синдроме запястного канала. На МРТ визуализируется увеличенный в размере срединный нерв. Липомы периферических нервов с вовлечением срединного нерва обычно проявляются в виде мягкого образования на ладонной поверхности кисти и встречаются в детстве или раннем взрослом возрасте. Пациенты обращаются с прогрессирующим онемением и слабостью в зоне иннервации срединного нерва. Декомпрессия запястного канала обычно обеспечивает лишь временное облегчение, и рекомендуется хирургическое удаление опухоли [44].

Злокачественные опухоли оболочек периферических нервов. Злокачественные опухоли оболочек периферических нервов представляют собой гетерогенную группу опухолей, связанных с высокой частотой рецидивов, осложнений и смертности. С частотой 0,001 % в общей популяции они составляют от 5 % до 10 % сарком мягких тканей. До 50 % пациентов с этими опухолями имеют нейрофиброматоз типа 1 (NF-1). Злокачественное перерождение подозревают в тех случаях, когда опухоли быстро растут и связаны с новыми или прогрессирующими неврологическими симптомами, или усиливающейся болью. Клиническое обследование должно включать оценку и точную документацию двигательных и сенсорных нарушений во всех конечностях. МРТ с контрастированием является «золотым стандартом» для определения локализации опухолей периферических нервов. Также выполняют пункционную или эксцизионную биопсию, ПЭТ с ФДГ (фтордезоксиглюкозой). Лечение злокачественных опухолей оболочек периферических нервов включает иссечение совместно с лучевой терапией и химиотерапией или без них [46].

Интраневральные ганглии. Интраневральные ганглии — это редкие муцинозные кисты, растущие из эпиневральной оболочки периферических

нервов. R. J. Spinner et al. в 2009 г. представили теорию образования этих кист, предполагающую, что суставная жидкость проходит по ветке нерва, иннервирующей сустав, через дефект капсулы в нерв. Хотя эти кисты обычно бессимптомны, они могут проявляться признаками и симптомами раздражения и сдавления нервов, имитируя синдром запястного канала. У пациентов могут возникать симптомы, включающие онемение, парестезии, слабость и атрофию иннервируемых вовлеченным нервом мышц. Электродиагностическое исследование подтверждает нейропатию. Диагноз может быть поставлен с помощью УЗИ или МРТ, но часто подтверждается только интраоперационно. При обнаружении интраневрального ганглия варианты лечения включают иссечение или резекцию суставной ветви и декомпрессию ганглия [47].

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ И АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Неврит плечевого сплетения (синдром Парсонажа — Тернера). Неврит плечевого сплетения, известный как синдром Парсонейджа — Тернера или неврологическая амиотрофия — заболевание неясной этиологии, которое может быть вызвано инфекцией, вирусным заболеванием, хирургическим вмешательством, иммунизацией, травмой и аутоиммунными механизмами. Заболеваемость составляет от 1,6 до 3 на 100 тыс. Считается, что это состояние купируется самостоятельно, хотя до 20 % пациентов имеют жалобы на непроходящую нейропатию. Наиболее частым симптомом является сильная, внезапная боль в плече, которая иррадирует в дистальном направлении, за которой следует отсроченная двигательная слабость, нейропатия переднего межкостного нерва и срединного нерва, могут наблюдаться нарушения чувствительности в зоне иннервации срединного нерва. Отличительным признаком является то, что при синдроме Парсонейджа — Тернера двигательная функция нарушается в большей степени, в отличие от сенсорной. Синдром Парсонажа — Тернера обычно считается диагнозом исключения. ЭНМГ, демонстрирующая острую денервацию и аксональную невропатию, используется для локализации и подтверждения вовлечения определенных нервов [48, 49].

Периферическая полинейропатия. Причины периферической полинейропатии: диабет, гипотиреоз, алкоголизм, инфекции, дефицит питательных веществ и воздействие токсинов. При большинстве токсических и метаболических невропатий в первую очередь поражается наиболее дистальная часть нервов. Преобладающими симптомами являются дистальные парестезии и боль. Диагностика включает тщательное документирование анамнеза системных заболеваний. Должны быть сделаны подробные запросы о лекарствах, употреблении наркотиков и алкоголя, диете, а также о воздей-

вии тяжелых металлов и растворителей [50]. У пациентов наблюдается снижение чувствительности в дистальных отделах рук и ног с вегетативными нарушениями или без них (ортостатическая гипотензия, гастропарез, ночная диарея или цистопатия), а иногда и дистальная мышечная слабость. Сухожильные рефлексы снижены или отсутствуют. Электродиагностическое исследование показывает снижение скорости проведения по нерву симметрично в верхних и нижних конечностях. Диффузное увеличение по длине периферического нерва визуализируется на УЗИ при диабетической сенсомоторной полиневропатии [51].

ДРУГИЕ СИНДРОМЫ КОМПРЕССИИ НЕРВОВ

Синдром грудного выхода. Синдром грудного выхода (верхней апертуры грудной клетки) — это заболевание, возникающее в результате сдавления сосудисто-нервного пучка, проходящего через апертуру грудной клетки. Верхняя апертура грудной клетки представляет собой анатомическую область в нижней части шеи, определяемую как группу из трех пространств между ключицей и первым ребром, через которые проходят плечевое сплетение, подключичная артерия и подключичная вена. Компрессия этой области вызывает совокупность отчетливых симптомов: бледность верхних конечностей, парестезии, слабость, мышечная атрофия и боль [52]. T. L. Hooper et al. (20202) на основании данных своего анализа предполагают, что точные данные о распространенности синдрома грудного выхода окончательно установить невозможно из-за отсутствия согласия относительно универсальных диагностических критериев. Имеющиеся данные позволяют предположить, что средняя заболеваемость синдромом верхней апертуры грудной клетки составляет от 3 до 80 случаев на 1000 человек, обычно поражая подростков и взрослых среднего возраста, особенно женщин в возрасте от 20 до 50 лет [53]. Хотя симптомы нарушения чувствительности при синдроме грудного выхода обычно вызваны компрессией нижних ветвей плечевого сплетения (C8-T1, зона иннервации локтевого нерва), их можно ошибочно принять за симптомы синдрома запястного канала. Диагноз синдрома грудного выхода ставится на основании клинических данных и дополнительных инструментальных исследований, в том числе рентгенограммы для исключения наличия шейных ребер и других костных аномалий, а также КТ и МРТ для исключения объемных поражений [52].

Пронаторный синдром. Синдром круглого пронатора, как и синдром запястного канала, является компрессией срединного нерва. Отличие заключается в том, что при синдроме круглого пронатора сдавление срединного нерва происходит на предплечье глубокой головкой круглого пронатора, фиброзным краем поверхностного сгибателя пальцев, двуглавым апоневрозом (lacertus fibrosus)

и/или связкой Штрутера [54]. Для синдрома круглого пронатора характерны боли в проксимальном отделе предплечья в покое, с усилением при физической активности. Частота встречаемости синдрома запястного канала и синдрома круглого пронатора значительно различается. Согласно данным S. G. Xing et al. (2014), пронаторный синдром диагностируется только в 1,1 % компрессионных невропатий верхней конечности [55]. Физикальное обследование до сих пор считается золотым стандартом диагностики синдрома круглого пронатора. При физикальном обследовании у пациентов с пронаторным синдромом отмечается болезненность при пальпации в области проксимального отдела предплечья. Диагностика и дифференциация синдромов круглого пронатора и запястного канала остаются сложными задачами для клиницистов, поскольку в научной литературе практически отсутствует достоверная информация о точной диагностике или алгоритмах лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, синдром запястного канала — одна из наиболее частых патологий в практике амбулаторного хирурга кисти и самая частая туннельная мононейропатия верхней конечности. При видимой простоте диагностики и оперативного лечения в литературе описано значительное число осложнений и повторных обращений пациентов за помощью. Значительное число заболеваний, не связанных с компрессией срединного нерва в запястном канале, могут вызывать схожую клиническую симптоматику, и, таким образом, быть причиной неудовлетворительных исходов от оперативного лечения синдрома карпального канала. Поэтому решение проблемы неудовлетворительных результатов лечения синдрома запястного канала требует совершенствования алгоритмов подхода к обследованию, логистике и лечения пациентов с подозрением на наличие нейропатии срединного нерва.

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. Агасаров Л. Г., Чузавкова Е. А., Марьяновский А. А. К вопросу о диагностике туннельных синдромов рук // Лечащий врач. – 1999. – № 1. – С. 15–18.
2. Яриков А. В., Туткин А. В., Бояришинов А. А. и др. Карпальный туннельный синдром: клиника, диагностика и современные подходы к лечению (краткий обзор) // Медицинский альманах. – 2020. – № 3 (64). – С. 27–35.
3. Papanicolaou G. D., McCabe S. J., Firrell J. The prevalence and characteristics of nerve compression symptoms in the general population // J Hand Surg Am. – 2001. – Vol. 26, № 3. – P. 460–6. DOI: 10.1053/jhsu.2001.24972. PMID: 11418908.
4. Cranford C. S., Ho J. Y., Kalainov D. M., Hartigan B. J. Carpal tunnel syndrome // J Am Acad Orthop Surg. – 2007. – Vol. 15, № 9. – P. 537–48. DOI: 10.5435/00124635-200709000-00004. PMID: 17761610.
5. Atroshi I., Gummesson C., Johnsson R. et al. Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population // JAMA. – 1999. – Vol. 282, № 2. – P. 153–8. DOI: 10.1001/jama.282.2.153. PMID: 10411196.
6. Lauder A., Mithani S., Leversedge F. J. Management of recalcitrant carpal tunnel syndrome // J Am Acad Orthop Surg. – 2019. – Vol. 27, № 15. – P. 551–562. DOI: 10.5435/JAAOS-D-18-00004. PMID: 30973521.
7. Van Meir N., De Smet L. Carpal tunnel syndrome in children // J Pediatr Orthop B. – 2005. – Vol. 14, № 1. – P. 42–5. DOI: 10.1097/01202412-200501000-00007. PMID: 15577306.
8. Middleton S. D., Anakwe R. E. Carpal tunnel syndrome // BMJ. – 2014. – Vol. 349. – P. g6437. DOI: 10.1136/bmj.g6437. PMID: 25378457.
9. Ghasemi-Rad M., Nosair E., Vegh A. et al. A handy review of carpal tunnel syndrome: From anatomy to diagnosis and treatment // World J Radiol. – 2014. – Vol. 6, № 6. – P. 284–300. DOI: 10.4329/wjr.v6.i6.284. PMID: 24976931; PMCID: PMC4072815.
10. D'Arcy C. A., McGee S. The rational clinical examination. Does this patient have carpal tunnel syndrome? // JAMA. – 2000. – Vol. 283, № 23. – P. 3110–7. DOI: 10.1001/jama.283.23.3110.
11. MacDermid J. C., Wessel J. Clinical diagnosis of carpal tunnel syndrome: a systematic review // J Hand Ther. – 2004. – Vol. 17, № 2. – P. 309–19. DOI: 10.1197/j.jht.2004.02.015. PMID: 15162113.
12. Palumbo C. F., Szabo R. M. Examination of patients for carpal tunnel syndrome sensibility, provocative, and motor testing // Hand Clin. – 2002. – Vol. 18, № 2. – P. 269–77, vi. DOI: 10.1016/s0749-0712(01)00007-5. PMID: 12371029.
13. Buch-Jaeger N., Foucher G. Correlation of clinical signs with nerve conduction tests in the diagnosis of carpal tunnel syndrome // J Hand Surg Br. – 1994. – Vol. 19, № 6. – P. 720–4. DOI: 10.1016/0266-7681(94)90244-5. PMID: 7706873
14. Katz J. N., Simmons B. P. Clinical practice. Carpal tunnel syndrome // N Engl J Med. – 2002. – Vol. 346, № 23. – P. 1807–12. DOI: 10.1056/NEJMcp013018. PMID: 12050342.
15. Priganc V. W., Henry S. M. The relationship among five common carpal tunnel syndrome tests and the severity of carpal tunnel syndrome // J Hand Ther. – 2003. – Vol. 16, № 3. – P. 225–36. DOI: 10.1016/s0894-1130(03)00038-3. PMID: 12943125.
16. LeBlanc K. E., Cestia W. Carpal tunnel syndrome // Am Fam Physician. – 2011. – Vol. 83, № 8. – P. 952–8. PMID: 21524035.
17. El Miedany Y. M., Aty S. A., Ashour S. Ultrasonography versus nerve conduction study in patients with carpal tunnel syndrome: substantive or complementary tests? // Rheumatology (Oxford). – 2004. – Vol. 43, № 7. – P. 887–95. DOI: 10.1093/rheumatology/keh190. PMID: 15100417.
18. Ng A. W. H., Griffith J. F., Ng I. S. H. MRI of carpal tunnel syndrome: before and after carpal tunnel release // Clin Radiol. – 2021. – Vol. 76, № 12. – P. 940.e29–940.e35. DOI: 10.1016/j.crad.2021.07.015. PMID: 34474748.
19. Грозова Д. А., Супонева Н. А., Гришина Д. А. и др. Эффективность локальной инъекционной терапии и ортезирования лучезапястного сустава при идиопатическом карпальном туннельном синдроме средней степени тяжести: результаты рандомизированного клинического исследования // Нервно-мышечные болезни. – 2022. – Т. 12, № 2. – С. 19–27. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-2-19-27.
20. Юсупова Д. Г., Зимин А. А., Гришина Д. А. и др. Карпальный туннельный синдром: оценка необходимости реабилитационно-восстановительного лечения после эндоскопической декомпрессии срединного нерва в позднем и отдаленном послеоперационном периодах // Нервно-мышечные болезни. – 2019. – Т. 9, № 4. – С. 34–43. DOI: 10.17650/2222-8721-2019-9-4-34-43.
21. Jansen M. C., Duraku L. S., Hundepool C. A. et al. Management of recurrent carpal tunnel syndrome: systematic review and meta-analysis // J Hand Surg Am. – 2022. – Vol. 47, № 4. – P. 388.e1–388.e19. DOI: 10.1016/j.jhsa.2021.05.007. PMID: 34353640.
22. Zieske L., Ebersole G. C., Davidge K. et al. Revision carpal tunnel surgery: A 10-year review of intraoperative findings and outcomes // J Hand Surg Am. – 2013. – Vol. 38. – P. 1530–1539.
23. Tung T. H., Mackinnon S. E. Secondary carpal tunnel surgery // Plast Reconstr Surg. – 2001. – Vol. 107, № 7. – P. 1830–43; quiz 1844,1933. DOI: 10.1007/978-3-540-49008-1_40. PMID: 11391209.
24. Jones N. F., Ahn H. C., Eo S. Revision surgery for persistent and recurrent carpal tunnel syndrome and for failed carpal tunnel release // Plast Reconstr Surg. – 2012. – Vol. 129, № 3. – P. 683–692. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3182402c37. PMID: 22090245.
25. Keese G. R., Wongworawat M. D., Frykman G. The clinical significance of the palmaris longus tendon in the pathophysiology of carpal tunnel syndrome // J Hand Surg Br. – 2006. – Vol. 31, № 6. – P. 657–60. DOI: 10.1016/j.jhsb.2006.07.015. PMID: 16979803.
26. Upton A. R., McComas A. J. The double crush in nerve entrapment syndromes // Lancet. – 1973. – Vol. 2, № 7825. – P. 359–62. DOI: 10.1016/s0140-6736(73)93196-6. PMID: 4124532.
27. Radhakrishnan K., Litchy W. J., O'Fallon W. M., Kurland L. T. Epidemiology of cervical radiculopathy. A population-based study from Rochester, Minnesota, 1976 through 1990 // Brain. – 1994. – Vol. 117, Pt 2. – P. 325–35. DOI: 10.1093/brain/117.2.325. PMID: 8186959.
28. Salemi G., Savettieri G., Meneghini F. et al. Prevalence of cervical spondylotic radiculopathy: a door-to-door survey in a Sicilian municipality // Acta Neurol Scand. – 1996. – Vol. 93, № 2–3. – P. 84–8. DOI: 10.1111/j.1600-0404.1996.tb00196.x. PMID: 8741140.
29. Schmid A. B., Coppieters M. W. The double crush syndrome revisited – a Delphi study to reveal current expert views on mechanisms underlying dual nerve disorders // Man Ther. – 2011. – Vol. 16, № 6. – P. 557–62. DOI: 10.1016/j.math.2011.05.005. PMID: 21646036.
30. Cagle P. J. Jr, Reams M., Agel J., Bohn D. An outcomes protocol for carpal tunnel release: a comparison of outcomes in patients with and without medical comorbidities // J Hand Surg Am. – 2014. – Vol. 39, № 11. – P. 2175–80. DOI: 10.1016/j.jhsa.2014.07.017. PMID: 25218142.
31. Stütz N., Gohritz A., van Schoonhoven J., Lanz U. Revision surgery after carpal tunnel release – analysis of the pathology in 200 cases during a 2 year period // J Hand

Surg Br. – 2006. – Vol. 31, № 1. – P. 68–71. DOI: 10.1016/j.jhsb.2005.09.022. PMID: 16257100.

32. Mosier B. A., Hughes T. B. Recurrent carpal tunnel syndrome // *Hand Clin.* – 2013. – 29, № 3. – P. 427–34. DOI: 10.1016/j.hcl.2013.04.011. PMID: 23895723.

33. Турсынов Н. И., Григолашвили М. А., Илюшина Н. Ю. и др. Современные аспекты лечения спастического синдрома при спинальных миелопатиях // Журнал «Нейрохирургия и неврология Казахстана». – 2016. – № 2 (43). – С. 24–27.

34. Chow C. S., Hung L. K., Chiu C. P. et al. Is symptomatology useful in distinguishing between carpal tunnel syndrome and cervical spondylosis? // *Hand Surg.* – 2005. – Vol. 10, № 1. – P. 1–5. DOI: 10.1142/S0218810405002425. PMID: 16106494.

35. Spinner R. J., Bachman J. W., Amadio P. C. The many faces of carpal tunnel syndrome // *Mayo Clin Proc.* – 1989. – Vol. 64, № 7. – P. 829–36. DOI: 10.1016/s0025-6196(12)61756-x. PMID: 2671521.

36. Butler D. P., Murray A., Horwitz M. Hand manifestations of neurological disease: some alternatives to consider // *Br J Gen Pract.* – 2016. – Vol. 66, № 647. – P. 331–2. DOI: 10.3399/bjgp16X685549. PMID: 27231304; PMCID: PMC4871301.

37. Wilbourn A. J. The “split hand syndrome” // *Muscle Nerve.* – 2000. – Vol. 23, № 1. – P. 138. DOI: 10.1002/(sici)1097-4598(200001)23:1<138::aid-mus22>3.0.co;2-7. PMID: 10590421.

38. Gordon P. H. Amyotrophic lateral sclerosis: an update for 2013 clinical features, pathophysiology, management and therapeutic trials // *Aging Dis.* – 2013. – Vol. 4, № 5. – P. 295–310. DOI: 10.14336/AD.2013.0400295. PMID: 24124634; PMCID: PMC3794725.

39. Witt J. C., Stevens J. C. Neurologic disorders masquerading as carpal tunnel syndrome: 12 cases of failed carpal tunnel release // *Mayo Clin Proc.* – 2000. – Vol. 75, № 4. – P. 409–13. DOI: 10.4065/75.4.409. PMID: 10761498.

40. Mondelli M., Porta P. D., Zalaffi A., Rossi A. Carpal tunnel syndrome in amyotrophic lateral sclerosis and late onset cerebellar ataxia // *J Hand Surg Br.* – 1996. – Vol. 21, № 4. – P. 553–8. DOI: 10.1016/s0266-7681(96)80065-9. PMID: 8856553.

41. Calabresi P. A. Diagnosis and management of multiple sclerosis // *Am Fam Physician.* – 2004. – Vol. 70, № 10. – P. 1935–44. PMID: 15571060.

42. Kratz J. R., Woodard G., Jablons D. M. Management of lung cancer invading the superior sulcus // *Thorac Surg Clin.* – 2017. – Vol. 27, № 2. – P. 149–157. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2017.01.008. PMID: 28363369.

43. Villgran V. D., Chakraborty R. K., Cherian S. V. Pan-coast Syndrome // *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.* PMID: 29489146.

44. Barbour J. R., Boyd K. Tumors of the peripheral nervous system // *Nerve surgery.* Thieme. – 2015. – P. 530–71.

45. Zaidman C. M., Seelig M. J., Baker J. C. et al. Detection of peripheral nerve pathology: comparison of ultrasound and MRI // *Neurology.* – 2013. – Vol. 80, № 18. – P. 1634–40. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182904f3f. PMID: 23553474; PMCID: PMC4214100.

46. Levi A. D., Ross A. L., Cuartas E. et al. The surgical management of symptomatic peripheral nerve sheath tumors // *Neurosurgery.* – 2010. – Vol. 66, № 4. – P. 833–40. DOI: 10.1227/01.NEU.0000367636.91555.70. PMID: 20190660.

47. Spinner R. J., Scheithauer B. W., Amrami K. K. The unifying articular (synovial) origin of intraneural ganglia: evolution-revelation-revolution // *Neurosurgery.* – 2009. – Vol. 65, № 4. – P. A115–24. DOI: 10.1227/01.NEU.0000346259.84604.D4. PMID: 19927056.

48. McCarty E. C., Tsairis P., Warren R. F. Brachial Neuritis // *Clinical Orthopaedics and Related Research.* – 1999. – № 368. – P. 37–43. DOI: 10.1097/00003086-199911000-00006. PMID: 10613151.

49. MacDonald B. K., Cockerell O. C., Sander J. W., Shorvon S. D. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK // *Brain.* – 2000. – Vol. 123, № Pt 4. – P. 665–76.

50. Poncelet A. N. An algorithm for the evaluation of peripheral neuropathy // *Am Fam Physician.* – 1998. – Vol. 57, № 4. – P. 755–64. PMID: 9490998.

51. Park J. W., Lee S., Jang R. W. et al. Optimal ultrasonographic measurements for diagnosing carpal tunnel syndrome in patients with diabetic sensorimotor polyneuropathy: a case-control study // *Ann Rehabil Med.* – 2019. – Vol. 43, № 1. – P. 45–53. DOI: 10.5535/arm.2019.43.1.45. PMID: 30852870; PMCID: PMC6409665.

52. Jones M. R., Prabhakar A., Viswanath O. et al. Thoracic outlet syndrome: a comprehensive review of pathophysiology, diagnosis, and treatment // *Pain Ther.* – 2019. – Vol. 8, № 1. – P. 5–18. DOI: 10.1007/s40122-019-0124-2. PMID: 31037504; PMCID: PMC6514035.

53. Hooper T. L., Denton J., McGalliard M. K. et al. Thoracic outlet syndrome: a controversial clinical condition. Part 2: non-surgical and surgical management // *J Man Manip Ther.* – 2010. – Vol. 18, № 3. – P. 132–8. DOI: 10.1179/106698110X12640740712338. PMID: 21886423; PMCID: PMC3109687.

54. Hartz C. R., Linscheid R. L., Gramse R. R., Daube J. R. The pronator teres syndrome: compressive neuropathy of the median nerve // *J Bone Joint Surg Am.* – 1981. – Vol. 63, № 6. – P. 885–90. PMID: 7240329.

55. Xing S. G., Tang J. B. Entrapment neuropathy of the wrist, forearm, and elbow // *Clin Plast Surg.* – 2014. – Vol. 41, № 3. – P. 561–88. DOI: 10.1016/j.cps.2014.03.007. PMID: 24996472.

REFERENCES

1. Agasarov L. G., Chuzavkova E. A., Mariyanovsky A. A. To the question of diagnosis of tunnel hand syndrome // *Lech. vrach.* 1999;(1):15–18. (In Russ.).

2. Yarikov A. V., Tutkin A. V., Boyarshinov A. A. et al. Carpal tunnel syndrome: clinical picture, diagnosis and modern approaches to treatment (short review) // *Medical Almanac.* 2020;(3):27–35. (In Russ.).

3. Papanicolaou G. D., McCabe S. J., Firrell J. The prevalence and characteristics of nerve compression symptoms in the general population // *J Hand Surg Am.* 2001;26(3):460–6. DOI: 10.1053/jhsu.2001.24972. PMID: 11418908.

4. Cranford C. S., Ho J. Y., Kalainov D. M., Hartigan B. J. Carpal tunnel syndrome // *J Am Acad Orthop Surg.* 2007;15(9):537–48. DOI: 10.5435/JAAOS-D-18-00004. PMID: 17761610.

5. Atroshi I., Gummesson C., Johnsson R. et al. Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population // *JAMA.* 1999;282(2):153–8. DOI: 10.1001/jama.282.2.153. PMID: 10411196.

6. Lauder A., Mithani S., Leversedge F. J. Management of recalcitrant carpal tunnel syndrome // *J Am Acad Orthop Surg.* 2019;27(15):551–562. DOI: 10.5435/JAAOS-D-18-00004. PMID: 30973521.

7. Van Meir N., De Smet L. Carpal tunnel syndrome in children // *J Pediatr Orthop B.* 2005;14(1):42–5. DOI: 10.1097/01202412-200501000-00007. PMID: 15577306.

8. Middleton S. D., Anakwe R. E. Carpal tunnel syndrome // *BMJ.* 2014;349:g6437. DOI: 10.1136/bmj.g6437. PMID: 25378457.

9. Ghasemi-Rad M., Nosair E., Vegh A. et al. A handy review of carpal tunnel syndrome: From anatomy to diagnosis and treatment // *World J Radiol.* 2014;6(6):284–300. DOI: 10.4329/wjr.v6.i6.284. PMID: 24976931; PMCID: PMC4072815.
10. D'Arcy C. A., McGee S. The rational clinical examination. Does this patient have carpal tunnel syndrome? // *JAMA.* 2000;283(23):3110–7. DOI: 10.1001/jama.283.23.3110.
11. MacDermid J. C., Wessel J. Clinical diagnosis of carpal tunnel syndrome: a systematic review // *J Hand Ther.* 2004;17(2):309–19. DOI: 10.1197/j.jht.2004.02.015. PMID: 15162113.
12. Palumbo C. F., Szabo R. M. Examination of patients for carpal tunnel syndrome sensibility, provocative, and motor testing // *Hand Clin.* 2002;18(2):269–77, vi. DOI: 10.1016/s0749-0712(01)00007-5. PMID: 12371029.
13. Buch-Jaeger N., Foucher G. Correlation of clinical signs with nerve conduction tests in the diagnosis of carpal tunnel syndrome // *J Hand Surg Br.* 1994;19(6):720–4. DOI: 10.1016/0266-7681(94)90244-5. PMID: 7706873
14. Katz J. N., Simmons B. P. Clinical practice. Carpal tunnel syndrome // *N Engl J Med.* 2002;346(23):1807–12. DOI: 10.1056/NEJMcpr013018. PMID: 12050342.
15. Priganc V. W., Henry S. M. The relationship among five common carpal tunnel syndrome tests and the severity of carpal tunnel syndrome // *J Hand Ther.* 2003;16(3):225–36. DOI: 10.1016/s0894-1130(03)00038-3. PMID: 12943125.
16. LeBlanc K. E., Cestia W. Carpal tunnel syndrome // *Am Fam Physician.* 2011;83(8):952–8. PMID: 21524035.
17. El Miedany Y. M., Aty S. A., Ashour S. Ultrasonography versus nerve conduction study in patients with carpal tunnel syndrome: substantive or complementary tests? // *Rheumatology (Oxford).* 2004;43(7):887–95. DOI: 10.1093/rheumatology/keh190. PMID: 15100417.
18. Ng A. W. H., Griffith J. F., Ng I. S. H. MRI of carpal tunnel syndrome: before and after carpal tunnel release // *Clin Radiol.* 2021;76(12):940.e29–940.e35. DOI: 10.1016/j.crad.2021.07.015. PMID: 34474748.
19. Grozova D. A., Suponeva N. A., Grishina D. A. et al. Efficacy of local injection therapy versus wrist splinting in moderate idiopathic carpal tunnel syndrome: the results of a randomized clinical trial // *Neuromuscular Diseases* 2022;12(2):19–27. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-2-19-27.
20. Yusupova D. G., Zimin A. A., Grishina D. A. et al. Carpal tunnel syndrome: assessment of the need for rehabilitation and recovery treatment after endoscopic decompression of the median nerve in the late and long-term postoperative periods // *Neuromuscular Diseases* 2019;9(4):34–43. (In Russ.).
21. Jansen M. C., Duraku L. S., Hundepool C. A. et al. Management of recurrent carpal tunnel syndrome: systematic review and meta-analysis // *J Hand Surg Am.* 2022;47(4):388.e1–388.e19. DOI: 10.1016/j.jhsa.2021.05.007. PMID: 34353640.
22. Zieske L., Ebersole G. C., Davidge K. et al. Revision carpal tunnel surgery: A 10-year review of intraoperative findings and outcomes // *J Hand Surg Am.* 2013;38:1530–1539.
23. Tung T. H., Mackinnon S. E. Secondary carpal tunnel surgery // *Plast Reconstr Surg.* 2001;107(7):1830–43; quiz 1844, 1933. DOI: 10.1007/978-3-540-49008-1_40. PMID: 11391209.
24. Jones N. F., Ahn H. C., Eo S. Revision surgery for persistent and recurrent carpal tunnel syndrome and for failed carpal tunnel release // *Plast Reconstr Surg.* 2012;129(3):683–692. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3182402c37. PMID: 22090245.
25. Keese G. R., Wongworawat M. D., Frykman G. The clinical significance of the palmaris longus tendon in the pathophysiology of carpal tunnel syndrome // *J Hand Surg Br.* 2006;31(6):657–60. DOI: 10.1016/j.jhsb.2006.07.015. PMID: 16979803.
26. Upton A. R., McComas A. J. The double crush in nerve entrapment syndromes // *Lancet.* 1973;2(7825):359–62. DOI: 10.1016/s0140-6736(73)93196-6. PMID: 4124532.
27. Radhakrishnan K., Litchy W. J., O'Fallon W. M., Kurland L. T. Epidemiology of cervical radiculopathy. A population-based study from Rochester, Minnesota, 1976 through 1990 // *Brain.* 1994;117, Pt 2:325–35. DOI: 10.1093/brain/117.2.325. PMID: 8186959.
28. Salemi G., Savettieri G., Meneghini F. et al. Prevalence of cervical spondylotic radiculopathy: a door-to-door survey in a Sicilian municipality // *Acta Neurol Scand.* 1996;93(2–3):84–8. DOI: 10.1111/j.1600-0404.1996.tb00196.x. PMID: 8741140.
29. Schmid A. B., Coppieters M. W. The double crush syndrome revisited – a Delphi study to reveal current expert views on mechanisms underlying dual nerve disorders // *Man Ther.* 2011;16(6):557–62. DOI: 10.1016/j.math.2011.05.005. PMID: 21646036.
30. Cagle P. J. Jr, Reams M., Agel J., Bohn D. An outcomes protocol for carpal tunnel release: a comparison of outcomes in patients with and without medical comorbidities // *J Hand Surg Am.* 2014;39(11):2175–80. DOI: 10.1016/j.jhsa.2014.07.017. PMID: 25218142.
31. Stütz N., Gohritz A., van Schoonhoven J., Lanz U. Revision surgery after carpal tunnel release—analysis of the pathology in 200 cases during a 2 year period // *J Hand Surg Br.* 2006;31(1):68–71. DOI: 10.1016/j.jhsb.2005.09.022. PMID: 16257100.
32. Mosier B. A., Hughes T. B. Recurrent carpal tunnel syndrome // *Hand Clin.* 2013. 29(3):427–34. DOI: 10.1016/j.hcl.2013.04.011. PMID: 23895723.
33. Tursynov N. I., Grigolashvili M. A., Ilyushina N. Yu. et al. Modern aspects of spastic syndrome treatment in spinal myelopathy // *Neurosurgery and Neurology of Kazakhstan.* 2016;2(43):24–27. (In Russ.)
34. Chow C. S., Hung L. K., Chiu C. P. et al. Is symptomatology useful in distinguishing between carpal tunnel syndrome and cervical spondylosis? // *Hand Surg.* 2005;10(1):1–5. DOI: 10.1142/S0218810405002425. PMID: 16106494.
35. Spinner R. J., Bachman J. W., Amadio P. C. The many faces of carpal tunnel syndrome // *Mayo Clin Proc.* 1989;64(7):829–36. DOI: 10.1016/s0025-6196(12)61756-x. PMID: 2671521.
36. Butler D. P., Murray A., Horwitz M. Hand manifestations of neurological disease: some alternatives to consider // *Br J Gen Pract.* 2016;66(647):331–2. DOI: 10.3399/bjgp16X685549. PMID: 27231304; PMCID: PMC4871301.
37. Wilbourn A. J. The “split hand syndrome” // *Muscle Nerve.* 2000;23(1):138. DOI: 10.1002/(sici)1097-4598(200001)23:1<138::aid-mus22>3.0.co;2-7. PMID: 10590421.
38. Gordon P. H. Amyotrophic lateral sclerosis: an update for 2013 clinical features, pathophysiology, management and therapeutic trials // *Aging Dis.* 2013;4(5):295–310. DOI: 10.14336/AD.2013.0400295. PMID: 24124634; PMCID: PMC3794725.
39. Witt J. C., Stevens J. C. Neurologic disorders masquerading as carpal tunnel syndrome: 12 cases of failed carpal tunnel release // *Mayo Clin Proc.* 2000;75(4):409–13. DOI: 10.4065/75.4.409. PMID: 10761498.
40. Mondelli M., Porta P. D., Zaffari A., Rossi A. Carpal tunnel syndrome in amyotrophic lateral sclerosis and late onset cerebellar ataxia // *J Hand Surg Br.* 1996;21(4):553–8. DOI: 10.1016/s0266-7681(96)80065-9. PMID: 8856553.
41. Calabresi P. A. Diagnosis and management of multiple sclerosis // *Am Fam Physician.* 2004;70(10):1935–44. PMID: 15571060.

42. Kratz J. R., Woodard G., Jablons D. M. Management of lung cancer invading the superior sulcus // *Thorac Surg Clin*. 2017;27(2):149–157. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2017.01.008. PMID: 28363369.
43. Villgran V. D., Chakraborty R. K., Cherian S. V. Pan-coast Syndrome // StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. PMID: 29489146.
44. Barbour J. R., Boyd K. Tumors of the peripheral nervous system // *Nerve surgery*. Thieme. 2015:530–71.
45. Zaidman C. M., Seelig M. J., Baker J. C. et al. Detection of peripheral nerve pathology: comparison of ultrasound and MRI // *Neurology*. 2013;80(18):1634–40. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182904f3f. PMID: 23553474; PMCID: PMC4214100.
46. Levi A. D., Ross A. L., Cuartas E. et al. The surgical management of symptomatic peripheral nerve sheath tumors // *Neurosurgery*. 2010;66(4):833–40. DOI: 10.1227/01.NEU.0000367636.91555.70. PMID: 20190660.
47. Spinner R. J., Scheithauer B. W., Amrami K. K. The unifying articular (synovial) origin of intraneural ganglia: evolution-revelation-revolution // *Neurosurgery*. 2009; 65(4):A115–24. DOI: 10.1227/01.NEU.0000346259.84604.D4. PMID: 19927056.
48. McCarty E. C., Tsairis P., Warren R. F. Brachial Neuritis // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 1999; (368):37–43. DOI: 10.1097/00003086-199911000-00006 PMID: 10613151.
49. MacDonald B. K., Cockerell O. C., Sander J. W., Shorvon S. D. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK // *Brain*. 2000;123(Pt 4):665–76.
50. Poncelet A. N. An algorithm for the evaluation of peripheral neuropathy // *Am Fam Physician*. 1998;57(4):755–64. PMID: 9490998.
51. Park J. W., Lee S., Jang R. W. et al. Optimal ultrasonographic measurements for diagnosing carpal tunnel syndrome in patients with diabetic sensorimotor polyneuropathy: a case-control study // *Ann Rehabil Med*. 2019;43(1):45–53. DOI: 10.5535/arm.2019.43.1.45. PMID: 30852870; PMCID: PMC6409665.
52. Jones M. R., Prabhakar A., Viswanath O. et al. Thoracic outlet syndrome: a comprehensive review of pathophysiology, diagnosis, and treatment // *Pain Ther*. 2019;8(1):5–18. DOI: 10.1007/s40122-019-0124-2. PMID: 31037504; PMCID: PMC6514035.
53. Hooper T. L., Denton J., McGalliard M. K. et al. Thoracic outlet syndrome: a controversial clinical condition. Part 2: non-surgical and surgical management // *J Man Manip Ther*. 2010;18(3):132–8. DOI: 10.1179/106698110X12640740712338. PMID: 21886423; PMCID: PMC3109687.
54. Hartz C. R., Linscheid R. L., Gramse R. R., Daube J. R. The pronator teres syndrome: compressive neuropathy of the median nerve // *J Bone Joint Surg Am*. 1981;63(6):885–90. PMID: 7240329.
55. Xing S. G., Tang J. B. Entrapment neuropathy of the wrist, forearm, and elbow // *Clin Plast Surg*. 2014;41(3):561–88. DOI: 10.1016/j.cps.2014.03.007. PMID: 24996472.

Информация об авторах

Калашникова Мария Романовна, аспирант кафедры травматологии и ортопедии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0003-3396-0710; **Дулаев Александр Кайсинович**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой травматологии и ортопедии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-4079-5541; **Наконечный Дмитрий Георгиевич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры травматологии и ортопедии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), врач травматолог-ортопед центра хирургии кисти, клиника «Мой Медицинский Центр», врач травматолог-ортопед, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-7853-4825; **Кутянов Денис Игоревич**, доктор медицинских наук, профессор кафедры травматологии и ортопедии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8556-3923; **Жигало Андрей Вячеславович**, кандидат медицинских наук, врач травматолог-ортопед, руководитель центра хирургии кисти, клиника Мой Медицинский Центр (Санкт-Петербург, Россия); **Почтенко Владимир Владимирович**, врач травматолог-ортопед центра хирургии кисти, клиника Мой Медицинский Центр (Санкт-Петербург, Россия); **Морозов Виктор Викторович**, врач травматолог-ортопед центра хирургии кисти, клиника Мой Медицинский Центр (Санкт-Петербург, Россия); **Огородник Елена Викторовна**, аспирант кафедры травматологии и ортопедии, Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы (Москва, Россия).

Information about authors

Kalashnikova Mariya R., Postgraduate Student of the Department of Traumatology and Orthopedics, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0003-3396-0710; **Dulaev Aleksandr K.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Traumatology and Orthopedics, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-4079-5541; **Nakonechny Dmitrii G.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Orthopedic Traumatologist of the Center for Hand Surgery, My Medical Center Clinic, Orthopedic Traumatologist, Russian Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after R. R. Vreden (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-7853-4825; **Kutyayev Denis I.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8556-3923; **Zhigalo Andrey V.**, Cand. of Sci. (Med.), Orthopedic Traumatologist, Head of the Center for Hand Surgery, My Medical Center Clinic (Saint Petersburg, Russia); **Pochtenko Vladimir V.**, Orthopedic Traumatologist of the Center for Hand Surgery, My Medical Center Clinic (Saint Petersburg, Russia); **Morozov Viktor V.**, Orthopedic Traumatologist of the Center for Hand Surgery, My Medical Center Clinic (Saint Petersburg, Russia); **Ogorodnik Elena V.**, Postgraduate Student of the Department of Traumatology and Orthopedics, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia).



© 2024 Коллектив авторов, 2024
УДК [615-085-083.98 : 614.88] : 334.02
<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-1-22-27>

Е. А. Цебровская*, В. М. Теплов, А. А. Коршунова, В. В. Бурыкина, К. С. Клюковкин, 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 России, Санкт-Петербург, Россия

ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ СТАЦИОНАРНОГО ОТДЕЛЕНИЯ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В ЛЕЧЕНИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ НЕОТЛОЖНЫХ СОСТОЯНИЙ: МОДЕЛИРОВАНИЕ НАГРУЗКИ И ЭКОНОМИКИ

Поступила в редакцию 05.06.2024 г.; принята к печати 24.06.2024 г.

Резюме

Введение. В статье представлено сравнение имитационных моделей финансирования стационарного отделения скорой медицинской помощи и терапевтического отделения на примере экстренного терапевтического потока пациентов.

Цель — анализ экономических аспектов в стационарном отделении скорой медицинской помощи при терапии неотложных терапевтических состояний, таких как гипертоническая болезнь.

Методы и материалы. На основе ретроспективного анализа потока поступающих пациентов по экстренным и неотложным показаниям была разработана имитационная модель нагрузки и экономических расчетов работы стационарного отделения скорой медицинской помощи.

Результаты. По результатам проведенного исследования выявлено, что при трехкратном увеличении потока поступающих пациентов в отделение СтОСМП в сравнении с терапевтическим справляется с данным потоком более эффективно. Несмотря на это, финансирование лечебное учреждение получает значительно меньше.

Вывод. На основе проведенного исследования выявлена необходимость создания специального тарифного плана для работы таких подразделений, как стационарное отделение скорой медицинской помощи, ведь пропускная способность в данном отделении в разы больше.

Ключевые слова: стационарное отделение скорой медицинской помощи, имитационное моделирование, организация здравоохранения, экономические показатели, нагрузка на отделение

Для цитирования: Цебровская Е. А., Теплов В. М., Коршунова А. А., Бурыкина В. В., Клюковкин К. С., Багненко С. Ф. Преимущества и недостатки стационарного отделения скорой медицинской помощи в лечении терапевтических неотложных состояний: моделирование нагрузки и экономики. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2024;31(1):22–27. DOI: 10.24884/1607-4181-2024-31-1-22-27.

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

Ekaterina A. Tsebrovskaya*, Vadim M. Teplov, Aleksandra A. Korshunova, Valeriya V. Burykina, Konstantin S. Klyukovkin, Sergey F. Bagnenko

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

ADVANTAGES AND DISADVANTAGES OF AN INPATIENT EMERGENCY DEPARTMENT IN THE TREATMENT OF THERAPEUTIC EMERGENCIES: LOAD AND ECONOMIC MODELING

Received 05.06.2024; accepted 24.06.2024

Summary

Introduction. The article presents a comparison of simulation models for financing an inpatient emergency department and a therapeutic department using the example of an emergency therapeutic flow of patients.

The **objective** was to analyze the economic aspects in an inpatient emergency department for the treatment of emergency therapeutic conditions such as hypertension.

Methods and materials. Based on a retrospective analysis of the flow of incoming patients for emergency and urgent indications, a simulation model of the load and economic calculations of the work of the inpatient emergency department was developed.

Results. According to the results of the study, it was revealed that with a three-fold increase in the flow of patients entering the department, the inpatient emergency department copes with this flow more effectively in comparison with the therapeutic one. Despite this funding, the medical institution receives significantly less.

Conclusion. Based on the study, the need to create a special tariff plan for the work of such units as the inpatient emergency department was identified, because the capacity in this department is many times greater.

Keywords: inpatient emergency department, simulation modeling, healthcare organization, economic indicators, workload on the department

For citation: Tsebrovskaya E. A., Teplov V. M., Korshunova A. A., Burykina V. V., Klyukovkin K. S., Bagnenko S. F. Advantages and disadvantages of an inpatient emergency department in the treatment of therapeutic emergencies: load and economic modeling. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2024;31(1):22–27. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2024-31-1-22-27.

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

ВВЕДЕНИЕ

С появлением такого структурного подразделения, как стационарное отделение скорой медицинской помощи, чья деятельность регламентирована Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 июня 2013 г. № 388н «Об утверждении Порядка оказания скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи», отмечается существенное сокращение длительности нахождения пациентов, поступающих по экстренным и неотложным показаниям. Это обусловлено тем, что с момента поступления пациент курируется лечащим врачом скорой медицинской помощи, обладающим мультидисциплинарным подходом к обследованию и лечению пациентов. Такой подход позволяет обеспечить своевременное и полноценное обследование в сочетании с параллельным ранним началом лечебного процесса и возможностью динамического наблюдения на его койках. Опираясь на опыт прошлых лет, можно отметить, что по результатам такого обследования большая часть пациентов выписывается в течение первых суток [1]. Тем самым удается избежать необоснованных госпитализаций на профильные отделения.

В то же время, несмотря на явное преимущество стационарного отделения скорой медицинской помощи в сравнении с приемным отделением, сохраняется проблема его адекватного финансирования. Несмотря на соблюдение всех объемов медицинской помощи согласно критериям качества оказания медицинской помощи, структурное подразделение не может рассчитывать на полноценную оплату завершённого случая лечения, так как длительность нахождения даже на койках краткосрочного пребывания не превышает трех суток [2].

Целью настоящего исследования было провести оценку предельно допустимой нагрузки на коечный фонд и медицинский персонал в стационарном отделении скорой медицинской помощи при лечении терапевтических неотложных состояний на примере гипертонической болезни и проанализировать ее экономический аспект.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Для анализа работы стационарного отделения скорой медицинской помощи с помощью дискретно-событийного моделирования была разработана виртуальная модель отделения [3], которая полностью имитирует работу реального отделения. Для более точного отражения реальной работы отделения изначально был проведен ретроспективный анализ поступающего потока пациентов в отделение за прошлый год. Были проанализированы все проводимые манипуляции в отделении, длительность их выполнения, а также пути маршрутизации пациентов внутри отделения. Также были проанализированы отчетные данные электронных журналов отделения и его штатное расписание. Затем эти данные были сведены в единую таблицу и выполнена настройка модели с учетом известных параметров. В дальнейшем была проведена серия имитационных экспериментов для проверки ее работоспособности и адекватности, а также определения клинко-экономических затрат при работе отделения в различных сценариях.

Для интерпретации и сравнения полученных значений были выбраны параметры, которые и стали единицами наблюдения при проведении виртуального эксперимента.

Полученные в результате экспериментов значения подвергались анализу с помощью статистической программы Jamovi [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для изучения проблемы было разработано 4 различных сценария организационного эксперимента (сценарии 1, 2, 3 и 4). Для их оценки проводился анализ по установленным параметрам, которые сравнивались с результатами исходной модели (табл. 1, 2).

Сценарий 1 и 2. Согласно данному сценарию было увеличено количество поступающих пациентов с данной нозологией в 3 раза. Также была изменена исходная точка поступления пациентов,

Таблица 1

Сравнительная характеристика сценариев

Table 1

Comparative characteristics of scenarios

Параметр		Исходная модель	Сценарий 1	Сценарий 2
Входящий поток, человек	Всего	479	1500	1500
	СтОСМП	254	—	1500
	Терапия	225	1500	—
Длительность пребывания в стационаре, часов	СтОСМП	2 – 74 (среднее 4,4)	—	4,4 – 72
	Терапия	75 – 288	75 – 288	—
Объем обследования, %	СтОСМП	80	—	100
	Терапия	20	100	—
Загруженность коек, %	СтОСМП	3,4	—	17,6
	Терапия	2,1	79*	—
Нагрузка на медицинский персонал	СтОСМП	11,2	—	27,9
	Терапия	2,4	65,1	—
Сумма выставленных счетов (руб.)	СтОСМП	1 701 779,94	—	10 129 642,25
	Терапия	4 101 378,96	26 634 201,75	—
	Всего	5 803 158,90	26 634 201,75*	10 129 642,25*

* — разница достоверна по сравнению с исходной моделью ($p < 0,05$) (собственные данные).

Таблица 2

Сравнительная характеристика сценариев

Table 2

Comparative characteristics of the scenarios

Параметр		Сценарий 3	Сценарий 4
Входящий поток, человек	Всего	20615	20615
	СтОСМП	20615	—
	Терапия	—	20615
Длительность пребывания в стационаре, ч	СтОСМП	2,1 – 4,4	—
	Терапия	—	75 – 288
Объем обследования, %	СтОСМП	100	—
	Терапия	—	100
Загруженность коек, %	СтОСМП	87,6	—
	Терапия	—	Перегрузка работы модели на 2-й неделе
Нагрузка на медицинский персонал	СтОСМП	97,9	
	Терапия	—	
Сумма выставленных счетов, руб.	СтОСМП	1392 150 53,42*	
	Терапия	—	
	Всего	1392 150 53,42**	

* — разница достоверна по сравнению с исходной моделью (табл. 1) ($p < 0,05$);

** — разница достоверна по сравнению с сценарием 2 ($p < 0,05$) (собственные данные).

по сценарию 1 пациенты все поступали в 30-коечное терапевтическое отделение в течение года, минуя СтОСМП. При этом длительность пребывания на койках сохранялся в пределах 25 – 288 часов. По результатам данного эксперимента выявлено, что относительно исходной модели отмечается значительное увеличение нагрузки на медицинский персонал

с 2,4 % до 65,1 %, так как весь необходимый объем лечебно-диагностических мероприятий в данном случае лег на силы терапевтического отделения. По сценарию 2 этот же входящий поток поступает в СтОСМП, получая весь необходимый объем лечебно-диагностических мероприятий. При этом длительность пребывания пациентов в стационаре

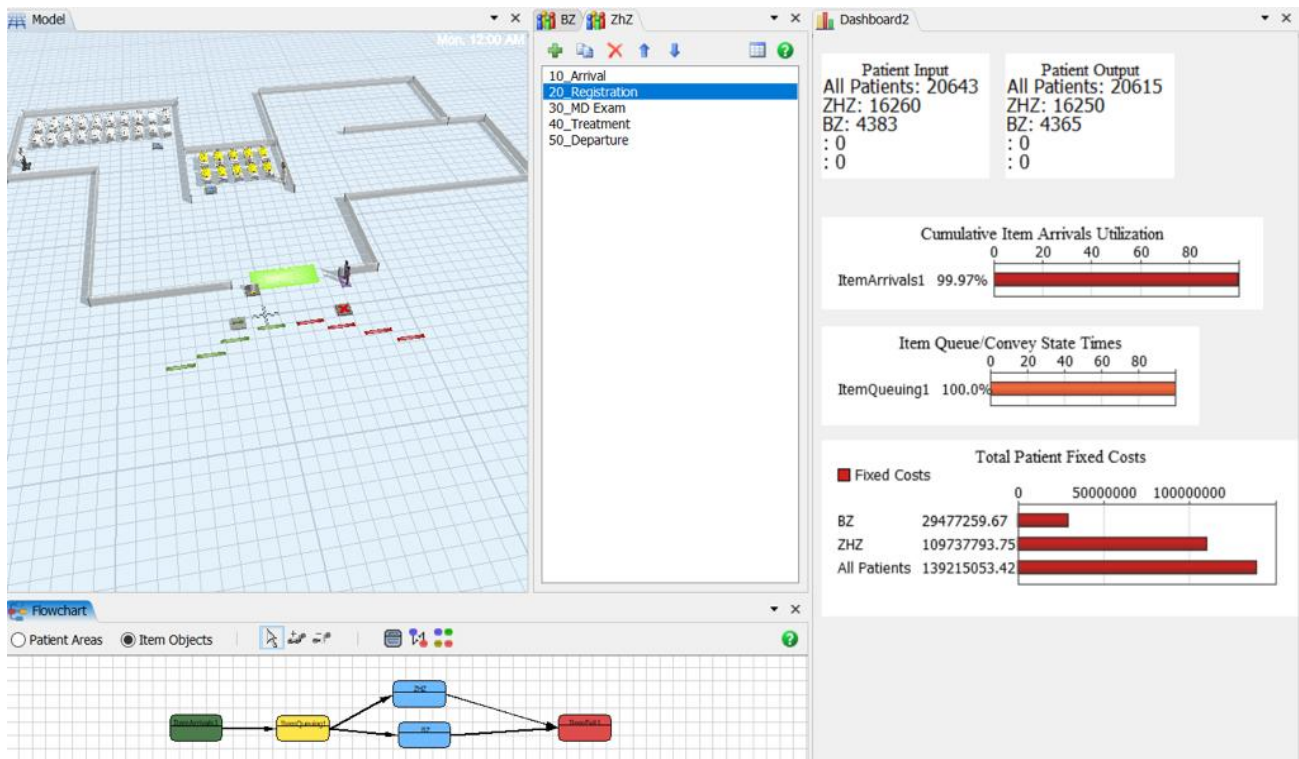


Рис. 1. Скан имитационной модели работы СтОСМП при условии длительности нахождения пациентов в отделении от 2,1 до 4,4 часов (сценарий 3) (собственные данные)

Fig. 1 Scan of the simulation model of work of inpatient emergency department under the condition of the duration of stay of patients in the department from 2.1 to 4.4 hours (scenario 3) (own data)

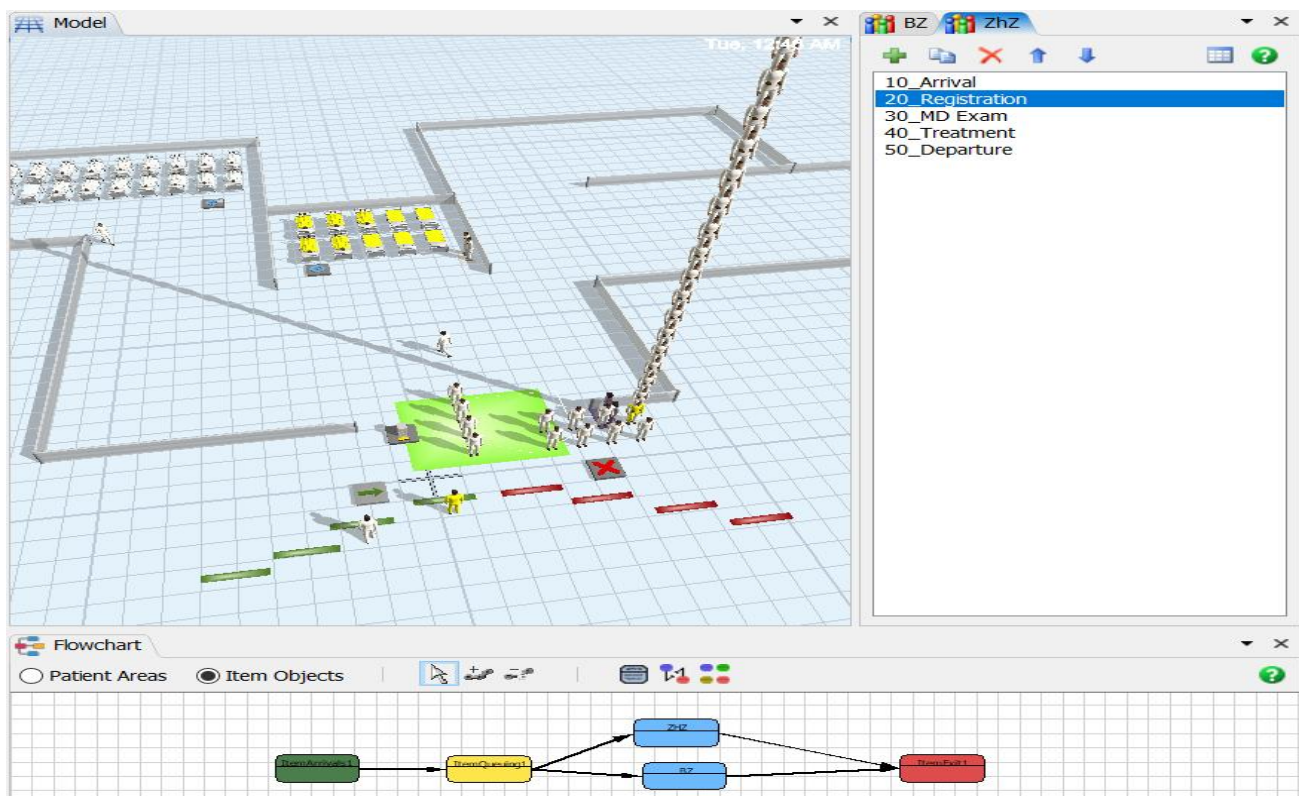


Рис. 2. Скан имитационной модели работы СтОСМП при условии длительности нахождения пациентов в отделении от 2,1 до 4,4 часов (сценарий 4) (собственные данные)

Fig. 2. Scan of the simulation model of work of inpatient emergency department under the condition of the duration of stay of patients in the department from 2.1 to 4.4 hours (scenario 4) (own data)

не превышает 72 часов. Анализируя загруженность коек данного отделения, отмечается незначительное увеличение с 3,4 % до 17,6 %, тем самым в данном структурном подразделении остается время на работу с пациентами другого профиля.

При сравнении обоих сценариев по полученным выплатам в виртуальном отделении отмечается достоверное ($p < 0,05$) отличие: СтОСМП за ту же работу получило значимо меньшую выплату в сравнении с терапевтическим отделением.

Сценарии 3 и 4. Следующим экспериментом было определение максимального потока поступающих пациентов с терапевтической патологией в СтОСМП при соблюдении условия — длительность пребывания на койках данного отделения от 2,1 (минимальное значение) до 4,4 (среднее значение) часов по триангулярному распределению с соблюдением всех необходимых клинико-диагностических и лечебных мероприятий, необходимых для купирования острого состояния. По результату проведенного эксперимента было получено, что при данных условиях входящий поток поступающих пациентов составляет 20615 человек в течение 1 года модельного времени (рис. 1). При этом сумма выставленных счетов составила 1392 150 53,42 рублей, что значимо больше ($p < 0,05$) при сравнении с исходной моделью и сценарием 2.

Для сравнения также был проведен аналогичный эксперимент с данным числом поступающих пациентов, но уже на койки терапевтического отделения. При этом длительность нахождения в виртуальном отделении составляла 75 — 288 часов. Завершить данный эксперимент не представляло возможности, так как через 2 недельного модельного времени рабочий процесс был приостановлен в виду формирования массивной очереди из пациентов, ожидающих госпитализацию (рис. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на все возможности обеспечить более быстрое лечение терапевтической патологии в условиях стационарного отделения скорой медицинской помощи, финансы, которое получит медицинское учреждение, будет в разы больше, чем если бы точно такое же лечение пациент получал на терапевтическом отделении, но при условии более длительной госпитализации. В этом случае у руководителя медицинской организации возникает соблазн в госпитализации пациентов на более длительный срок, которому, по сути, все необходимое было выполнено в первые сутки. Для решения этого необходимо создание специального тарифного плана для работы таких подразделений, как стационарное отделение скорой медицинской помощи, ведь пропускная способность в данном отделении в разы больше.

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. Махновский А. И., Барсукова И. М., Пенюгина Е. Н., Дубикайтис П. А. Проблемы использования коечного фонда стационарных отделений скорой медицинской помощи в медицинских организациях Санкт-Петербурга // Проблемы городского здравоохранения: Сборник научных трудов под редакцией Вишнякова Н. И. — СПб: Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, 2023.
2. Барсукова И. М., Ким И. В., Пенюгина Е. Н., Тявокина Е. Ю. Особенности организации работы стационарного отделения скорой медицинской помощи для пациентов акушерско-гинекологического профиля // Джанелидзевские чтения. Сборник научных трудов научно-практической конференции. — СПб: Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, 2022.
3. Цебровская Е. А., Теплов В. М., Клюковкин К. С., Прасол Д. М., Багненко С. Ф. Возможности имитационного моделирования в практике системы здравоохранения // Ученые записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. — 2022. — Т. 29, № 3. — С. 17–23. DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-17-23.
4. Электронный ресурс Jamovi. URL: <https://www.jamovi.org/> (Accessed 04.06.2024).

REFERENCES

1. Makhnovsky A. I., Barsukova I. M., Penyugina E. N., Dubikaitis P. A. The problems of utilization of the bed fund of inpatient emergency medical care units in the St. Petersburg medical organizations // Problems of urban Health care: Collection of scientific papers edited by Vishnyakov N. I. Saint Petersburg, St. Petersburg St. Petersburg Research Institute of Emergency Aid named after I. I. Dzhanelidze, 2023. (In Russ.).
2. Barsukova I. M., Kim I. V., Penyugina E. N., Tyavokina E. Yu. Features organization of the work of an inpatient emergency department for obstetric and gynecological patients // Dzhanelidze readings. Collection Scientific papers of the scientific-practical conference. Saint Petersburg, St. Petersburg St. Petersburg Research Institute of Emergency Aid named after I. I. Dzhanelidze, 2023. (In Russ.).
3. Tsebrovskaya E. A., Teplov V. M., Klyukovkin K. S., Prasol D. M., Bagnenko S. F. Possibilities of simulation modeling in the practice of health care system // Scientific Notes of First St. Petersburg State Medical University named after Academician I. P. Pavlov. 2022;29(3):17–23. DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-17-23. (In Russ.).
4. Electronic Resource Jamovi URL: <https://www.jamovi.org/> (Accessed 04.06.2024).

Информация об авторах

Цебровская Екатерина Андреевна, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории организации здравоохранения НИЦ, ассистент кафедры скорой медицинской помощи и хирургии повреждений, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-000-0973-0718; **Теплов Вадим Михайлович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры скорой медицинской помощи и хирургии повреждений, руководитель отдела скорой медицинской помощи, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-4299-4379; **Коршунова Александра Александровна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры скорой медицинской помощи и хирургии повреждений, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-7419-7227; **Бурькина Валерия Владимировна**, ассистент кафедры скорой медицинской помощи и хирургии повреждений, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0003-8317-2245; **Клюковкин Константин Сергеевич**, доктор медицинских наук, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением, проректор по послевузовскому образованию, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7536-4421; **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

Tsebrovskaya Ekaterina A., Cand. of Sci. (Med.), Junior Research Fellow of the Laboratory of Health Organization of the National Research Center, Assistant of the Department of Emergency Medicine and Injury Surgery, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-000-0973-0718; **Teplov Vadim M.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Emergency Medicine and Injury Surgery, Head of the Department of Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-4299-4379; **Korshunova Aleksandra A.**, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Emergency Medicine and Injury Surgery, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-7419-7227; **Burykina Valeriya V.**, Assistant of the Department of Emergency Medicine and Injury Surgery, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0003-8317-2245; **Klyukovkin Konstantin S.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Public Health with the Course of Economics and Health Management, Vice-Rector for Postgraduate Education, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7536-4421; **Bagnenko Sergey F.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Rector, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6380-137X.



© Коллектив авторов, 2024

УДК [541.515 : 577.161.2] : 796.001.57-092.4

<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-1-28-36>

А. В. Дерюгина¹, П. В. Ястребов¹, Г. А. Бояринов^{1,2}, А. В. Полозова^{1,2*},
М. А. Шабалин¹, В. Е. Киселевич³

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 Общество с ограниченной ответственностью «Научно-аналитический центр ВК групп», Москва, Россия

ВЛИЯНИЕ РЫБЬЕГО ЖИРА И ОЗОНИРОВАННОГО РЫБЬЕГО ЖИРА НА ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТАТУС ЖИВОТНЫХ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ

Поступила в редакцию 08.12.2023 г.; принята к печати 24.06.2024 г.

Резюме

Цель — исследовать эффективность действия рыбьего жира (РЖ) и озонированного рыбьего жира (ОРЖ) на интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантную систему крови при моделировании физической нагрузки «до отказа».

Методы и материалы. Животные были разделены на 4 группы по 12 крыс. Контрольным животным перорально вводили физраствор (1 группа). Крыс (2 группа) кормили рыбьим жиром (доза 35 мг/кг), крыс 3 группы — озонированным рыбьим жиром (доза 35 мг/кг, озонидное число 3000), 4 группа — озонированным рыбьим жиром (доза 35 мг/кг, озонидное число 1500). Физическую нагрузку моделировали методом вынужденного плавания крыс «до отказа» с грузом 10 % от массы тела. Состояние системы ПОЛ оценивали по концентрации малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах и уровню диеновых конъюгатов (ДК), триеновых конъюгатов (ТК) и оснований Шиффа (ОШ) в плазме крови. Состояние антиоксидантной системы определяли по активности каталазы в плазме крови.

Результаты. Физическая нагрузка вызывала рост ДК, ТК, ОШ в плазме крови, увеличение концентрации МДА в эритроцитах, что сопровождалось постепенным повышением активности каталазы в плазме крови. Введение РЖ на фоне физической нагрузки определило менее выраженную липопероксидацию, тогда как введение ОРЖ с озонидным числом 3000 — максимально выраженную липопероксидацию по сравнению с контролем. Наименьший окислительный эффект при физической нагрузке регистрировался при введении ОРЖ с озонидным числом 1500.

Заключение. Пероральное введение ОРЖ с озонидным числом 1500 при физических нагрузках значительной интенсивности в большей степени сдерживало развитие окислительного стресса на фоне высокой антиоксидантной активности крови, чем использование РЖ.

Ключевые слова: физическая нагрузка, перекисное окисление липидов, рыбий жир, озонированный рыбий жир

Для цитирования: Дерюгина А. В., Ястребов П. В., Бояринов Г. А., Полозова А. В., Шабалин М. А., Киселевич В. Е. Влияние рыбьего жира и озонированного рыбьего жира на окислительный статус животных при моделировании физической нагрузки. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2024;31(1):28–36. DOI: 10.24884/1607-4181-2024-31-1-28-36.

* Автор для связи: Анастасия Владимировна Полозова, ННГУ им. Н. И. Лобачевского, 603022, Россия, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, д. 23. E-mail: p0lozovaav@yandex.ru.

Anna V. Deryugina¹, Pavel V. Yastrebov^{1,2}, Gennady A. Boyarinov^{1,2}, Anastasia V. Polozova^{1,2*},
Mikhail A. Shabalin¹, Valentin E. Kiselevich³

¹ Lobachevsky State University, Nizhny Novgorod, Russia

² Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

³ LLC «Scientific and Analytical Center VK Group», Moscow, Russia

THE EFFECT OF FISH OIL AND OZONATED FISH OIL ON THE OXIDATIVE STATUS OF ANIMALS DURING SIMULATION OF PHYSICAL LOAD

Received 08.12.2023; accepted 24.06.2024

Summary

The **objective** was to study the effectiveness of fish oil (FO) and ozonated fish oil (OFO) on the intensity of lipid peroxidation (LPO) processes and the antioxidant system of the blood during physical activity «to failure».

Methods and materials. The animals were divided into 4 groups of 12 rats. Saline was administered orally to control animals (group 1). Rats (group 2) were fed fish oil (dose 35 mg/kg), rats of group 3 — ozonated fish oil (dose 35 mg / kg, ozonide number 3000), group 4 — ozonated fish oil (dose 35 mg/kg, ozonide number 1500). Physical activity was modeled by the method of forced swimming of rat «to failure» with a load of 10 % of body weight. The state of the LPO system was assessed by the concentration of malondialdehyde (MDA) in erythrocytes and the level of diene conjugates (DC), triene conjugates (TC) and Schiff bases (SH) in the blood plasma. The state of the antioxidant system was determined by the activity of catalase in the blood plasma.

Results. Physical activity had an increase in DC, TC, OR in the blood plasma, an increase in the MDA content in erythrocytes, which was accompanied by a gradual increase in catalase activity in the blood plasma. The administration of FO against the background of physical activity determined less pronounced lipid peroxidation, while the introduction of OFO with an ozonide number of 3000 determined the most pronounced lipid peroxidation compared to the control. The lowest oxidative effect of physical compounds was recorded with the introduction of OFO with an ozonide number of 1500.

Conclusions. Oral administration of OFO with an ozonide number of 1500 during physical exercise of significant intensity inhibited the development of oxidative stress against the background of high antioxidant activity of the blood to a greater extent than the use of FO.

Keywords: physical activity, lipid peroxidation, fish oil, ozonated fish oil

For citation: Deryugina A. V., Yastrebov P. V., Boyarinov G. A., Polozova A. V., Shabalin M. A., Kiselevich V. E. The effect of fish oil and ozonated fish oil on the oxidative status of animals during simulation of physical load. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2024;31(1):28 – 36. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2024-31-1-28-36.

* **Corresponding author:** Anastasia V. Polozova, Lobachevsky State University, 23, Gagarin ave., Nizhny Novgorod, 603022, Russia. E-mail: p0lozovaav@yandex.ru.

ВВЕДЕНИЕ

В нормальных физиологических условиях в организме человека существует баланс между активными формами кислорода (АФК), которые представляют собой окислители, возникающие при неполном восстановлении кислорода, и антиоксидантной системой, нейтрализующей свободно-радикальные процессы. Чрезмерная продукция АФК приводит к избыточному накоплению продуктов липопероксидации, что в дальнейшем обуславливает развитие окислительного стресса. Интенсивные физические нагрузки сопровождаются развитием окислительного стресса, усилением процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), что приводит к окислительным повреждениям макромолекул, мышечной усталости, болезненности в мышцах, снижает силу и работоспособность [1, 2]. Разработка методов ослабления повреждения мышц, вызванных физическими нагрузками, имеет большое практическое значение для спортсменов.

Рыбий жир богат длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) омега-3, которые, как предполагается, способствуют восстановлению мышечной работоспособности и уменьшают болезненность после тренировки [3]. Однако в ряде исследований при изучении физической нагрузки с отягощением не отмечено эффективности использования добавки омега-3 [4], также не выявлено действия рыбьего жира на маркеры повреждения мышц, воспаления, болезненности мышц и функции мышц во время острого восстановления после эксцентрических упражнений [5]. В связи с отмеченным требуется проведение дополнительных исследований по анализу возможностей действия рыбьего жира при физической активности.

Показано, что одним из механизмов эффективности использования рыбьего жира является его действие на окислительные процессы. При этом

влияние рыбьего жира на процессы липопероксидации противоречиво. В ряде исследований выявлено снижение ПОЛ при действии рыбьего жира или приеме омега-3 добавок жирных кислот [6, 7]. Однако отмечается, что из-за большого количества двойных связей в омега-3 ПНЖК чувствительны к ПОЛ в липидных эмульсиях и внутри клеток [8]. Добавки с рыбьим жиром увеличивают содержание *n*-3 ПНЖК в циркулирующих липопротеинах, повышая восприимчивость липопротеинов к окислению [9]. Следовательно, для разработки протоколов использования рыбьего жира в практике спорта необходимо исследование окислительных процессов при физической активности.

Кроме того, повышенный интерес вызывает изучение механизмов, которые могут стимулировать антиоксидантную систему, снижающую негативные последствия продуктов липопероксидации. С этой точки зрения возможно использование озона. Озонолиз ненасыщенных жирных кислот ведет к образованию гидрокси-гидропероксидов, которые, в свою очередь, усиливают активность антиоксидантной системы [9]. При этом использование озонированного рыбьего жира в качестве нутритивной и фармакологической поддержки организма при физической активности не изучалось, что обосновывает не только актуальность исследования, но и позволяет разработать новый способ коррекции состояния организма при повышенных нагрузках.

Учитывая, что интенсивность свободнорадикальных процессов увеличивается при гипоксии, целесообразно проведение исследований окислительных процессов и в эритроцитах — клетках, транспортирующих кислород [10].

Цель — исследовать эффективность действия рыбьего жира и озонированного рыбьего жира на окислительные процессы в плазме крови и эритроцитах, и антиоксидантную активность каталазы

плазмы крови при моделировании физической нагрузки «до отказа».

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Экспериментальное исследование проводилось на ($n = 48$) самцах белых крас линии Wistar массой 200 ± 20 г. Животных содержали в индивидуальных боксах с естественной 12-часовой сменой света и темноты, влажностью воздуха 60 % и его температурой 22 ± 2 °С, со свободным доступом к воде и пище. Содержание животных и проводимые с ними манипуляции осуществляли в соответствии с нормативными документами, представленными руководством «Guide for care and use of laboratory animals», приказом Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» и Локальным этическим комитетом Института биологии и биомедицины ННГУ им. Н. И. Лобачевского Протокол № 66 от 13.10.2022 г.

Животные были разделены на 4 группы по 12 крыс. Контрольным животным перорально вводили физраствор (1 группа). Крыс (2 группа) кормили рыбьим жиром (доза 35 мг/кг), крыс 3 группы — озонированным рыбьим жиром (доза 35 мг/кг, озонидное число 3000), 4 группа — озонированным рыбьим жиром (доза 35 мг/кг, озонидное число 1500).

Исследования РЖ и ОРЖ выполняли в ФБУ «Государственный региональный центр стандартизации, метрологии и испытаний» в г. Москве, протокол испытаний № 20423 от 01.02.2018 г. Механизм озонизации включал окислительный разрыв двойных связей [11]. Рыбий жир (исходный образец) и озонированный рыбий жир контролировали по пероксидному числу (ПЧ, мэкв/кг). Показатель оценивали в соответствии с Фармакопеями. Следует отметить пероксидное число, имеющее характер неопределенности при наличии следов озона и пероксидов в масле. Многие мировые фармакопеи вносят дополнительные рекомендации, включающие условия проведения анализа (температура, время, количество жиров и др.). В этой связи при определении ПЧ в образцах озонированного рыбьего жира мы дополнительно включали в условия проведения анализа температуру и количество жира. Обычно пероксидные числа, определяемые с такими дополнениями, называют озонидными числами [12]. Пероксидное число возрастает от количества активных форм кислорода. Чем оно выше, тем больше в объекте активных форм кислорода [13].

«Вынужденное плавание с грузом» осуществляли при моделировании плавания «до отказа» и строили по принципу предъявляемой плавательной нагрузки до формирования выраженного утомления и отказа животных от дальнейшего выполнения исследований. Нагрузку осуществляли в соответствии со стандартной методикой плавания животных с грузом 10 % от массы тела в воде комфортной температуры (28 °С). Лабораторным

животным после взвешивания за 1 час до нагрузки с помощью внутрижелудочного зонда перорально вводили в исследуемых группах расчетную дозу изучаемого препарата, а в контрольной группе вводили эквивалентное количество физиологического раствора. За 15–20 мин до начала тестирования животных (для сглаживания возможной стресс-реакции) к крысам фиксировали подобранный груз.

При начале исследования животное без резких движений погружали в воду бассейна. Критерием прекращения исследования в тесте предельного плавания являлось погружение животного на дно бассейна. В этот момент животное извлекали из воды, проводили забор крови из подъязычной вены в количестве 1,0 мл и затем обсушивали сухим полотенцем.

Этапы исследования:

1-й этап покоя (исходный) — проводили забор крови.

2-й этап — тест «до отказа» (1-й нагрузочный тест) — 4-й день эксперимента. В первые три дня до выполнения теста «до отказа» крысы ежедневно получали перорально в исследуемых группах расчетную дозу изучаемого препарата, а в контрольной группе эквивалентное количество физраствора. Накануне проведения теста «до отказа» животных на ночь оставляли без корма при свободном доступе к воде. В день проведения теста «до отказа» (4-й день) животным за 1 час до нагрузки перорально вводили в исследуемых группах расчетную дозу изучаемого препарата, а в контрольной группе — эквивалентное количество физраствора.

3-й этап — период постнагрузочного восстановления. В период постнагрузочного восстановления (в течение 5 дней) крысы ежедневно получали перорально в исследуемых группах расчетную дозу изучаемого препарата, а в контрольной группе эквивалентное количество физраствора. Накануне проведения теста «до отказа» животных на ночь оставляли без корма при свободном доступе к воде.

4-й этап — тест «до отказа» (2-й нагрузочный тест на 6 день восстановительного периода). В день проведения теста «до отказа» животным за 1 час до нагрузки перорально вводили в исследуемых группах расчетную дозу изучаемого препарата, а в контрольной группе — эквивалентное количество физраствора.

5-й этап — период постнагрузочного восстановления.

6-й этап — тест «до отказа» (3-й нагрузочный тест).

7-й этап — период постнагрузочного восстановления.

8-й этап — тест «до отказа» (4-й нагрузочный тест).

9-й этап — период остаточного действия препаратов на исследуемые показатели (после отмены препаратов на 3-й день после 4-го нагрузочного теста).

Забор крови проводили из подъязычной вены 6 раз: определяли исходный уровень показателей, после нагрузочных тестов (4 раза) и после отмены препаратов (на 3 день).

Концентрацию малонового диальдегида (МДА) определяли по образованию окрашенного триметинового комплекса с максимумом поглощения при 530 нм при реакции с тиобарбитуровой кислотой. Для расчета концентрации МДА использовали коэффициент молярной экстинкции $E = 1,56 \cdot 10^{-5} M^{-1} \text{ см}^{-1}$ [14]. Активность каталазы анализировали по снижению пероксида в пробе. Измерения проводили спектрофотометрически на Shimadzu XRD-7000 сразу после внесения H_2O_2 в кювету с пробой и через 20 секунд после внесения при длине волны 240 нм [15].

Исследовали интенсивность процессов ПОЛ по содержанию диеновых (ДК) и триеновых (ТК) конъюгатов, оснований Шиффа (ОШ) в плазме крови, которые определяли методом И. А. Волчегорского [16]. К плазме добавляли гептан-изопропанольную смесь (1:1), встряхивали, затем добавляли 1 мл водного раствора соляной кислоты (рН 2) и 2 мл гептана. После отстаивания и расслоения полученной смеси на фазы производили замер оптических плотностей (Е) на спектрофотометре СФ-2000 (ОКБ «Спектр», Россия), оценивая каждую фазу при длинах волн 220 нм (поглощение изорванных двойных связей), 232 нм (поглощение ДК), 278 нм (поглощение ТК), 400 нм (поглощение ОШ) [17].

Активность каталазы измеряли в сыворотке крови, инкубируя ее 2 мин при 25 °С с 0,034 % H_2O_2 [18]. Ферментативную реакцию останавливали добавлением молибдата аммония. Измерение проводили при длине волны 410 нм спектрофотометрически на спектрофотометре СФ-2000 (ОКБ «Спектр», Россия).

Концентрацию малонового диальдегида (МДА) определяли в эритроцитах по образованию окрашенного триметинового комплекса с максимумом поглощения при 530 нм при реакции с тиобарбитуровой кислотой. Для расчета концентрации МДА использовали коэффициент молярной экстинкции $E = 1,56 \cdot 10^{-5} M^{-1} \text{ см}^{-1}$ [14].

Полученные экспериментальные данные считывали как среднее значение (Mean) и ошибкой среднего (SEM). Сравнительный анализ данных проводили с помощью пакетов прикладных программ и Microsoft Excel и Statistica 6.0. Изучение статистических закономерностей осуществлялось с применением параметрического (критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони) метода статистики. За величину уровня статистической значимости различий принимали $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные показали, что содержание ДК увеличивалось во всех группах, но выражен-

ность изменений была различная. При физической нагрузке (контроль) регистрировался постепенный рост показателя на всех 4 нагрузочных тестах. При действии РЖ содержание ДК значительно увеличивалось на 1 нагрузочном тесте и оставалось повышенным до конца исследования, однако со 2 нагрузочного теста показатели были ниже, чем в контрольной группе животных. Введение ОРЖ с озонидным числом 3000 (ОРЖ, 3000) вызывало максимальное увеличение ДК с первого нагрузочного теста по сравнению со значениями контрольной и других экспериментальных групп крыс. Действие ОРЖ с озонидным числом 1500 (ОРЖ, 1500) определило сохранение содержания ДК на уровне исходных значений, за исключением 4 нагрузочного теста, который вызывал рост показателя. Отмена изучаемых препаратов и регистрация их отсроченного действия показала, что только в группе при использовании ОРЖ, 1500 исследуемый показатель восстанавливался до исходных значений (таблица).

Регистрация содержания ТК в плазме крови крыс показала, что в контрольной группе на всех этапах исследования данный показатель был повышен относительно исходного уровня (табл. 1). Введение рыбьего жира (РЖ) определило максимальное увеличение показателя после 1 нагрузочного теста с дальнейшим его уменьшением, тогда как использование озонированного рыбьего жира (ОРЖ, 3000) вызвало максимальный рост показателя после 4 нагрузочного теста. Выраженность изменения в данных группах была ниже, чем в контрольной группе на всех этапах исследования. После отмены препаратов при действии рыбьего жира и ОРЖ, 3000 значение ТК сохранялось повышенное. Использование ОРЖ, 1500 определило восстановление содержания ТК к исходному уровню после отмены препарата, а на всех предыдущих этапах исследования регистрировалось самое низкое содержание ТК в сравнении с другими исследуемыми группами.

Результаты анализа ОШ свидетельствуют, что максимальные значения показателя регистрировались в контрольной группе на всех этапах исследования и не восстанавливались до исходных значений до конца исследования. На 1, 2 и 3 этапах в контрольной группе рост ОШ составил 146, 150 и 153 % соответственно. Использование рыбьего жира определило снижение ОШ относительно исходного уровня изучаемого показателя на всех этапах исследования по сравнению с контролем. Однако в этой группе показатель после отмены препарата не восстанавливался до исходного уровня и превышал его значения на 20 %, что было аналогично значению в контрольной группе. При использовании ОРЖ, 3000 изменение содержания ОШ на 1 и 2 этапах превышало значения контрольной группы, составив 154 и 158 % соответственно относительно исходных значений. На 3 и 4 этапах

Динамика изменения продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови на разных этапах исследования

Dynamics of changes in lipid peroxidation products in the blood plasma at different stages of the study

Показатель	Исходный уровень	Группа	Этап исследования				
			После нагрузочного теста				После отмены препаратов
			1	2	3	4	
Диеновые конъюгаты, отн. ед.	0,13±0,01	Контроль	0,25±0,01*	0,28±0,01*	0,33±0,01*	0,38±0,02*	0,24±0,01*
	0,12±0,03	РЖ	0,22±0,02*	0,19±0,01* [▲]	0,19±0,02* [▲]	0,18±0,02* [▲]	0,19±0,02* [▲]
	0,13±0,01	ОРЖ, 3000	0,27±0,01*	0,29±0,01*	0,35±0,01*	0,4±0,02*	0,23±0,02*
	0,12±0,02	ОРЖ, 1500	0,12±0,01* ^{▲#}	0,11±0,02* ^{▲#}	0,11±0,01* ^{▲#}	0,17±0,01* [▲]	0,14±0,02* ^{▲#}
Триеновые конъюгаты, отн. ед.	0,11±0,01	Контроль	0,31±0,01*	0,21±0,01*	0,36±0,01*	0,31±0,0*	0,18±0,01*
	0,11±0,01	РЖ	0,28±0,01* [▲]	0,18±0,01* [▲]	0,18±0,01* [▲]	0,16±0,01* [▲]	0,19±0,01*
	0,11±0,01	ОРЖ, 3000	0,20±0,01* [▲]	0,18±0,01*	0,18±0,01* [▲]	0,28±0,01* [▲]	0,21±0,01* [▲]
	0,12±0,01	ОРЖ, 1500	0,17±0,01* ^{▲#}	0,18±0,01*	0,15±0,01* [▲]	0,20±0,01* ^{▲#}	0,11±0,01* ^{▲#}
Основания Шиффа, отн. ед.	45,88±1,88	Контроль	65,71±1,55*	69,89±1,41*	68,82±1,33*	68,36±1,81*	55,05±1,08*
	46,28±1,45	РЖ	45,64±1,77* [▲]	54,68±1,73* [▲]	61,96±2,83* [▲]	62,14±2,09* [▲]	55,53±3,01*
	45,9±1,57	ОРЖ, 3000	69,15±2,62*	72,52±2,57*	66,97±1,2*	64,91±3,64*	58,22±1,4* [▲]
	46,24±1,61	ОРЖ, 1500	44,44±2,98* [▲]	55,95±1,13* [▲]	54,55±1,13* [▲]	53,64±2,33* ^{▲#}	48,78±3,26* ^{▲#}

Примечание: 1 этап — исходный уровень, 2 этап — после 1 нагрузочного теста, 3 — после 2 нагрузочного теста, 4 этап — после 3 нагрузочного теста, 5 — после 4 нагрузочного теста, 6 этап — после отмены препаратов в исследуемых группах (контроль, рыбий жир (РЖ), озонированный рыбий жир, 3000 (ОРЖ 3000); озонированный рыбий жир, 1500 (ОРЖ, 1500)). * — статистически значимые различия к исходным показателям ($p \leq 0,05$), [▲] — статистически значимые различия к контрольной группе ($p \leq 0,05$), [#] — статистически значимые различия РЖ к ОРЖ, 1500 ($p \leq 0,05$).

действие ОРЖ,3000 вызывало сходную динамику с показателями контрольной группы и после отмены препарата несколько превышало значения контроля. При действии ОРЖ,1500 содержание ОШ было ниже относительно других групп на всех этапах исследования, максимальный рост показателя регистрировался на 2 этапе и составил 121 % от исходного уровня. После отмены препарата наблюдалось восстановление ОШ до исходных значений (таблица).

Данные по активности каталазы в плазме крови, представленные на рис. 1, свидетельствуют о повышении активности фермента на всех этапах исследования во всех группах. Максимальное повышение показателя в контрольной группе и при действии ОРЖ,1500 было после 3 нагрузочного теста, при действии рыбьего жира и ОРЖ, 3000 после 2 нагрузочного теста с последующим снижением показателя. При сравнении динамики изменения показателя в группах следует отметить значительный рост активности каталазы после 2–3 нагрузочных тестов при действии ОРЖ,3000 и ОРЖ,1500, что не было выражено при действии РЖ и в контроле.

Поскольку уровень МДА в эритроцитах является информативным показателем интенсивности процессов свободнорадикального окисления

в мембранах клетки и служит маркером окислительного стресса [19], далее был проведен анализ концентрации МДА в эритроцитах.

Измерение концентрации МДА в эритроцитах выявило рост показателя во всех исследуемых группах с максимальным увеличением на 2–3 нагрузочных тестах с последующим снижением показателя (рис. 2). Использование ОРЖ,1500 приводило к менее выраженному росту МДА, тогда как использование ОРЖ,3000, напротив, вызывало повышение показателя на всех этапах исследования по сравнению с другими исследуемыми группами. После отмены препаратов в отличие от контрольной группы во всех экспериментальных группах наблюдалось восстановление концентрации МДА до исходных значений.

Полученные данные демонстрируют увеличение процессов ПОЛ при интенсивной физической нагрузке, что вызывает гипероксию мышечных тканей и избыточное образование активных форм кислорода. В таких условиях нарушается баланс антиоксидантов и прооксидантов, что неминуемо ведет к окислительному стрессу [20, 21]. В скелетных мышечных волокнах окислительный стресс, вызванный физической нагрузкой, связан с усталостью, более длительным временем восстановления и повышенным уровнем травматизма.

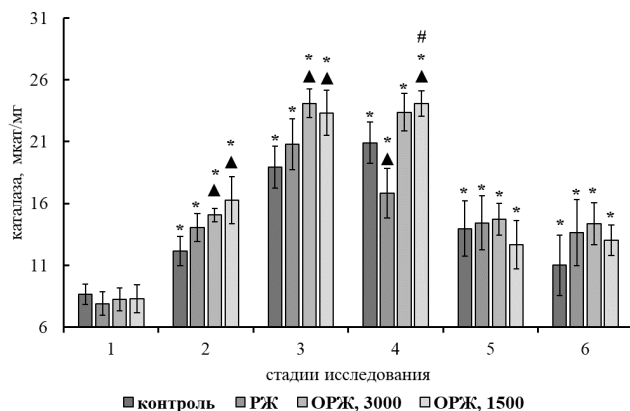


Рис. 1. Динамика активности каталазы на разных этапах исследования: 1-й этап — исходный уровень, 2-й этап — после 1 нагрузочного теста, 3-й этап — после 2 нагрузочного теста, 4-й этап — после 3 нагрузочного теста, 5-й этап — после 4 нагрузочного теста, 6-й этап — после отмены препаратов в исследуемых группах (контроль, рыбий жир (РЖ), озонированный рыбий жир, 3000 (ОРЖ 3000); озонированный рыбий жир, 1500 (ОРЖ, 1500)). * — статистически значимые отличия от исходных показателей ($p \leq 0,05$), ▲ — статистически значимые различия к контрольной группе ($p \leq 0,05$), # — статистически значимые различия РЖ к ОРЖ, 1500 ($p \leq 0,05$)

Fig. 1. Dynamics of catalase activity at different stages of the study: stage 1 — baseline, stage 2 — after 1 stress test, stage 3 — after 2 stress test, stage 4 — after 3 stress test, stage 5 — after 4 stress test, stage 6 — after drug withdrawal in study groups (control, fish oil (FO), ozonated fish oil, 3000 (OFO 3000); ozonated fish oil, 1500 (OFO, 1500)). * — statistically significant differences to baseline values ($p \leq 0,05$), ▲ — statistically significant differences to the control group ($p \leq 0,05$), # — statistically significant differences between FO and OFO, 1500 ($p \leq 0,05$)

АФК могут модифицировать обработку кальция саркоплазматического ретикулаума, воздействуя на каналы высвобождения кальция, и изменять структуру и функцию миофиламентов [22].

Введение рыбьего жира вызывало статистически значимое снижение продуктов ПОЛ, в том числе ДК, ТК, ОШ в плазме крови и МДА в эритроцитах. В состав рыбьего жира входят омега-3 жирные кислоты, витамины А и Д [23]. Доказана антиоксидантная роль витамина А и Е в организме человека, что проявляется в нейтрализации свободного радикала путем передачи антиоксидантом собственного электрона. Это приводит к снижению содержания продуктов ПОЛ [23, 24]. Показано, что под влиянием ПНЖК уменьшается содержание продуктов ПОЛ через активацию антиоксидантных ферментов, в частности, глутатионпероксидазы. Также продемонстрировано модулирующее влияние на мембраны клеток омега-3 жирных кислот с восстановлением структурно-функциональных свойств мембран и липидного профиля сыворотки крови [25–27].

Анализ результатов свидетельствует о снижении окислительного стресса при действии РЖ и в большей степени ОРЖ, 1500. При сравнении этих препаратов эффективнее оказалось применение ОРЖ, 1500, поскольку выраженность окислительных процессов была меньше, активность антиоксидантной системы выше и после отмены препаратов

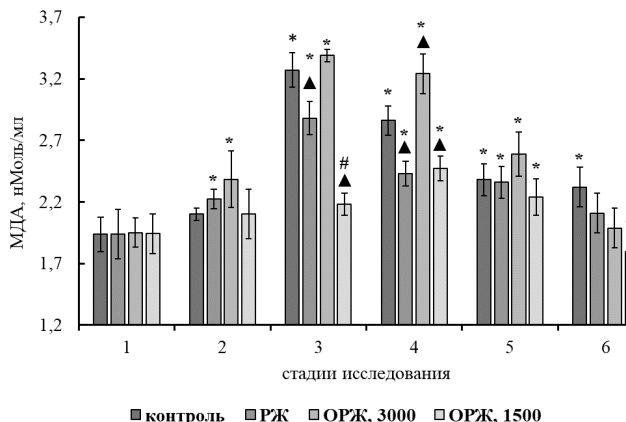


Рис. 2. Динамика изменения концентрации МДА на разных этапах исследования: 1-й этап — исходный уровень, 2-й этап — после 1 нагрузочного теста, 3-й этап — после 2 нагрузочного теста, 4-й этап — после 3 нагрузочного теста, 5-й этап — после 4 нагрузочного теста, 6-й этап — после отмены препаратов в исследуемых группах (контроль, рыбий жир (РЖ), озонированный рыбий жир, 3000 (ОРЖ 3000); озонированный рыбий жир, 1500 (ОРЖ, 1500)). * — статистически значимые отличия от исходных показателей ($p \leq 0,05$), ▲ — статистически значимые различия к контрольной группе ($p \leq 0,05$), # — статистически значимые различия РЖ к ОРЖ, 1500 ($p \leq 0,05$)

Fig. 2. Dynamics of changes in the concentration of MDA at different stages of the study: stage 1 — baseline, stage 2 — after 1 stress test, stage 3 — after 2 stress test, stage 4 — after 3 stress test, stage 5 — after 4 stress test, stage 6 — after drug withdrawal in study groups (control, fish oil (FO), ozonated fish oil, 3000 (OFO 3000); ozonated fish oil, 1500 (OFO, 1500)). * — statistically significant differences to baseline values ($p \leq 0,05$), ▲ — statistically significant differences to the control group ($p \leq 0,05$), # — statistically significant differences between FO and OFO, 1500 ($p \leq 0,05$)

только в группе с ОРЖ, 1500 регистрировалось восстановление исследуемых показателей к исходным значениям. Литературные данные показывают, что применение озона в низких концентрациях позволяет восстанавливать баланс между процессами липопероксидации и антиоксидантной защиты организма. Установлено, что озон обладает избирательным действием в отношении соединений, содержащих двойные и тройные связи. Присоединение его к двойным связям приводит к образованию биологически активных окислителей — озонидов, способствующих первоначальному увеличению процессов ПОЛ, что, в свою очередь, стимулирует активность антиоксидантных ферментов [28–30]. Важно учитывать, что избыточное количество активных форм кислорода оказывает отрицательное действие. По всей видимости, использование ОРЖ, 3000 приводило к значительному увеличению АФК и вызывало усиление окислительного стресса при физической активности высокой интенсивности, тогда как уменьшение концентрации озона и использование ОРЖ, 1500 определило уменьшение процессов липопероксидации. Один из возможных механизмов, вероятно, связан с усилением при действии озонидов антиоксидантной системы, в частности активности каталазы. Антиоксидантные вещества и ферменты потребляются в процессе нейтрализации окислителей, не приводя к повреждению тканей

[31]. Кроме того, при использовании ОРЖ, 1500 улучшались показатели МДА в эритроцитах, что свидетельствует о восстановлении липидной фазы мембран эритроцитов — клеток, транспортирующих кислород, что может уменьшить проявления гипоксии и повысить скорость восстановления организма после физических нагрузок.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при действии РЖ и ОРЖ, 1500 снижаются процессы липопероксидации и повышается активность каталазы плазмы крови на фоне интенсивной физической активности. При действии РЖ и ОРЖ, 1500 уменьшается окисление мембраны эритроцитов. При использовании ОРЖ, 1500 снижение окислительного стресса на фоне физической активности приводит к нормализации липопероксидации и антиоксидантного состояния плазмы крови животных в период остаточного влияния препаратов на физическую нагрузку. Полученные данные обосновывают возможность использования РЖ и ОРЖ для коррекции окислительного стресса при сверхпороговых физических нагрузках и доказывают эффективность ОРЖ, 1500 в качестве оптимального препарата по сравнению с РЖ и ОРЖ, 3000, позволяющего нейтрализовать процессы липопероксидации организма.

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. Arazi H., Eghbali E., Suzuki K. Creatine supplementation, physical exercise and oxidative stress markers: a review of the mechanisms and effectiveness // *Nutrients*. — 2021. — Vol. 13, № 3. — P. 869. DOI: 10.3390/nu13030869.
2. Pingitore A., Lima G.P., Mastorci F. et al. Exercise and oxidative stress: potential effects of antioxidant dietary strategies in sports // *Nutrition*. — 2015. — Vol. 31, № 7–8. — P. 916–922. DOI: 10.1016/j.nut.2015.02.005.
3. VanDusseldorp T. A., Escobar K. A., Johnson K. E. et al. Impact of varying dosages of fish oil on recovery and soreness following eccentric exercise // *Nutrients*. — 2020. — Vol. 12, № 8. — P. 2246. DOI: 10.3390/nu12082246.

4. Visconti L. M., Cotter J. A., Schick E. E. et al. Impact of varying doses of omega-3 supplementation on muscle damage and recovery after eccentric resistance exercise // *Metabol Open*. — 2021. — Vol. 12. — P. 100133. DOI: 10.1016/j.metop.2021.100133.
5. Mackay J., Bowles E., Macgregor L. J. et al. Fish oil supplementation fails to modulate indices of muscle damage and muscle repair during acute recovery from eccentric exercise in trained young males // *Eur J Sport Sci*. — 2023. — Vol. 23, № 8. — P. 1666–1676. DOI: 10.1080/17461391.2023.2199282.
6. Shidfar F., Keshavarz A., Hosseini S. et al. Effects of omega-3 fatty acid supplements on serum lipids, apolipoproteins and malondialdehyde in type 2 diabetes patients // *East Mediterr Health J*. — 2008. — Vol. 14, № 2. — P. 305–313.
7. Toorang F., Djazayeri A., Djalali M. Effects of omega-3 fatty acids supplement on antioxidant enzymes activity in type 2 diabetic patients // *Iran. J. Public Health*. — 2016. — Vol. 45. — P. 340–345.
8. Valk E. E., Hornstra G. Relationship between vitamin E requirement and polyunsaturated fatty acid intake in man: a review // *Int J Vitam Nutr Res*. — 2000. — Vol. 70, № 2. — P. 31–42. DOI: 10.1024/0300-9831.70.2.31.
9. Дерюгина А. В., Бояринов Г. А., Симутис И. С. и др. Коррекция озонированной эритроцитарной массой метаболических показателей эритроцитов и структуры миокарда после острой кровопотери // *Цитология*. — 2018. — Т. 60, № 2. — С. 89–95. DOI: 10.31116/tsitol.2018.02.03.
10. Голубева М. Г. Влияние физической нагрузки на функциональное состояние мембран эритроцитов // *Спортивная медицина: наука и практика*. — 2020. — Т. 10, № 2. — С. 55–64.
11. Criegee R. Mechanism of ozonolysis // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* — 1975. — Vol. 14. — P. 745–752. DOI: 10.1002/anie.197507451.
12. 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.
13. Перетягин С. П., Гордеев А. С., Соловьёва А. Г. и др. Влияние низкочастотного электроимпульсного воздействия на физико-химические показатели и биологическую активность крема, содержащего активные формы кислорода // *Биорадикалы и антиоксиданты*. — 2017. — Т. 4, № 4. — P. 57–64.
14. Лившиц В. М., Седельникова В. И. Медицинский лабораторно-аналитический справочник. М.: Триада Х, 2007.
15. Дерюгина А. В., Абаева О. П., Романов С. В. и др. Электрокинетические, окислительные и агрегационные свойства эритроцитов в послеоперационном периоде при трансплантации почки // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. — 2020. — Т. 22, № 2. — С. 72–79. DOI: 10.15825/1995-1191-2020-2-72-79.
16. Волчегорский И. А., Налимов А. Г., Яровинский Б. Г. и др. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови // *Вопросы медицинской химии*. — 1989. — Т. 35, № 1. — С. 127–131.
17. Данилова Д. А., Бричкин Ю. Д., Медведев А. П. и др. Использование молекулярного водорода при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения // *Современные технологии в медицине*. — 2021. — Т. 13, № 1. — С. 71–77. DOI: 10.17691/stm2021.13.1.09.
18. Goth L. A simple method for determination of serum catalase activity and revision of reference range // *Clin Chim Acta*. — 1991. — Vol. 196, № 2–3. — P. 143–51.
19. Scassellati C., Galoforo A. C., Bonvicini C. et al. Ozone: a natural bioactive molecule with antioxidant property

as potential new strategy in aging and in neurodegenerative disorders // *Ageing Res Rev.* – 2020. – Vol. 63. – P. 101138. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101138.

20. Алиев С. А. Влияние интенсивных физических нагрузок на оксидативный стресс и антиоксидантные изменения организма спортсменов // *Кронос: естественные и технические науки.* – 2020. – Т. 2. – С. 17–22.

21. Блинова Т. В., Страхова Л. А., Колесов С. А. Влияние интенсивных физических нагрузок на биохимические показатели антиоксидантной защиты и оксида азота у спортсменов-пловцов // *Медицина труда и промышленная экология.* – 2019. – Т. 59. – С. 860–864.

22. Vezzoli A., Pugliese L., Marzorati M. et al. Time-course changes of oxidative stress response to high-intensity discontinuous training versus moderate-intensity continuous training in masters runners // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. e87506. DOI: 10.1371/journal.pone.0087506.

23. Колупаева Е. А., Беляева Л. М. Современный взгляд на рыбий жир // *Медицинские новости.* – 2013. – Т. 10, № 229. – С. 40–42.

24. Макарова В. Г., Якушева Е. Н., Правкин С. К. Концентрация витамина А, параметры ПОЛ и антиоксидантной защиты при экспериментальном гепатозо-гепатите // *Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова.* – 2006. – Т. 4. – С. 25–31.

25. Кулина Е. В., Смолина Ю. А., Османов И. М. и др. Роль омега-3 жирных кислот при прогрессирующих заболеваниях почек // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2016. – Т. 4. – С. 81–86.

26. Ламажапова Г. П., Жамсаранова С. Д., Сынгеева Э. В. Влияние концентрата полиненасыщенных жирных кислот на показатели окислительного стресса при экспериментальной дислипидемии // *Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация.* – 2017. – Т. 2. – С. 6–12.

27. Стручков А. А., Белянина Н. А., Жильцова О. Е. и др. Исследование бактерицидного эффекта озонированного рыбьего жира // *Биорадикалы и антиоксиданты.* – 2021. – Т. 8, № 3. – С. 43–49.

28. Ковальчук Л. С. Биологические и биохимические основы озонотерапии // *Проблемы здоровья и экологии.* – 2007. – Т. 2. – С. 93–101.

29. Осипов Б. Б., Козлова А. Е. Влияние озонотерапии на показатели окислительного стресса и антиоксидантных механизмов при экспериментальном циррозе печени // *Вестник ВГМУ.* – 2018. – Т. 17, № 1. – С. 34–42.

30. 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, № 10. – P. 8465. DOI:10.3390/ijms24108465

31. Yadav A., Kumari R., Yadav A. et al. Antioxidants and its functions in human body – A review // *Res. Environ. Life Sci.* – 2016. – Vol. 9, № 11. – P. 1328–1331.

REFERENCES

1. Arazi H., Eghbali E., Suzuki K. Creatine Supplementation, Physical Exercise and Oxidative Stress Markers: A Review of the Mechanisms and Effectiveness // *Nutrients.* 2021;13(3):869. DOI: 10.3390/nu13030869.

2. Pingitore A., Lima G.P., Mastorci F. et al. Exercise and oxidative stress: potential effects of antioxidant dietary strategies in sports // *Nutrition.* 2015;31(7–8):916–922. DOI: 10.1016/j.nut.2015.02.005.

3. VanDusseldorp T. A., Escobar K. A., Johnson K. E. et al. Impact of varying dosages of fish oil on recovery and soreness following eccentric exercise // *Nutrients.* 2020;12(8):2246. DOI: 10.3390/nu12082246.

4. Visconti L. M., Cotter J. A., Schick E. E. et al. Impact of varying doses of omega-3 supplementation on muscle damage and recovery after eccentric resistance exercise // *Metabol Open.* 2021;12:100133. DOI: 10.1016/j.metop.2021.100133.

5. Mackay J., Bowles E., Macgregor L. J. et al. Fish oil supplementation fails to modulate indices of muscle damage and muscle repair during acute recovery from eccentric exercise in trained young males // *Eur J Sport Sci.* 2023;23(8):1666–1676. DOI: 10.1080/17461391.2023.2199282.

6. Shidfar F., Keshavarz A., Hosseini S. et al. Effects of omega-3 fatty acid supplements on serum lipids, apolipoproteins and malondialdehyde in type 2 diabetes patients // *East Mediterr Health J.* 2008;14(2):305–313.

7. Toorang F., Djazayeri A., Djalali M. Effects of omega-3 fatty acids supplement on antioxidant enzymes activity in type 2 diabetic patients // *Iran. J. Public Health.* 2016;45:340–345.

8. Valk E. E., Hornstra G. Relationship between vitamin E requirement and polyunsaturated fatty acid intake in man: a review // *Int J Vitam Nutr Res.* 2000;70(2):31–42. DOI: 10.1024/0300-9831.70.2.31.

9. Deryugina A. V., Boyarinov G. A., Simutis I. S. et al. Correction of metabolic indicators of erythrocytes and myocardium structure with ozonized red blood: cell mass // *Cell tissue biol.* 2018;60(2):89–95. (In Russ.). DOI: 10.31116/tsitol.2018.02.03.

10. Golubeva M. G. Influence of exercise on the functional state of erythrocytes membranes // *Sports medicine: research and practice.* 2020;10(2):55–64. (In Russ.).

11. Criegee R. Mechanism of Ozonolysis // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1975;14:745–752. DOI: 10.1002/anie.197507451.

12. Zanardi I., Travagli V., Gabbriellini A. et al. Physico-chemical characterization of sesame oil derivatives // *Lipids.* 2008;43(9):877–886. DOI: 10.1007/s11745-008-3218-x.

13. Peretyagin S. P., Gordetsov A. S., Solovyova A. G. et al. The influence of low-frequency electric pulse exposure on the physicochemical parameters and biological activity of a cream containing reactive oxygen species // *Bioradikaly i antioksidanty.* 2017;4(4):57–64. (In Russ.).

14. Livshits V. M., Sedelnikova V. I. *Meditinskiy laboratorno-analiticheskiy spravochnik.* M.: Triada Kh, 2007. (In Russ.).

15. Deryugina A. V., Abaeva O. P., Romanov S. V. et al. Electrokinetic, oxidative and aggregation properties of erythrocytes in the postoperative period during kidney transplantation // *Bulletin of Transplantology and Artificial Organs.* 2020;22(2):72–79. (In Russ.). DOI: 10.15825/1995-1191-2020-2-72-79.

16. Volchegorskiy I. A., Nalimov A. G., Yarovinskiy B. G. et al. Comparison of different approaches to the determination of lipid peroxidation products in heptane-isopropanol blood extracts // *Voprosy meditsinskoy khimii.* 1989;35(1):127–131. (In Russ.).

17. Danilova D. A., Brichkin Yu. D., Medvedev A. P. et al. Application of molecular hydrogen in heart surgery under cardiopulmonary bypass // *Sovremennye tehnologii v medicine.* 2021;13(1):71–77. (In Russ.). DOI: 10.17691/stm2021.13.1.09.

18. Goth L. A simple method for determination of serum catalase activity and revision of reference range // *Clin Chim Acta.* 1991;196(2–3):143–51.

19. Scassellati C., Galoforo A. C., Bonvicini C. et al. Ozone: a natural bioactive molecule with antioxidant property as potential new strategy in aging and in neurodegenerative disorders // *Ageing Res Rev.* 2020;63:101138. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101138.

20. Aliev S. A. Influence of intensive physical loads on oxidative stress and antioxidant changes in the body of athletes // *Kronos: Natural and Technical Sciences*. 2020;2:17–22.
21. Blinova T. V., Strakhova L. A., Kolesov S. A. Influence of intensive physical loads on biochemical indices of antioxidant defense and nitric oxide in swimmers // *Occupational Medicine and Industrial Ecology*. 2019;59:860–864.
22. Vezzoli A., Pugliese L., Marzorati M. et al. Time-course changes of oxidative stress response to high-intensity discontinuous training versus moderate-intensity continuous training in masters runners // *PLoS One*. 2014;9(1):e87506. DOI: 10.1371/journal.pone.0087506.
23. Kolupaeva E. A., Belyaeva L. M. Modern view of fish oil // *Medical News*. 2013;10(229):40–42. (In Russ.).
24. Makarova V. G., Yakusheva E. N., Pravkin S. K. Vitamin A concentration, parameters of POL and antioxidant defense in experimental hepatotoxigenic hepatitis // *Russian Medical and Biological Bulletin named after Academician I. P. Pavlov*. 2006;4:25–31. (In Russ.).
25. Kulina E. V., Smolina Y. A., Osmanov I. M. et al. The role of omega-3 fatty acids in progressive kidney disease // *Russian Herald of Perinatology and Pediatrics*. 2016;4:81–86. (In Russ.).
26. Lamazhapova G. P., Zhamsaranova S. D., Syngeeva E. V. Influence of polyunsaturated fatty acids concentrate on oxidative stress indicators in experimental dyslipidemia // *Bulletin of Buryat State University. Medicine and pharmacy*. 2017;2:6–12. (In Russ.).
27. Struchkov A. A., Belyanina N. A., Zhiltsova O. E. et al. Study of the bactericidal effect of ozonized fish oil // *Bioradicals and antioxidants*. 2021;8(3):43–49. (In Russ.).
28. Kovalchuk L. S. Biological and biochemical bases of ozone therapy // *Problems of health and ecology*. 2007;2:93–101. (In Russ.).
29. Osipov B. B., Kozlova A. E. Effect of ozone therapy on the indicators of oxidative stress and antioxidant mechanisms in experimental liver cirrhosis // *Vestnik VSMU*. 2018;17(1):34–42.
30. 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(10):8465. DOI: 10.3390/ijms24108465
31. Yadav A., Kumari R., Yadav A. et al. Antioxidants and its functions in human body – A review // *Res. Environ. Life Sci*. 2016;9(11):1328–1331.

Информация об авторах

Дерюгина Анна Вячеславовна, доктор биологических наук, доцент, зав. кафедрой физиологии и анатомии Института биологии и биомедицины, Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского (г. Нижний Новгород, Россия), ORCID: 0000-0001-8812-8559; **Ястребов Павел Викторович**, младший научный сотрудник кафедры физиологии и анатомии Института биологии и биомедицины, Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского (г. Нижний Новгород, Россия), ORCID: 0009-0008-0443-9527; **Бояринов Геннадий Андреевич**, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник кафедры физиологии и анатомии Института биологии и биомедицины, Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии, Приволжский исследовательский медицинский университет (г. Нижний Новгород, Россия), ORCID: 0000-0002-7557-0564; **Полозова Анастасия Владимировна**, кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии и анатомии Института биологии и биомедицины, Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского, младший научный сотрудник НИИ Экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий, Приволжский исследовательский медицинский университет (г. Нижний Новгород, Россия), ORCID: 0000-0003-1255-9760; **Шабалин Михаил Александрович**, ассистент кафедры физиологии и анатомии Института биологии и биомедицины, Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского (г. Нижний Новгород, Россия), ORCID: 0000-0003-2070-4948; **Киселевич Валентин Евгеньевич**, научный сотрудник, Общество с ограниченной ответственностью «Научно-аналитический центр ВК групп» (Москва, Россия), ORCID: 0009-0004-1022-6991.

Information about authors

Deryugina Anna V., Dr. of Sci. (Bio.), Professor, Head of the Department of Physiology and Anatomy of the Institute of Biology and Biomedicine, Lobachevsky State University (Nizhny Novgorod, Russia), ORCID: 0000-0001-8812-8559; **Yastrebov Pavel V.**, Junior Research Fellow of the Department of Physiology and Anatomy of the Institute of Biology and Biomedicine, Lobachevsky State University, ORCID: 0009-0008-0443-9527; **Boyarinov Gennady A.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Research Fellow of the Department of Physiology and Anatomy of the Institute of Biology and Biomedicine, Lobachevsky State University; Professor of the Department of Anesthesiology, Reanimatology and Transfusiology, Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia), ORCID: 0000-0002-7557-0564; **Polozova Anastasia V.**, Cand. of Sci. (Bio.), Associate Professor of the Department of Physiology and Anatomy of the Institute of Biology and Biomedicine, Lobachevsky State University; Junior Research Fellow of the Research Institute of Experimental Oncology and Biomedical Technologies, Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia), ORCID: 0000-0003-1255-9760; **Shabalin Mikhail A.**, Assistant of the Department of Physiology and Anatomy of the Institute of Biology and Biomedicine, Lobachevsky State University (Nizhny Novgorod, Russia), ORCID: 0000-0003-2070-4948; **Kiselevich Valentin E.**, Research Fellow, LLC "Scientific and Analytical Center VK Group", (Moscow, Russia), ORCID: 0009-0004-1022-6991.



© Коллектив авторов, 2024
УДК 616.34-002-036.8 : 611.018.11-097.3
<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-1-37-46>

Д. А. Кузнецова^{1*}, С. В. Лапин¹, О. Б. Щукина¹, И. В. Губонина², А. А. Каманин¹

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 «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ASCA И ANCA ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

Поступила в редакцию 06.12.2023 г.; принята к печати 24.06.2024 г.

Резюме

Введение. Серологическая диагностика воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) представляет собой дополнительный инструмент не только при проведении дифференциальной диагностики, но и индивидуальном прогнозировании клинического течения и долгосрочных исходов болезни Крона (БК) и язвенного колита (ЯК).

Цель. Оценить встречаемость и возможности определения антител к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) и антинейтрофильных цитоплазматических антител (ANCA) в прогнозировании клинических исходов ВЗК.

Методы и материалы. В исследование был включен 71 пациент с БК, 26 — ЯК и 21 — неклассифицируемым колитом (НК). Группу сравнения составили 35 пациентов с другими заболеваниями ЖКТ (синдром раздраженного кишечника с диареей (СРК-Д), целиакией, аутоиммунным гастритом (АИГ)), контрольную группу — 24 условно здоровых лиц. Измерение содержания антител к ASCA классов IgA и IgG проводилось методом ИФА (ORGENTEC Diagnostika GmbH, Германия), ANCA класса IgG — методом нРИФ тест-системы Granulocyte Mosaic (EUROIMMUN AG, Германия).

Результаты. Встречаемость ASCA классов IgA и IgG у пациентов с БК составила 25 % и 38 %, что достоверно выше по сравнению с пациентами с ЯК (0 % и 3,8 %), НК (5 % и 5 %) и АИГ (0 % и 5,3 %) соответственно ($p < 0,05$). Серопозитивность по ANCA IgG у пациентов с ЯК составила 54 %, что значительно выше, чем у пациентов с БК, НК, АИГ — 9,9 %, 9,5 % и 5,3 % соответственно ($p < 0,05$). У пациентов с СРК-Д и контрольной группы ASCA классов IgA и IgG и ANCA IgG обнаружено не было. Сочетание серопозитивности по ASCA классов IgA и/или IgG при отрицательном результате определения ANCA IgG обладает большей диагностической чувствительностью (ДЧ) в дифференциальной диагностике БК с ЯК, чем изолированное определение ASCA IgA (39,5 % vs. 25,3 %) при диагностической специфичности (ДС) — 95,8 % и 96,5 % соответственно. Показано, что ДЧ комбинированного обнаружения ANCA класса IgG при отрицательных результатах ASCA классов IgA и IgG была сопоставима с изолированным определением ANCA IgG — 52,5 % vs. 53,8 %, в то время как ДС повышалась до 94,6 %. Серопозитивность по ASCA служит неблагоприятным прогностическим маркером дебюта БК до 40 лет, стенозирующей и пенетрирующей форм заболевания, а также потребности в хирургическом лечении. Более высокие титры ANCA IgG отмечались у пациентов с тяжелой атакой ЯК (320 [320;640]) по сравнению с легкой атакой (40 [40;80], $p < 0,05$).

Выводы. ASCA и ANCA являются высокоспецифичными маркерами БК и ЯК, комбинированное определение которых позволяет повысить эффективность серологического обследования не только при проведении дифференциальной диагностики, но и персонифицированном прогнозировании клинического течения ВЗК.

Ключевые слова: болезнь Крона, язвенный колит, аутоантитела, ASCA, ANCA

Для цитирования: Кузнецова Д. А., Лапин С. В., Щукина О. Б., Губонина И. В., Каманин А. А. Прогностическая ценность ASCA и ANCA при воспалительных заболеваниях кишечника. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2024;31(1):37–46. DOI: 10.24884/1607-4181-2024-31-1-37-46.

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

Daria A. Kuznetsova^{1*}, Sergey V. Lapin¹, Oksana B. Shchukina¹, Irina V. Gubonina², Alexey A. Kamanin¹

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

² Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

PREDICTIVE VALUE OF ASCA AND ANCA IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

Received 06.12.2023; accepted 24.06.2024

Summary

Introduction. Serological diagnosis of inflammatory bowel diseases (IBD) is an additional tool not only for differential diagnosis, but also for individual prediction of the clinical course and long-term outcomes of Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC).

The objective was to assess the occurrence and capabilities of determining antibodies to *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) and antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in predicting the clinical outcomes of IBD.

Methods and materials. The study included 71 patients with CD, 26 with UC, and 21 with and 21 with IBD unclassified (IBDU). The comparison group consisted of 35 patients with other gastrointestinal diseases (irritable bowel syndrome with diarrhea (IBS-D), celiac disease, autoimmune gastritis (AIG)); the control group consisted of 24 apparently healthy individuals. The level of antibodies to ASCA IgA and IgG was measured by the ELISA method (ORGENTEC Diagnostika GmbH, Germany), ANCA IgG was determined by the IIF method of the Granulocyte Mosaic test system (EUROIMMUN AG, Germany).

Results. The occurrence of ASCA IgA and IgG in patients with CD was 25 % and 38 %, which is significantly higher compared to patients with UC (0 % and 3.8 %), IBDU (5 % and 5 %), AIG (0 % and 5.3 %) respectively ($p < 0.05$). Seropositivity for ANCA IgG in patients with UC was 54 %, which is significantly higher than in patients with CD, IBDU, AIG — 9.9 %, 9.5 % and 5.3 %, respectively ($p < 0.05$). In patients with IBS-D and the control group, ASCA IgA and IgG and ANCA IgG were not detected. The combination of ASCA IgA and/or IgG seropositivity with a negative ANCA IgG result is more sensitive in differentiating CD from UC than the isolated determination of ASCA IgA (39.5 % vs. 25.3 %) with a specificity of 95.8 % and 96.5 %, respectively. The sensitivity of the combined detection of ANCA IgG with negative ASCA IgA and IgG results was comparable to the isolated detection of ANCA IgG — 52.5 % vs. 53.8 %, while the specificity increased to 94.6 %. ASCA IgA/G seropositivity serves as an unfavorable prognostic marker for the onset of CD before the age of 40, the stenotic and penetrating behavior, as well as the need for surgical treatment of the disease. Higher ANCA IgG titers were observed in patients with severe attack of UC (320 [320;640]) compared to mild attack (40 [40;80]), $p < 0.05$.

Conclusion. ASCA and ANCA are highly specific markers of CD and UC, the combined determination of which makes it possible to increase the efficiency of serological examination not only in differential diagnosis, but also in personalized prediction of the clinical course of IBD.

Keywords: Crohn's disease, ulcerative colitis, autoantibodies, ASCA, ANCA

For citation: Kuznetsova D. A., Lapin S. V., Shchukina O. B., Gubonina I. V., Kamanin A. A. Predictive value of ASCA and ANCA in inflammatory bowel diseases. The Scientific Notes of Pavlov University. 2024;31(1):37–46. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2024-31-1-37-46.

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

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), включая болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), представляют собой группу хронических рецидивирующих заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), характеризующихся агрессивным течением, тяжелыми осложнениями и, как следствие, высоким уровнем инвалидизации лиц трудоспособного возраста [1]. Совместная оценка результатов клинических, лабораторных, эндоскопических и гистологических методов обследования позволяет поставить диагноз БК или ЯК, однако у 15–20 % пациентов диагностируется неклассифицируемый колит (НК) [2, 3]. Гетерогенность клинической картины БК и ЯК, включая распространенность и тяжесть кишечного воспаления, наличие внекишечных проявлений и осложнений, требующих оперативного вмешательства, затрудняют индивидуальное прогнозирование течения, долгосрочных исходов и эффективности лечения ВЗК. В этих случаях возникает потребность в использовании дополнительных диагностических тестов, которые позволяют

не только дифференцировать БК и ЯК, но и выявлять группы лиц с высоким риском развития ВЗК и прогнозировать течение заболевания, тем самым оптимизируя базисную терапию [4].

Дисрегуляция врожденного и адаптивного иммунного ответа на компоненты собственной микрофлоры кишечника у генетически предрасположенных лиц является центральным механизмом развития ВЗК. Аберрантная активация врожденного иммунитета за счет дисбиоза, нарушений регуляции инфламмосомы NLRP3 и аутофагии в эпителиальных клетках кишечника приводит к запуску каскада хронического воспаления, определяя аутовоспалительный компонент патогенеза ВЗК. С другой стороны, гиперпродукция провоспалительных цитокинов усиливает аутоиммунные реакции адаптивного иммунитета, способствуя потере иммунологической толерантности к комменсальной микрофлоре, прохождению бактериальных антигенов через стенку кишечника и продукции аутоантител с развитием последующего воспалительного повреждения слизистой оболочки кишечника [5–7].

Определение антигликановых антител к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), направленных против фосфолипидоманнанов клеточной стенки пекарских дрожжей, и антинейтрофильных цитоплазматических антител (*antineutrophil cytoplasmic antibodies*, ANCA) многими исследователями было показано в качестве дополнительных лабораторных маркеров при проведении дифференциальной диагностики БК и ЯК, особенно в случаях НК [8, 9]. Однако наиболее интересным представляется использование данных антител при оценке индивидуального риска развития, клинического течения и прогнозирования осложнений, требующих проведения более ранней агрессивной стратегии лечения ВЗК. Обнаружение ASCA ассоциировано с высоким риском развития осложненного течения, перианальных поражений и необходимости в хирургическом лечении БК. Серопозитивность по ANCA связана с левосторонней локализацией ЯК, прогрессирующим течением заболевания, резистентным к гормональной терапии, потребностью в колпроктэктомии, а также ЯК-подобным фенотипом БК [10–12]. Вместе с тем, результаты распространенности и клинико-диагностической значимости ASCA и ANCA при ВЗК варьируют среди опубликованных международных и отечественных исследований, что затрудняет их использование в клинической практике при проведении индивидуального долгосрочного прогнозирования БК и ЯК.

Цель исследования — определить встречаемость и прогностическую роль ASCA и ANCA в оценке клинических исходов ВЗК.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

В исследование было включено 118 пациентов с ВЗК, из которых 71 пациент с БК, 26 — с ЯК и 21 — с НК, находившихся на амбулаторном и стационарном лечении в период с 01.04.2021 г. по 01.12.2022 г. в ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России и ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны России. Диагнозы БК и ЯК устанавливались на основании клинико-анамнестических, лабораторных, эндоскопических и гистологических данных и отвечали диагностическим критериям, утвержденным клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России (2017). У пациентов с ВЗК учитывались клинические параметры заболеваний, включая возраст манифестации, длительность заболевания, локализацию поражения, форму, фазу заболевания, тяжесть обострения, эндоскопическую активность и хирургическое лечение (табл. 1).

Группа сравнения была представлена 35 пациентами с «невоспалительными заболеваниями кишечника» (НВЗК), из которых 5 пациентов с синдромом раздраженного кишечника с диареей (СРК-Д) с медианой возраста 45 [37; 62] лет, 11 — целиакией (типичная форма) (20 [6; 29] лет) и 19 —

с хроническим аутоиммунным гастритом (АИГ) (59 [48; 69] лет). В контрольную группу было включено 24 условно здоровых лиц (37 [34; 44,75] лет), не имеющих на момент исследования клинически верифицированного диагноза БК и ЯК, острых и хронических инфекций ЖКТ, онкологических и аутоиммунных заболеваний.

Материалом для исследования послужили образцы сывороток крови пациентов с ВЗК, НВЗК и контрольной группы. Измерение содержания антител к ASCA классов IgA и IgG проводилось количественным методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов «ASCA IgG/IgA» («ORGENTEC Diagnostika GmbH», Германия) с референсными значениями исследуемого анализа $\leq 10,0$ ЕД/мл. Для определения ANCA класса IgG применялся метод нРИФ на фиксированных этаноламином и формалином нейтрофилах тест-системы Granulocyte Mosaic (EUROIMMUN AG, Германия) с определением основных типов свечения аутоантител (цитоплазматический, перинуклеарный и атипичный). В качестве диагностического титра ANCA класса IgG рассматривалось обнаружение аутоантител при разведении сыворотки $\leq 1:40$.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием лицензионного программного обеспечения GraphPad Prism 9.5.0 (GraphPad Software, LLC). Анализ данных включал описательную статистику, рассчитанную для непрерывных переменных, включая медианы (Me) и 25-го и 75-го процентилей [Q25; Q75]. Для оценки качественных признаков вычисляли долю (%) признака. Для сравнения количественных независимых переменных применялся критерий Манна — Уитни с поправкой на множественность сравнений, качественных значений — критерий χ^2 . При наличии статистически значимых различий между сравниваемыми группами ($p \leq 0,05$) вычисляли коэффициент соотношения шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Для оценки аналитических параметров исследуемых антител проводился ROC-анализ с определением AUC (Area Under Curve — площадь под кривой), диагностической чувствительности (ДЧ) и диагностической специфичности (ДС) теста, предсказательной ценности положительного результата (ПЦПР) и предсказательной ценности отрицательного результата (ПЦОПР).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Измерение содержания ASCA классов IgG и IgA и ANCA класса IgG было выполнено в образцах сывороток крови 118 пациентов с ВЗК (71 пациент с БК, 26 — с ЯК, 21 — с НК), 35 пациентов с НВЗК (5 пациентов с СРК-Д, 11 — с целиакией, 19 — с АИГ) и 24 условно здоровых лиц.

Установлено, что ASCA класса IgA определялись у 25 % (18/71) пациентов с БК, что достоверно больше по сравнению с пациентами с НК — 5 % (1/21),

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с ВЗК

Table 1

Clinical characteristics of patients with IBD

Показатель		БК (n = 71)	ЯК (n = 26)	НК (n = 21)
Возраст, Ме [Q25; Q75] лет		37 [30;49]	39 [32;46,5]	40 [35,5;47,5]
Длительность заболевания, Ме [Q25; Q75] лет		7 [3;13]	6 [3,75;15,5]	5 [2;9,5]
Возраст клинической манифестации, n (%)	≤ 16 лет	7 (10)	0	1 (5)
	17 – 40 лет	47 (66)	23 (88,5)	15 (71)
	> 40 лет	17 (24)	3 (11,5)	5 (24)
Локализация, n (%)	L1	15 (21,1)	–	9 (43)
	L2	18 (25,4)	–	9 (43)
	L3	28 (39,4)	–	0
	L2,3L4	10 (14,1)	–	0
	E1	–	1 (4)	1 (4,7)
	E2	–	13 (50)	1 (4,7)
	E3	–	12 (46)	1 (4,7)
Фаза заболевания, n (%)	Обострение	63 (89)	19 (73)	17 (81)
	Ремиссия	8 (11)	7 (27)	4 (19)
Клиническая форма, n (%)	B1	27 (38)	22 (84,6) а	21 (100)
	B2	20 (28,2)	4 (15,4) б	0
	B3	24 (33,8)	0	0
	ЯК-подобная БК	3 (4,2)	0	0
Тяжесть обострения, n (%)	Легкая	14 (19,7)	17 (65,3)	19 (90,5)
	Средняя	24 (33,8)	7 (27)	2 (9,5)
	Тяжелая	33 (46,5)	2 (7,7)	0
Эндоскопическая активность, n (%)	Ремиссия	9 (12,7)	1 (3,9)	5 (23,8)
	Легкая	16 (22,5)	8 (30,7)	13 (62)
	Умеренная	25 (35,2)	17 (65,4)	3 (14,2)
	Высокая	21 (29,6)	0	0
Хирургическое лечение, n (%)	Да в	41 (57,7)	0	0

Примечание: B1 – люминальная (инфильтративно-воспалительная) форма БК, B2 – стенозирующая форма БК, B3 – пенетрирующая форма БК, E1 – проктит, E2 – левостороннее поражение, E3 – тотальное поражение, L1 – терминальный илеит, L2 – колит, L3 – илеоколит, L4 – поражение верхних отделов ЖКТ, а – неосложненное течение ЯК, б – осложнения ЯК (хронические анемии), в – аппендэктомии, гемиколэктомии, илеоцекальные резекции, ушивание свищей различной локализации, резекции сигмовидной и прямой кишки.

ЯК – 3,8 % (1/26) и серонегативными пациентами с СРК-Д, АИГ и контрольной группой (χ^2 , $p < 0,05$). Медиана концентрации ASCA класса IgA у пациентов с БК составила 3,0 [1,7; 10,2] ЕД/мл, что достоверно выше по сравнению с пациентами с ЯК – 1,4 [0,6; 2,3] ЕД/мл, НК – 1,2 [0,6; 2,1] ЕД/мл, СРК-Д – 0,2 [0,01; 4,0] ЕД/мл, АИГ – 5,1 [2,9; 5,6] ЕД/мл и контрольной группой – 1,3 [1,0; 2,1] ЕД/мл (критерий Манна – Уитни, $p < 0,05$) (рис. 1, а).

Серопозитивность по ASCA класса IgG отмечалась у пациентов с БК в 38 % (27/71) случаев, что достоверно чаще по сравнению с 3,8 % (1/26) пациентами с ЯК, 5 % (1/21) – с НК, 5,3 % (1/19) – с АИГ и серонегативными пациентами с СРК-Д и контрольной группой (χ^2 , $p < 0,05$). Медиана концентрации ASCA класса IgG у пациентов с БК составила 6,0 [2,2; 27,3] ЕД/мл, что достоверно выше по сравнению с

пациентами с ЯК – 2,1 [1,0; 3,6] ЕД/мл, с НК – 1,5 [0,7; 2,8] ЕД/мл, АИГ – 3,2 [2,5; 6,8] ЕД/мл и серонегативными пациентами с СРК-Д – 1,0 [0,4; 5,3] ЕД/мл и контрольной группой – 2,2 [1,0; 5,8] ЕД/мл (критерий Манна – Уитни, $p < 0,05$) (рис. 1, б).

Сочетанная встречаемость ASCA классов IgA и IgG отмечалась у 23,9 % (17/71) пациентов с БК, тогда как ASCA класса IgA изолированно встречались в 1,4 % (1/71) случаев, а ASCA класса IgG – у 14 % (10/71) пациентов. У пациентов с целиакией ASCA классов IgA и IgG сочетанно детектировались в 18,2 % (2/11) случаев с медианами концентраций 6,3 [5,9; 8,0] ЕД/мл и 6,2 [5,8; 6,8] ЕД/мл соответственно, что было достоверно выше по сравнению с пациентами с ЯК, СРК-Д, АИГ и контрольной группой ($p < 0,05$) и не отличалось по встречаемости от пациентов с БК.

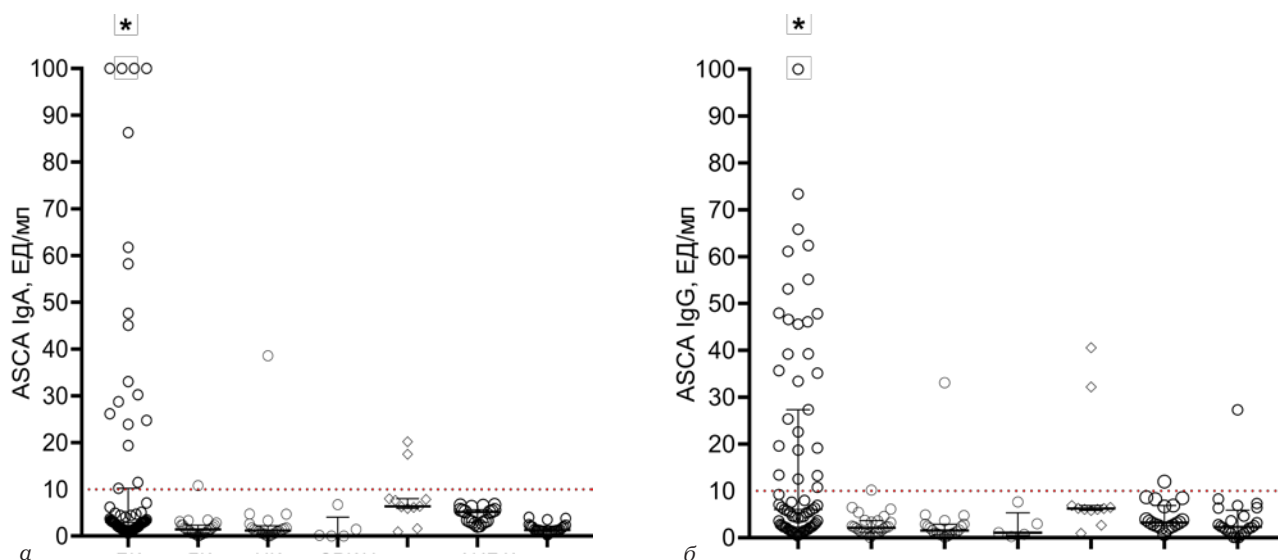


Рис. 1. Содержание ASCA класса IgA (а) и класса IgG (б) в группах пациентов с БК, ЯК, НК, СРК, целиакией, АИГ и в контрольной группе; * $p < 0,05$ — при сравнении пациентов с БК с ЯК, НК, СРК-Д, АИГ и контрольной группой (критерий Манна — Уитни)

Fig. 1. The content of ASCA IgA (a) and IgG (б) in groups of patients with CD, UC, IBDU, IBS, celiac disease, AIG and the control group; * $p < 0.05$ — when comparing patients with CD with UC, IBDU, IBS-D, AIG and the control group (Mann — Whitney test)

Нами установлено, что частота выявления диагностически значимых титров ANCA класса IgG была достоверно выше в группе пациентов с ЯК — 54 % (14/26) с медианой концентрации 40 [0;160] по сравнению с пациентами с БК — 9,9 % (7/71), НК — 9,5 % (2/21), АИГ — 5,3 % (1/19) и серонегативными пациентами с СРК-Д, целиакией и пациентами контрольной группы (χ^2 , $p < 0,05$). При этом соотношение перинуклеарного, нетипичного и цитоплазматического типов свечений ANCA класса IgG у пациентов с ЯК составило 3:3:1, БК — 2,5:1:0, НК — 1:1:0 и АИГ — 0:0:1 соответственно.

Для оценки диагностических параметров выявления ASCA и ANCA у пациентов с ВЗК нами был проведен ROC-анализ. Поскольку нами не было установлено значимых различий содержания ASCA классов IgA и IgG и ANCA класса IgG между пациентами с СРК-Д, АИГ и условно здоровыми лицами, данные группы пациентов были объединены и использованы в качестве контрольной группы ($n = 48$), которую сравнивали с группами пациентов с БК и ЯК.

Установлено, что максимальное значение площади AUC (95 % ДИ) обнаружения ASCA классов IgA и IgG имели пациенты с БК — 0,73 (0,65 — 0,82) и 0,69 (0,59 — 0,78) соответственно при сравнении с контрольной группой, тогда как при сравнении с пациентами с ЯК значения AUC были выше — 0,79 (0,69 — 0,88) и 0,76 (0,67 — 0,86) соответственно. Значения ПЦПР по ASCA классов IgA и IgG для пациентов с БК при сравнении с контрольной группой составила 85,2 % и 87,1 % соответственно, тогда как при сравнении с пациентами с ЯК значения повышались до 90,8 % и 96,4 % соответственно. Вместе с тем ПЦОП определения ASCA классов IgA и IgG была выше для пациентов с БК при сравнении с

контрольной группой, чем с ЯК (62,4 % и 52,9 %; 46,1 % и 36,2 % соответственно) (табл. 2).

При анализе предсказательной ценности определения ANCA класса IgG нами было установлено, что наибольшие значения площади AUC (95 % ДИ) и ПЦПР имели пациенты с ЯК при сравнении с контрольной группой — 0,75 (0,62 — 0,88) и 87,5 % соответственно, чем при сравнении с БК — 0,72 (0,59 — 0,85) и 66,7 % соответственно, тогда как значения ПЦОП не имели существенных различий — 82,6 % и 84,2 % соответственно.

Полученные данные дополняются тем, что при использовании заявленного производителем тест-систем порогового значения содержания ASCA классов IgA и IgG $\leq 10,0$ ЕД/мл в группе пациентов с БК по сравнению с контрольной группой ДЧ теста составила 23,9 % и 36,3 %, ДС — 98,3 % и 93,2 % соответственно, что сопоставимо при сравнении БК и ЯК — 25,3 % и 38 %, 96,5 % и 96,2 % соответственно. Показатели ДЧ и ДС определения ANCA класса IgG в титре $\geq 1:40$ в группе пациентов ЯК обладали наибольшей эффективностью при сравнении с контрольной группой — 53,8 % и 96,6 %, тогда как при сравнении с пациентами с БК при аналогичной ДЧ теста ДС составила 90,1 %.

При оценке прогностической значимости выявления ASCA классов IgA и/или IgG при различении БК и ЯК было показано, что ДЧ и ДС данного комбинированного исследования составила 40,8 % и 96,1 % соответственно (ПЦПР — 96,6 %, ПЦОП — 37,1 %), что сопоставимо с аналитическими параметрами изолированного определения ASCA IgG, однако имеет более высокую ДЧ по сравнению с выявлением только ASCA IgA. Вместе с тем ДЧ и ДС сочетанного выявления ASCA классов IgA и IgG при отрицательном результате ANCA IgG не

Таблица 2

Диагностические параметры обнаружения ASCA и ANCA у пациентов с ВЗК

Table 2

Diagnostic parameters of ASCA and ANCA detection in patients with IBD

Антитела	Сравниваемые группы	AUC (95 % ДИ)	ДЧ, %	ДС, %	ПЦПР, %	ПЦОР, %	p
ASCA IgA	БК vs. контроль	0,73 (0,65–0,82)	23,9	98,3	85,2	62,4	<0,0001
	БК vs. ЯК	0,79 (0,69–0,88)	25,3	96,5	90,8	46,1	<0,0001
ASCA IgG	БК vs. контроль	0,69 (0,59–0,78)	36,3	93,2	87,1	52,9	0,03
	БК vs. ЯК	0,76 (0,67–0,86)	38	96,2	96,4	36,2	<0,0001
ASCA IgA и/или IgG	БК vs. контроль	0,70 (0,64–0,77)	39,8	95,8	93,4	52,9	<0,0001
	БК vs. ЯК	0,76 (0,68–0,82)	40,8	96,1	96,6	37,3	<0,0001
ANCA IgG	ЯК vs. контроль	0,75 (0,62–0,88)	53,8	96,6	87,5	82,6	0,0002
	ЯК vs. БК	0,72 (0,6–0,85)	53,8	90,1	66,7	84,2	0,0008

Примечание: AUC (Area Under Curve) (95 % ДИ) — площадь под кривой (95 % доверительный интервал), ДС — диагностическая специфичность теста, ДЧ — диагностическая чувствительность теста, ПЦОР — предсказательная ценность отрицательного результата, ПЦПР — предсказательная ценность положительного результата.

имела существенных различий по сравнению с выявлением только ASCA классов IgA и IgG — 36 % и 95,8 % соответственно (ПЦПР — 96,45 %, ПЦОР — 36,23 %). Показано, что ДЧ комбинированного обнаружения ANCA IgG при отрицательных результатах ASCA классов IgA и IgG была сопоставима с изолированным определением ANCA IgG — 52,5 % vs. 53,8 %, в то время как ДС повышалась до 94,6 % (ПЦПР — 68,45 %, ПЦОР — 83,34 %).

Серопозитивность по ASCA класса IgA в 42,9 % (3/7) отмечалась в группах пациентов с БК с дебютом заболевания в возрасте до 16 лет и 29,8 % (14/47) — 17–40 лет, что достоверно выше по сравнению с 5,9 % (1/17) пациентами старше 40 лет (ОШ = 12; 95 % ДИ: 0,9–148 и ОШ = 6,8; 95 % ДИ: 0,8–56,2 соответственно, χ^2 , $p < 0,05$). Показано, что ASCA класса IgG также чаще встречались у пациентов с клинической манифестацией заболевания в возрасте до 16 и 17–40 лет по сравнению с пациентами старше 40 лет — 57,1 % (4/7) и 44,7 % (21/47) vs. 11,8 % (2/17) (ОШ = 10; 95 % ДИ: 1,2–81,8 и ОШ = 6,1; 95 % ДИ: 1,3–29,5 соответственно, χ^2 , $p < 0,05$) (рис. 2, а). Вместе с тем, достоверно значимых различий содержания ASCA классов IgA и IgG в зависимости от длительности БК установлено не было.

Показано, что содержание ASCA класса IgG в группах пациентов с терминальным илеитом и илеоколитом было достоверно выше по сравнению с пациентами с колитом — 9,2 [4,6;53,1] ЕД/мл, 5,2 [1,9; 44] ЕД/мл vs. 2,6 [1,4;5,7] ЕД/мл соответственно (критерий Манна — Уитни, $p < 0,05$). Более высокая встречаемость ASCA класса IgA у пациентов с БК наблюдалась с стенозирующей формой (В2) — 45,2 % (9/20) и пенетрирующей формой (В3) — 29,2 % (7/24), что достоверно выше по сравнению с воспалительной формой БК (В1) — 7,4 % (2/27) (ОШ = 10,2; 95 % ДИ: 1,8–55,3 и ОШ = 5,2; 95 % ДИ: 0,9–27,8 соответственно, χ^2 , $p < 0,02$). Аналогично ASCA класса IgG отмечались у 55 % (11/20) пациентов с БК с формой В2, 45,8 %

(11/24) — В3, что достоверно выше по сравнению с 18,5 % (5/27) пациентами с В1 (ОШ = 5,4; 95 % ДИ: 1,5–19,9 и ОШ = 3,7; 95 % ДИ: 1,0–13,1 соответственно, χ^2 , $p < 0,02$) (рис. 2, б). Кроме того, концентрации ASCA класса IgA и IgG имели достоверно более высокие значения при осложненных формах БК: В2 — 5,7 [1,8;51,2] ЕД/мл и 17,9 [2,8; 47,6] ЕД/мл и В3 — 3,4 [2,8;23,4] ЕД/мл и 7,8 [2,8;35,1] ЕД/мл по сравнению воспалительной формой БК — 1,88 [1,28;3,04] ЕД/мл и 3,6 [2,1;6,5] ЕД/мл соответственно (критерий Манна — Уитни, $p < 0,05$). В подгруппе пациентов с ЯК-подобным фенотипом БК ($n = 3$) серопозитивность по ASCA класса IgG была установлена у 1 больного (13,25 ЕД/мл).

Нами было установлено, что в группе пациентов с БК, перенесших хирургическое вмешательство, серопозитивность по ASCA класса IgA и IgG отмечалась в 34,1 % (14/41) и 53,7 % (22/41) случаев соответственно, что достоверно выше по сравнению с неоперированными пациентами — 13,3 % (4/30) (ОШ = 5,4; 95 % ДИ: 0,96–11,6, χ^2 , $p = 0,02$) и 16,7 % (5/30) (ОШ = 5,8; 95 % ДИ: 1,8–18,1, χ^2 , $p = 0,001$) соответственно (рис. 2, в). Более высокие концентрации ASCA класса IgA и IgG наблюдались у оперированных пациентов с БК — 3,5 [2,5;30,9] ЕД/мл и 12,5 [4,5;45,8] ЕД/мл по сравнению с пациентами без оперативного вмешательства — 1,9 [1,2;3,4] ЕД/мл ($p < 0,03$) и 3 [1,6;6,3] ЕД/мл (критерий Манна — Уитни, $p < 0,02$) соответственно. Достоверно значимых различий по частоте обнаружения и содержанию ASCA класса IgA и класса IgG в зависимости от фазы заболевания, тяжести обострения и эндоскопической активности БК установлено не было.

Встречаемость ANCA класса IgG в зависимости от тяжести атаки ЯК не имела достоверно значимых различий, однако титр аутоантител в группах пациентов с тяжелой атакой был выше по сравнению с легкой — 320 [320; 640] и 40 [40; 80] соответственно (критерий Манна — Уитни, $p = 0,005$), тогда как не отличался от пациентов со средней

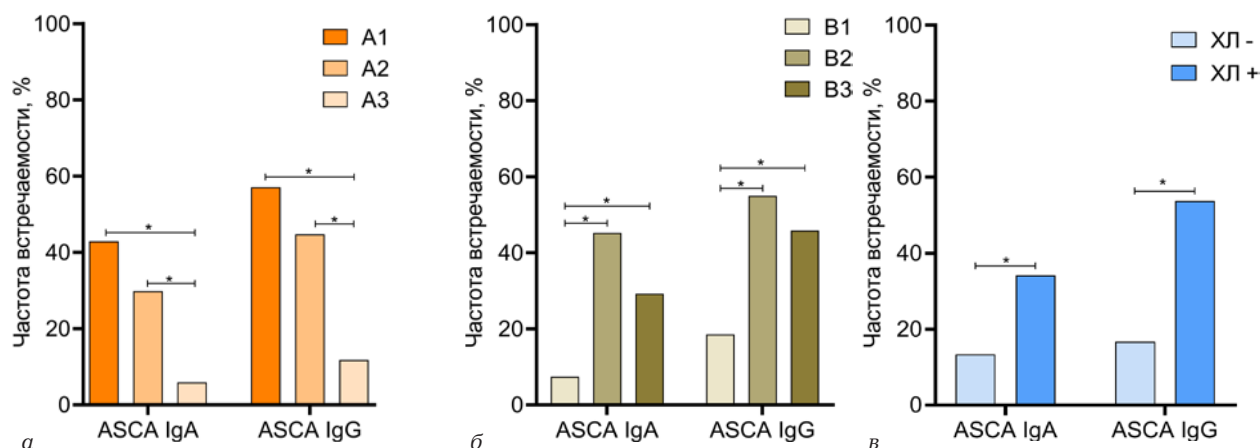


Рис. 2. Встречаемость ASCA класса IgA и IgG у пациентов с БК в зависимости от возраста клинической манифестации (а), клинической формы заболевания (б) и хирургического лечения (в); А1 — клиническая манифестация заболевания ≤16 лет, А2 — 17–40 лет, А3 — >40 лет; ХЛ– — пациенты без хирургического лечения БК, ХЛ+ — пациенты с хирургическим лечением БК; * $p < 0,05$ (χ^2)

Fig. 2. The occurrence of ASCA IgA and IgG in patients with CD depending on the age of clinical manifestation (a), clinical form of the disease (б) and surgical treatment (в); А1 — clinical manifestation of the disease ≤ 16 years, А2 — 17–40 years, А3 — >40 years; ST – — patients without surgical treatment of CD, ST + — patients with surgical treatment of CD; * $p < 0.05$ (χ^2)

тяжестью атаки ЯК (0 [0; 640]). Достоверно значимых различий по частоте и содержанию ANCA класса IgG в зависимости от возраста манифестации, длительности заболевания, локализации, фазы заболевания и эндоскопической активности ЯК установлено не было. Достоверно значимых корреляций между ANCA класса IgG и клиническими параметрами у пациентов с БК обнаружено не было, однако в подгруппе пациентов с ЯК-подобным фенотипом БК ($n = 3$) серопозитивность по данным аутоантителам была установлена у двоих больных в титрах 1:40 и 1:160 соответственно.

В 1988 г. в шотландском исследовании J. Main et al. впервые было описано наличие ASCA у пациентов с болезнью Крона, а в 1990 г. исследователями A. Saxo и J. A. Rump et al. из Калифорнийского и Фрайбургского университетов — присутствие ANCA у пациентов с ЯК [13–15]. Появление этих антител отражает потерю иммунологической толерантности к антигенам собственного и микробного происхождения, нарушение барьерной функции и воспалительное повреждение слизистой оболочки кишечника при ВЗК [4, 8, 9]. В настоящем исследовании мы определили встречаемость ASCA и ANCA в когорте пациентов с БК и ЯК, а также прогностическую значимость данных антител в оценке клинического течения ВЗК.

Нами показано, что у пациентов с БК серопозитивность по ASCA классов IgA и IgG составила 25 % и 38 % соответственно, что достоверно выше по сравнению с пациентами с ЯК и НК, у которых частота по обоим классам антител составила 3,8 % и 5 % соответственно, АИГ (0 % и 5,3 %) и серонегативными пациентами с СРК-Д и условно здоровыми лицами контрольной группы. Полученные нами данные согласуются с результатами D. B. Shor и E. Yorulmaz et al. (2022, 2012), также демонстрирующими большую встречаемость ASCA класса IgG

у пациентов с БК [12, 16]. Однако в исследованиях K. Mitsuyama, S. Saibeni и D. G. Forcione et al. (2016, 2003, 2004) частота обнаружения ASCA классов IgA и IgG у пациентов с БК составляла 39–70 %, ЯК — 10–15 % и здоровых лиц — 1–2 % с преобладанием серопозитивности по ASCA класса IgA [17–19].

Нами было установлено, что частота обнаружения ASCA классов IgA и IgG у пациентов с БК не отличалась от таковой пациентов с целиакией, что не позволяет использовать определение данных антител в дифференциальной диагностике БК и целиакии. О высокой распространенности ASCA класса IgA и/или IgG (до 59 %) при целиакии ранее сообщалось J. G. Damoiseaux и L. M. Kotze et al. (2002, 2010), в первую очередь, среди пациентов, не придерживающихся безглютеновой диеты. Авторы предполагают, что индукция ASCA может указывать на общее нарушение проницаемости тонкой кишки и развитие патологического иммунного ответа на комменсальные кишечные бактерии уже на ранних стадиях целиакии до развития структурных повреждений слизистой оболочки кишечника [20, 21].

В настоящем исследовании установлено, что серопозитивность по ANCA класса IgG у пациентов с ЯК составила 54 %, что значительно выше, чем у пациентов с БК, НК, АИГ — 9,9 %, 9,5 % и 5,3 % соответственно ($p < 0,05$). У пациентов с СРК-Д, целиакией и контрольной группы ANCA класса IgG в диагностически значимом титре обнаружены не были, что согласуется с предыдущими результатами исследований [9, 14, 15].

При оценке диагностических параметров определения антител показано, что ASCA и ANCA при ограниченной чувствительности и высокой специфичности обладают хорошей эффективностью в прогнозировании и дифференциальной диагностике БК и ЯК. При этом комбинированное определение ASCA классов IgA и/или IgG и ANCA IgG

за счет повышения ДС обладает большей предсказательной ценностью при дифференциальной диагностике БК с ЯК по сравнению с изолированным выявлением данных антител. Полученные нами данные согласуются с предыдущими результатами исследований [9, 12, 22] и свидетельствуют о том, что ASCA и ANCA выступают в качестве высокоспецифичных биомаркеров БК и ЯК, сочетанное определение которых повышает эффективность серологического обследования при ВЗК.

В настоящем исследовании показано, что серопозитивность по ASCA классов IgA и IgG служит неблагоприятным прогностическим маркером раннего дебюта БК (до 40 лет), стенозирующей и пенетрирующей форм, а также потребности в хирургическом лечении заболевания, что сопоставимо с результатами исследований в европейских и азиатских популяциях [19, 23–25]. Высокое содержание ASCA класса IgG отмечалось при терминальном илеите (9,2 [4,6;53,1] ЕД/мл) и илеоколите (5,2 [1,9;44] ЕД/мл), что может указывать на более выраженный маннозо-индуцированный иммунный ответ при вовлечении в воспалительный процесс подвздошной и толстой кишки при БК. Выявление и содержание ASCA не зависели от длительности и фазы заболевания, тяжести обострения и эндоскопической активности БК, что не позволяет использовать определение данных антител в оценке активности воспалительного процесса.

При оценке корреляций между ANCA класса IgG и клиническими параметрами ЯК нами установлено, что титр аутоантител прямо зависит от степени тяжести атаки заболевания, составляя значения 40 [40; 80] при легкой атаке и 320 [320; 640] — тяжелой атаке ЯК. Это указывает на возможность использования определения данных аутоантител в качестве дополнительного маркера в оценке и прогнозировании активности ЯК. Нами показано отсутствие связи между ANCA класса IgG и возрастом манифестации, длительностью течения, локализацией, фазой заболевания и эндоскопической активностью ЯК. Полученные результаты согласуются с данными А. Т. Kuna и L. Prideaux et al. (2013, 2012) [8, 26], однако отличаются от ряда других проспективных исследований, демонстрирующих высокую вероятность левостороннего поражения кишечника, тяжелого прогрессирующего и часто рецидивирующего течения ЯК у серопозитивных пациентов [27, 28]. В калифорнийском исследовании выявление ANCA класса IgG было предложено в качестве маркера ЯК-подобного фенотипа БК [29], что согласуется с нашими серологическими находками, однако требует дальнейшего изучения на более однородной группе пациентов с данным фенотипом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование подтверждает, что низкая диагностическая чувствительность ASCA и ANCA

ограничивает использование данных антител в качестве скринингового метода диагностики ВЗК. Вместе с тем, хорошая предсказательная ценность позволяет использовать ASCA и ANCA в качестве маркеров БК и ЯК, сочетанное определение которых повышает эффективность серологического обследования не только при проведении дифференциальной диагностики, но и при индивидуальном прогнозировании клинического течения ВЗК. Серопозитивность по ASCA классов IgA и IgG позволяет стратифицировать пациентов с БК, имеющих дебют заболевания до 40 лет, стенозирующую и пенетрирующую формы и потребность в хирургическом лечении, а повышенные значения концентрации данных антител служат дополнительным маркером илеита и илеоколита при БК. Определение содержания ANCA класса IgG позволяет провести дополнительную оценку тяжести атаки ЯК, а также выделить подгруппы пациентов с ЯК-подобным фенотипом БК. Сочетание традиционных диагностических подходов и серологического профилирования позволит повысить эффективность ранней и дифференциальной диагностики БК и ЯК, а также персонализированного прогнозирования клинических исходов и выбора оптимального лечения ВЗК.

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. Saeid Seyedian S., Nokhostin F., Dargahi Malamir M. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease // *Journal of Medicine and Life*. – 2019. – Vol. 12, № 2. – P. 113–122.
2. Nuij V. J. A. A., Zelinkova Z., Rijk M. C. M. et al. Phenotype of inflammatory bowel disease at diagnosis in the Netherlands // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2013. – Vol. 19, № 10. – P. 2215–2222.
3. Kovács M. New serological markers in pediatric patients with inflammatory bowel disease // *World Journal of Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 20, № 17. – P. 4873.
4. Кузнецова Д.А., Лапин С.В., Щукина О.Б. Диагностическая и прогностическая значимость серологических маркеров воспалительных заболеваний кишечника (об-

зор литературы) // Альманах клинической медицины. – 2020. – Т. 48, № 6. – С. 364–374.

5. McGonagle D., McDermott M. F. A proposed classification of the immunological diseases // PLoS Medicine. – 2006. – Vol. 3, № 8. – P. e297.

6. Padoan A., Musso G., Contran N., Basso D. Inflammation, autoinflammation and autoimmunity in inflammatory bowel diseases // Current Issues in Molecular Biology. – 2023. – Vol. 45, № 7. – P. 5534–5557.

7. Александрова Е. Н., Новиков А. А., Лукина Г. В. и др. Клиническое значение антител при воспалительных заболеваниях кишечника // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, № 2. – С. 228–235.

8. Tesija Kuna A. Serological markers of inflammatory bowel disease // Biochemia Medica. – 2013. – P. 28–42.

9. Wang Z.-Z., Shi K., Peng J. Serologic testing of a panel of five antibodies in inflammatory bowel diseases: Diagnostic value and correlation with disease phenotype // Biomedical Reports. – 2017. – Vol. 6, № 4. – P. 401–410.

10. Schulte-Pelkum J., Radice A., Norman G. L. et al. Novel clinical and diagnostic aspects of antineutrophil cytoplasmic antibodies // Journal of Immunology Research. – 2014. – Vol. 2014. – P. 1–12.

11. Lee W.-I., Subramaniam K., Hawkins C. A. et al. The significance of ANCA positivity in patients with inflammatory bowel disease // Pathology. – 2019. – Vol. 51, № 6. – P. 634–639.

12. Yorulmaz E., Adali G., Yorulmaz H. et al. The correlation between new serological markers and disease phenotype and activation in inflammatory bowel disease // Middle East Journal of Digestive Diseases. – 2022. – Vol. 14, № 3. – P. 294–303.

13. Main J., McKenzie H., Yeaman G. R. et al. Antibody to *Saccharomyces cerevisiae* (bakers' yeast) in Crohn's disease // BMJ. – 1988. – Vol. 297, № 6656. – P. 1105–1106.

14. Saxon A., Shanahan F., Landers C. et al. A distinct subset of antineutrophil cytoplasmic antibodies is associated with inflammatory bowel disease // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 1990. – Vol. 86, № 2. – P. 202–210.

15. Rump J.A., Schölmerich J., Gross V. et al. A new type of Perinuclear Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA) in active ulcerative colitis but not in Crohn's Disease // Immunobiology. – 1990. – Vol. 181, № 4–5. – P. 406–413.

16. Shor D. B., Orbach H., Boaz M. et al. Gastrointestinal-associated autoantibodies in different autoimmune diseases // American journal of clinical and experimental immunology. – 2012. – Vol. 1, № 1. – P. 49–55.

17. Mitsuyama K. Antibody markers in the diagnosis of inflammatory bowel disease // World Journal of Gastroenterology. – 2016. – Vol. 22, № 3. – P. 1304.

18. Saibeni S., Folli C., de Franchis R. et al. Diagnostic role and clinical correlates of anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies (ASCA) and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (p-ANCA) in Italian patients with inflammatory bowel diseases // Digestive and Liver Disease. – 2003. – Vol. 35, № 12. – P. 862–868.

19. Forcione D. G. Anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibody (ASCA) positivity is associated with increased risk for early surgery in Crohn's disease // Gut. – 2004. – Vol. 53, № 8. – P. 1117–1122.

20. Damoiseaux J. G. M. C., Bouten B., Linders A. M. L. W. et al. Diagnostic value of anti-*Saccharomyces cerevisiae* and antineutrophil cytoplasmic antibodies for inflammatory bowel disease: high prevalence in patients with celiac disease // Journal of Clinical Immunology. – 2002. – Vol. 22, № 5. – P. 281–288.

21. Kotze L. M. da S., Nisihara R. M., Utiyama S. R. da R. et al. Antibodies anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) do not differentiate Crohn's disease from celiac disease // Arquivos de Gastroenterologia. – 2010. – Vol. 47, № 3. – P. 242–245.

22. Kaul A., Hutfless S., Liu L. et al. Serum anti-glycan antibody biomarkers for inflammatory bowel disease diagnosis and progression: A systematic review and meta-analysis // Inflammatory Bowel Diseases. – 2012. – Vol. 18, № 10. – P. 1872–1884.

23. Papp M., Altorjay I., Dotan N. et al. New serological markers for inflammatory bowel disease are associated with earlier age at onset, complicated disease behavior, risk for surgery, and NOD2/CARD15 genotype in a Hungarian IBD cohort // The American Journal of Gastroenterology. – 2008. – Vol. 103, № 3. – P. 665–681.

24. Zhang Z., Li C., Zhao X. et al. Anti-*saccharomyces cerevisiae* antibodies associate with phenotypes and higher risk for surgery in Crohn's disease: a meta-analysis // Digestive Diseases and Sciences. – 2012. – Vol. 57, № 11. – P. 2944–2954.

25. Щукина О. Б. Дифференциально-диагностические и прогностические критерии клинических форм болезни Крона: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. СПб.: Адмирал, 2017. – 37 с.

26. Prideaux L., De Cruz P., Ng S. C. et al. Serological antibodies in inflammatory bowel disease: a systematic review // Inflammatory Bowel Diseases. – 2012. – Vol. 18, № 7. – P. 1340–1355.

27. Харитонов А. Г., Кондрашина Э. А., Барановский А. Ю. и др. Антитела к цитоплазме нейтрофилов как маркер неблагоприятного течения неспецифического язвенного колита. Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12, № 6. – С. 537–546.

28. Papp M. Utility of serological markers in inflammatory bowel diseases: Gadget or magic? // World Journal of Gastroenterology. – 2007. – Vol. 13, № 14. – P. 2028.

29. Vasiliauskas E., Plevy S., Landers C. et al. Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with Crohn's disease define a clinical subgroup // Gastroenterology. – 1996. – Vol. 110, № 6. – P. 1810–1819.

REFERENCES

1. Saeid Seyedian S., Nokhostin F., Dargahi Malamir M. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease // Journal of Medicine and Life. 2019;12(2):113–122.

2. Nuij V. J. A. A., Zelinkova Z., Rijk M. C. M. et al. Phenotype of inflammatory bowel disease at diagnosis in the Netherlands // Inflammatory Bowel Diseases. 2013;19(10):2215–2222.

3. Kovács M. New serological markers in pediatric patients with inflammatory bowel disease // World Journal of Gastroenterology. 2014;20(17):4873.

4. Kuznetsova D. A., Lapin S. V., Shchukina O. B. The diagnostic and prognostic value of serological markers of inflammatory bowel diseases (a literature review) // Almanac of Clinical Medicine. 2020;48(6):364–374. (In Russ.).

5. McGonagle D., McDermott M. F. A proposed classification of the immunological diseases // PLoS Medicine. 2006;3(8):e297.

6. Padoan A., Musso G., Contran N., Basso D. Inflammation, autoinflammation and autoimmunity in inflammatory bowel diseases // Current Issues in Molecular Biology. 2023;45(7):5534–5557.

7. Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Lukina G V., et al. Clinical value of antibodies in inflammatory bowel diseases // Терапевтический архив. 2021;93(2):228–235. (In Russ.).

8. Tesija Kuna A. Serological markers of inflammatory bowel disease // Biochemia Medica. 2013:28–42.

9. Wang Z.-Z., Shi K., Peng J. Serologic testing of a panel of five antibodies in inflammatory bowel diseases: Diagnostic value and correlation with disease phenotype // Biomedical Reports. 2017;6(4):401–410.

10. Schulte-Pelkum J., Radice A., Norman G. L. et al. Novel clinical and diagnostic aspects of antineutrophil cytoplasmic antibodies // *Journal of Immunology Research*. 2014;2014:1–12.
11. Lee W.-I., Subramaniam K., Hawkins C. A. et al. The significance of ANCA positivity in patients with inflammatory bowel disease // *Pathology*. 2019;51(6):634–639.
12. Yorulmaz E., Adali G., Yorulmaz H. et al. The correlation between new serological markers and disease phenotype and activation in inflammatory bowel disease // *Middle East Journal of Digestive Diseases*. 2022;14(3):294–303.
13. Main J., McKenzie H., Yeaman G. R. et al. Antibody to *Saccharomyces cerevisiae* (bakers' yeast) in Crohn's disease // *BMJ*. 1988;297(6656):1105–1106.
14. Saxon A., Shanahan F., Landers C. et al. A distinct subset of antineutrophil cytoplasmic antibodies is associated with inflammatory bowel disease // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1990;86(2):202–210.
15. Rump J.A., Schölmerich J., Gross V., et al. A new type of Perinuclear Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody (p-ANCA) in active ulcerative colitis but not in Crohn's Disease // *Immunobiology*. 1990;181(4–5):406–413.
16. Shor D. B., Orbach H., Boaz M. et al. Gastrointestinal-associated autoantibodies in different autoimmune diseases // *American journal of clinical and experimental immunology*. 2012;1(1):49–55.
17. Mitsuyama K. Antibody markers in the diagnosis of inflammatory bowel disease // *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(3):1304.
18. Saibeni S., Folli C., de Franchis R. et al. Diagnostic role and clinical correlates of anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies (ASCA) and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (p-ANCA) in Italian patients with inflammatory bowel diseases // *Digestive and Liver Disease*. 2003;35(12):862–868.
19. Forcione D. G. Anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibody (ASCA) positivity is associated with increased risk for early surgery in Crohn's disease // *Gut*. 2004;53(8):1117–1122.
20. Damoiseaux J. G. M. C., Bouten B., Linders A. M. L. W. et al. Diagnostic value of anti-*Saccharomyces cerevisiae* and antineutrophil cytoplasmic antibodies for inflammatory bowel disease: high prevalence in patients with celiac disease // *Journal of Clinical Immunology*. 2002;22(5):281–288.
21. Kotze L. M. da S., Nisihara R. M., Utiyama S. R. da R. et al. Antibodies anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) do not differentiate Crohn's disease from celiac disease // *Arquivos de Gastroenterologia*. 2010;47(3):242–245.
22. Kaul A., Hutfless S., Liu L., et al. Serum anti-glycan antibody biomarkers for inflammatory bowel disease diagnosis and progression: A systematic review and meta-analysis // *Inflammatory Bowel Diseases*. 2012;18(10):1872–1884.
23. Papp M., Altorjay I., Dotan N. et al. New serological markers for inflammatory bowel disease are associated with earlier age at onset, complicated disease behavior, risk for surgery, and NOD2/CARD15 genotype in a Hungarian IBD cohort // *The American Journal of Gastroenterology*. 2008;103(3):665–681.
24. Zhang Z., Li C., Zhao X. et al. Anti-*saccharomyces cerevisiae* antibodies associate with phenotypes and higher risk for surgery in Crohn's disease: a meta-analysis // *Digestive Diseases and Sciences*. 2012;57(11):2944–2954.
25. Shchukina O. B. Differential diagnostic and prognostic clinical forms of Crohn's disease: extended abstract of PhD dissertation. SPb: Admiral (Russia), 2017, 37 p. (In Russ.).
26. Prideaux L., De Cruz P., Ng S. C. et al. Serological antibodies in inflammatory bowel disease: a systematic review // *Inflammatory Bowel Diseases*. 2012;18(7):1340–1355.
27. Kharitonov A. G., Kondrashina E. A., Baranovsky A. Y. et al. Antibodies to the cytoplasm of neutrophils: a marker of unfavorable clinical course in non-specific ulcerative colitis // *Medical Immunology (Russia)*. 2014;12(6):537. (In Russ.).
28. Papp M. Utility of serological markers in inflammatory bowel diseases: Gadget or magic? // *World Journal of Gastroenterology*. 2007;13(14):2028.
29. Vasiliaskas E., Plevy S., Landers C. et al. Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with Crohn's disease define a clinical subgroup // *Gastroenterology*. 1996;110(6):1810–1819.

Информация об авторах

Кузнецова Дарья Александровна, кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний НМЦ молекулярной медицины Минздрава России, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5318-354X; **Лапин Сергей Владимирович**, кандидат медицинских наук, зав. лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний НМЦ молекулярной медицины Минздрава России, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-4998-3699; **Щукина Оксана Борисовна**, доктор медицинских наук, доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), руководитель Городского центра диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8402-0743; **Губонина Ирина Владимировна**, кандидат медицинских наук, доцент, доцент 2-й кафедры терапии (усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6302-7767; **Каманин Алексей Александрович**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры общей хирургии с клиникой, врач хирургического отделения № 3 НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8432-9182.

Information about authors

Kuznetsova Daria A., Cand. of Sci. (Med.), Physician (Clinical Laboratory Diagnostics) of the Laboratory for the Diagnostics of Autoimmune Diseases of the Scientific and Methodological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation for Molecular Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-5318-354X; **Lapin Sergey V.**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory for the Diagnostics of Autoimmune Diseases of the 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; **Shchukina Oksana B.**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair of Family Medicine, Head of the Municipal Center for Diagnostics and Treatment of Inflammatory Bowel Diseases, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8402-0743; **Gubonina Irina V.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the 2nd Department of Therapy (Postgraduate Training), Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6302-7767; **Kamanin Alexey A.**, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of General Surgery with Clinic, Physician (Surgery) of the Surgical Department № 3 of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8432-9182.



© 2024 Коллектив авторов, 2024

УДК [616.24-036.12 + 616.379-008.64] : 577.175.14

<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-1-47-54>

Л. Н. Сорокина, О. В. Лукина, А. С. Павлова*, В. Н. Минеев, В. И. Трофимов

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

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ ВТОРОГО ТИПА – ЗАБОЛЕВАНИЯ С ЦИТОКИНОВЫМ ДИСБАЛАНСОМ

Поступила в редакцию 17.03.2024 г.; принята к печати 24.06.2024 г.

Резюме

Введение. Цитокиновый дисбаланс является актуальной темой исследований в области коморбидной патологии, в частности, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и сахарного диабета второго типа (СД2).

Цель — установление особенностей сыровоточных уровней IL-6 у больных с сочетанием ХОБЛ и СД2.

Методы и материалы. В группах пациентов с ХОБЛ (51 человек), СД2 (42 человека), ХОБЛ с сопутствующим СД2 (39 человек), контрольной группе (39 человек) проводилось определение IL-6 методом иммуноферментного анализа (стандартные тест-системы) на спектрофотометре StatFax 303Plus. Компьютерная томография органов грудной полости выполнялась на аппаратах Optima 660 GE, Optima 540 с применением программы обработки изображения на рабочей станции AW SERVER 2.0. Для статистической обработки результатов использовалось программное обеспечение IBM SPSS Statistics.

Результаты. Выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнем IL-6 и продолжительностью ХОБЛ у больных с ХОБЛ в сочетании с СД2 ($r = -0,373$, $p = 0,033$). В этой группе отмечалась положительная корреляционная связь между уровнем IL-6 и дозой дексаметазона ($r = 0,802$, $p = 0,030$). Среди больных ХОБЛ уровни IL-6 были значимо ниже в подгруппах пациентов, получавших глюкокортикостероид через небулайзер ($p = 0,046$), а также получавших антибактериальную терапию ($p = 0,004$). Предложен алгоритм лучевого обследования пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2.

Заключение. Изучение особенностей патогенеза сочетания ХОБЛ и СД2 представляет практический интерес для индивидуализации тактики ведения у больных данной группы.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет второго типа, интерлейкин-6

Для цитирования: Сорокина Л. Н. Лукина О. В., Павлова А. С., Минеев В. Н., Трофимов В. И. Хроническая обструктивная болезнь легких и сахарный диабет второго типа – заболевания с цитокиновым дисбалансом. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2024;31(1):47 – 54. DOI: 10.24884/1607-4181-2024-31-1-47-54.

* Автор для связи: Анастасия Сергеевна Павлова, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: pavast02@gmail.com.

Lada N. Sorokina, Olga V. Lukina, Anastasiia S. Pavlova*, Valery N. Mineev, Vasiliy I. Trofimov

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS – DISEASES WITH CYTOKINE IMBALANCE

Received 17.03.2024; accepted 24.06.2024

Summary

Introduction. Cytokine imbalance is a topical issue of researches in the field of comorbid pathology, in particular, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and type 2 diabetes mellitus (DM2).

The objective was to establish the characteristics of serum IL-6 levels in patients with a combination of COPD and DM2.

Methods and materials. In the groups of patients with COPD (51 people), DM2 (42 people), COPD with DM2 (39 people), the control group (39 people), IL-6 was determined by enzyme immunoassay (standard test systems) on a StatFax 303Plus spectrophotometer. Computed tomography of the chest was performed on Optima 660 GE and Optima 540 tomographs using an image processing program on the AW SERVER 2.0. IBM SPSS Statistics software was used for statistical processing of the results.

Results. A negative correlation was found between the level of IL-6 and the duration of COPD in patients with COPD in combination with DM2 ($r = -0.373$, $p = 0.033$). In this group, there was a positive correlation between the level of IL-6 and the dose of dexamethasone ($r = 0.802$, $p = 0.030$). Among COPD patients, IL-6 levels were significantly lower in the subgroups of patients receiving glucocorticosteroid through a nebuliser ($p = 0.046$), as well as patients receiving antibiotics ($p = 0.004$). An algorithm for radiological methods of examination in patients with a combination of COPD and DM2 is proposed.

Conclusion. The study of the features of the pathogenesis of a combination of COPD and DM2 is of practical interest for the individualization of management tactics in patients of this group.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, type 2 diabetes mellitus, interleukin-6

For citation: Sorokina L. N., Lukina O. V., Pavlova A. S., Mineev V. N., Trofimov V. I. Chronic obstructive pulmonary disease and type 2 diabetes mellitus — diseases with cytokine imbalance. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2024;31(1):47–54. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2024-31-1-47-54.

* **Corresponding author:** Anastasiia S. Pavlova, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: pavast02@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Коморбидные заболевания, такие как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и сахарный диабет второго типа (СД2), представляют интерес для изучения. Согласно эпидемиологическим данным, ХОБЛ может рассматриваться в качестве фактора риска развития СД2 [1, 2, 3, 4]. СД2 выявляется у 2–37 % больных с ХОБЛ [1]. При этом у 10 % пациентов с СД2 встречается ХОБЛ [2].

В настоящее время цитокиновой теории воспаления уделено большое внимание с точки зрения патофизиологии как ХОБЛ, так и СД2. Повышение уровней провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, TNF- α), лептина и снижение концентрации противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10), адипонектина, было выявлено у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 по сравнению с пациентами с ХОБЛ без сопутствующего СД2 [5].

Одним из ключевых цитокинов с провоспалительными свойствами, принимающих участие в патогенезе рассматриваемых заболеваний, является интерлейкин-6 (IL-6). IL-6 участвует в хемотаксисе моноцитов и лимфоцитов, ремоделировании дыхательных путей, подавлении апоптоза Т-клеток при ХОБЛ [6]. С другой стороны, IL-6 участвует в развитии инсулинорезистентности посредством угнетения транскрипции генов передачи сигнала инсулина (IRS-1, GLUT4 и PPAR- γ), что имеет значение при СД2 [7]. Однако предполагается, что конечное действие IL-6 определяется микроокружением, и может приводить к реализации как провоспалительного, так и противовоспалительного эффекта IL-6 при разных условиях [8, 9].

На клиническом уровне у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 также отмечается ряд особенностей в отношении функции внешнего дыхания [10] и рентгенологических признаков поражения бронхолегочной системы [11, 12]. Однако остается ряд нерешенных вопросов, в частности, недостаточно освещены взаимосвязи цитокинового профиля и структурных изменений в легочной ткани,

не разработаны подходы к диагностике и лечению пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2.

Цель исследования — установление особенностей сывороточных уровней IL-6 у больных с сочетанием ХОБЛ и СД2.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Исследование является наблюдательным и проводилось на базе ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России (кафедра терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М. В. Черноруцкого с клиникой, отделение рентгеновской компьютерной томографии № 2). Всеми пациентами подписывалось добровольное информированное согласие. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинской декларации.

Обследованы следующие группы: пациенты с ХОБЛ (51 человек), СД2 (42 человека), ХОБЛ с сопутствующим СД2 (39 человек), контрольная группа (39 человек). Методология исследования включала последовательную регистрацию изменений от молекулярного уровня (определение уровня IL-6) до органного уровня (компьютерная томография органов грудной полости) и организма в целом (исследование углеводного обмена) в изучаемых группах.

В исследовании были определены критерии включения: а) совершеннолетний возраст до 75 лет; б) наличие информированного добровольного согласия на исследование; в) установленные диагнозы ХОБЛ и СД2 в соответствии с клиническими рекомендациями [13, 14]. К критериям исключения относились: 1) сопутствующее заболевание бронхолегочной системы (бронхиальная астма, пневмония, пневмоторакс, интерстициальные заболевания легких и др.), а также наличие острой респираторной инфекции; 2) беременность, необходимость лактации; 3) присутствие значимой декомпенсированной сопутствующей патологии, онкологических и иммуновоспалительных заболеваний.

Таблица 1

Общая характеристика пациентов

Table 1

General characteristics of patients

Признак	Контроль	ХОБЛ	ХОБЛ + СД2	СД2
Возраст, лет	37,5±16,1	65,9±7,4	64,6±8,3	65,1±8,1
Длительность СД2, лет	—	—	7,0 (2,0 – 10,0)	9,0 (4,3 – 16,5)
Длительность ХОБЛ, лет	—	5,0 (2,0 – 10,)	7,0 (3,0 – 11,0)	—
ИМТ, кг/м ²	25,6±5,03	26,29±5,31	34,32±7,44	32,64±6,34
ИК, пачка-лет	0,0 (0,0 – 0,0)	40 (21,1 – 52,8)	32,5(21,8 – 45,3)	0,0 (0,0 – 3,0)

Контрольная группа состояла из практически здоровых лиц без отягощенного аллергологического анамнеза и отягощенной наследственности по каким-либо заболеваниям, не имеющих хронических заболеваний, без признаков ОРВИ в течение 4 предшествующих исследованию недель.

Физикальное обследование выполнялось согласно общепринятым правилам. Концентрация IL-6 определялась методом иммуноферментного анализа (тест-системы ООО «Цитокин», РФ) на спектрофотометре StatFax 303Plus (Awareness Technology, Inc, США) с длиной волны 450 нм.

Компьютерная томография органов грудной полости проводилась на аппаратах Optima 660 GE, Optima 540 (GE, США) с применением функциональной методики. Исследование осуществлялось в краниокаудальном направлении с шагом спирали (pitch) 1 – 1,4, коллимация 1,25 мм и менее, интервалом реконструкции 0,5 – 0,9 мм. Характеристики эмфизематозной перестройки определялись при помощи программ обработки изображения на рабочей станции AW SERVER 2.0 (GE, США).

Для статистической обработки результатов применялось программное обеспечение IBM SPSS Statistics (версия 26.0). Для оценки нормального распределения использовались критерии Колмогорова – Смирнова, Шапиро – Уилка. При нормальном распределении применялась параметрическая статистика: среднее и стандартное отклонение. Для сравнения двух несвязанных групп использовался t-критерий Стьюдента. При распределении, отличающемся от нормального, использовалась непараметрическая статистика: медиана (Me), верхняя граница первого и третьего квартиля (Q1 – Q3). Сравнение двух независимых выборок проводилось посредством критерия Манна – Уитни, трех и более выборок – критерия Краскела – Уоллиса с поправкой на множественность сравнений. Для проведения корреляционного анализа был использован коэффициент Спирмена. Различия при $p < 0,05$ считались достоверными.

Общие характеристики среди обследованных пациентов представлены в табл. 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результат анализа уровней IL-6 в группе ХОБЛ составлял 0,01 (0,01 – 6,44) пг/мл, в группе с сочетанием ХОБЛ и СД2 0,01 (0,01 – 7,08) пг/мл, в группе СД2 3,13 (0,01 – 12,70) пг/мл, в контрольной группе – 0,00 (0,00 – 2,64) пг/мл. Значимые различия выявлены между группам СД2 и ХОБЛ ($p = 0,023$), при сравнении между остальными группами достоверных различий не было выявлено.

По результату корреляционного анализа между уровнем IL-6 и длительностью течения ХОБЛ (в годах) нами было выявлено, что в группе ХОБЛ ($r = -0,057$, $p = 0,730$) и группе с сочетанием ХОБЛ и СД2 ($r = -0,373$, $p = 0,033$) отмечались отрицательные корреляционные связи между исследуемыми показателями. Наибольшая сила данной корреляции отмечалась при уровне IL-6, равном 3 пг/мл, что отображено в табл. 2.

Как следует из данных табл. 2, у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 с низкими уровнями IL-6 (ниже 3 пг/мл) средняя продолжительность ХОБЛ составляла 9 лет, при этом у пациентов с ХОБЛ медиана длительности заболевания составляла 4,5 года в обеих подгруппах.

Интерес представляют полученные данные о присутствии достоверных различий ($p = 0,031$) уровней IL-6 у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 в подгруппах в зависимости от диагноза, который был установлен первым. Так, среди пациентов с первичным развитием ХОБЛ и впоследствии возникшим СД2 медиана уровня IL-6 составляла 0,00 (0,00 – 0,24) пг/мл, а у пациентов с СД2 и последующим развитием ХОБЛ – 4,12 (0,00 – 14,64) пг/мл).

Нами были получены данные о наличии значимой прямой корреляции между степенью легочной гипертензии и уровнем IL-6 у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 ($r = 0,765$, $p = 0,004$, $n = 12$) среди пациентов, которым проводилась эхокардиография во время госпитализации. У больных ХОБЛ аналогичной корреляции не было выявлено ($r = -0,570$, $p = 0,833$, $n = 16$).

В обследованных группах больных проводился анализ уровней IL-6 в зависимости от вида глюкокортикостероидной терапии (табл. 3), получаемой

Таблица 2

Длительность ХОБЛ (годы) у пациентов в подгруппах с уровнем IL-6 ниже и выше 3 пг/мг

Table 2

Duration of COPD (years) in patients in subgroups with IL-6 levels below and above 3 pg/mg

Группа	Длительность ХОБЛ, лет		p-value
	IL-6 < 3 пг/мл	IL-6 ≥ 3 пг/мл	
ХОБЛ	4,5 (2,0 – 12,3), n = 28	4,5 (2,3 – 8,8), n = 12	0,738
ХОБЛ + СД2	9,0 (4,0 – 14,0), n = 23	2,5 (1,0 – 8,5), n = 10	0,028
p-value	0,134	0,337	

Таблица 3

Сывороточные уровни IL-6 в зависимости от типа глюкокортикостероидной терапии

Table 3

Serum IL-6 levels depending on the type of glucocorticosteroid therapy

Группа	Уровень IL-6, пг/мл	p-value
ХОБЛ, не получающие ГКС, n = 12 (1)	0,01 (0,01 – 10,87)	$p_{1-2-3} = 0,999$ $p_{4-5-6} = 0,829$ $p_{1-4} = 0,352$ $p_{2-5} = 0,601$ $p_{3-6} = 0,774$
ХОБЛ, получающие иГКС, n = 5 (2)	0,01 (0,01 – 15,15)	
ХОБЛ, получающие сГКС, n = 23 (3)	0,01 (0,01 – 8,81)	
ХОБЛ + СД2, не получающие ГКС, n = 12 (4)	0,01 (0,01 – 4,16)	
ХОБЛ + СД2, получающие иГКС, n = 5 (5)	0,38 (0,01 – 4,08)	
ХОБЛ + СД2, получающие сГКС, n = 10 (6)	0,01 (0,01 – 2,79)	

небулайзерной терапии (табл. 4), применения антибиотиков (табл. 5).

Значимых различий между группами в зависимости от вида применяемой глюкокортикостероидной терапии не было выявлено. При этом в группе пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 отмечалась значимая положительная корреляционная связь между уровнем IL-6 и полученной дозой дексаметазона ($r = 0,802$, $p = 0,030$).

При анализе уровней IL-6 в зависимости от применения ингаляционных глюкокортикостероидов в небулайзерной терапии, проводимой как отдельно, так и в сочетании с системными глюкокортикостероидами, нами были выявлены различия в подгруппах (табл. 4). Пациент, получавший беклометазон, не включен в анализ.

Как видно из данных табл. 4, более высокие значения IL-6 отмечаются у больных ХОБЛ, не получавших небулайзерную терапию будесонидом, по сравнению с пациентами, кому данная терапия проводилась. При этом подобных различий в группе с коморбидной патологией не отмечалось.

Для оценки влияния проводимой антибактериальной терапии в анализ были включены пациенты, поступившие на отделение свыше 2 суток на момент забора крови (табл. 5).

В группе больных ХОБЛ были выявлены различия среди подгрупп пациентов, получивших и не получивших антибактериальную терапию. Подобных различий в группе больных с сочетанием ХОБЛ и СД2 не определялось.

На основании ранее полученных нами данных было продемонстрировано преобладание бронхи-

тического фенотипа ХОБЛ у пациентов с сопутствующим СД2 по сравнению с пациентами без диабета [15].

В нашем исследовании в группе пациентов с ХОБЛ в сочетании с СД2 наличие парасептальной эмфиземы было ассоциировано ($p = 0,05$) с более низкими уровнями IL-6. Медиана IL-6 у пациентов с наличием парасептальной эмфиземы составляла 0,01 (0,01 – 0,48) пг/мл, без парасептальной эмфиземы – 2,77 (0,01 – 8,52) пг/мл. У пациентов в группе ХОБЛ не было выявлено подобной закономерности.

При анализе локализации эмфизематозной перестройки у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 достоверно более высокие уровни IL-6 определялись у пациентов с преимущественно верхней локализацией эмфиземы легких. При этом у пациентов с ХОБЛ отмечалась подобная тенденция к повышению уровней IL-6 при преимущественной локализации эмфиземы в верхних долях. Полученные результаты отражены в табл. 6.

С учетом полученных результатов нами был внедрен алгоритм проведения лучевых методов обследования (рисунок) у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2. Так, пациентам с сочетанием ХОБЛ и СД2 при повышении сывороточного уровня IL-6 рекомендовано проведение компьютерной томографии органов грудной полости. Далее при отсутствии эмфизематозных изменений или минимально выраженной эмфизематозной перестройке легочной ткани дополнить план обследования проведением однофотонной эмиссионной компьютерной томографии легких.

Таблица 4

Сывороточные уровни IL-6 у пациентов в зависимости от небулайзерной терапии

Table 4

Serum levels of IL-6 in patients depending on nebuliser therapy

Терапия	Уровень IL-6, пг/мл	
	ХОБЛ	ХОБЛ + СД2
Без терапии иГКС	4,14 (0,01 – 14,25), n = 12	0,01 (0,01 – 4,83), n = 18
Будесонид через небулайзер	0,01 (0,01 – 2,50), n = 34	0,01 (0,01 – 1,73), n = 18
p-value	0,046	0,673

Таблица 5

Сывороточные уровни IL-6 в зависимости от антибактериальной терапии

Table 5

Serum levels of IL-6 depending on antibacterial therapy

Терапия	Уровень IL-6, пг/мл	
	ХОБЛ	ХОБЛ + СД2
Отсутствие антибиотиков	8,05 (3,75 – 21,79), n = 4	2,02 (0,01 – 7,81), n = 6
Проведение антибактериальной терапии	0,01 (0,01 – 0,01), n = 12	2,62 (0,01 – 11,44), n = 7
p-value	0,004	1,000

Таблица 6

Сывороточные уровни IL-6 (пг/мл) при разной локализации эмфизематозной перестройки

Table 6

Serum levels of IL-6 (pg/ml) with different localization of emphysema

Показатель	ХОБЛ	ХОБЛ + СД2
Не верхняя локализация	0,01 (0,01 – 0,84), n = 41	0,01 (0,01 – 0,36), n = 20
Верхняя локализация	4,49 (0,0 – 13,58), n = 10	2,62 (1,43 – 8,13), n = 7
p-value	0,057	0,026

Взаимное влияние ХОБЛ и СД2 происходит на разных уровнях, в частности, изменения цитокинового баланса у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 могут находиться в тесной связи с клиническими проявлениями, а также особенностями ответа на терапию.

Согласно литературным данным, среди пациентов с ХОБЛ определяется повышение концентрации IL-6 в мокроте, бронхоальвеолярном лаваже, выдыхаемом конденсате, а также плазме, особенно в период обострения заболевания [8]. Результаты иммуногистохимического исследования ткани легкого у больных ХОБЛ также демонстрируют повышение количества иммунореактивных клеток, продуцирующих IL-6 [16]. Участие IL-6 в системном воспалении при ХОБЛ отражено в публикациях [17, 8].

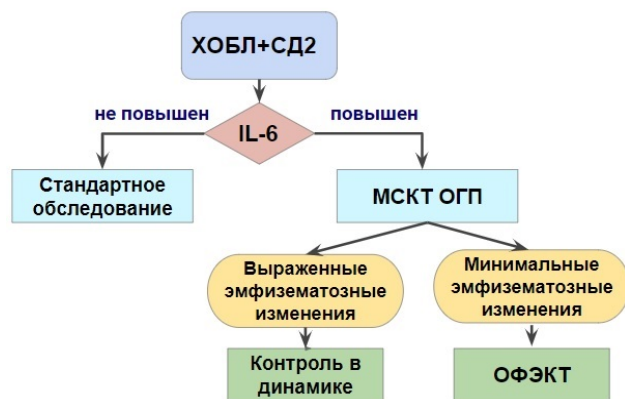
В свою очередь, имеются также данные литературы о повышении уровня IL-6 у пациентов с СД2 [18]. Однако G. Asadikaram et al. (2019) выявили снижение уровней IL-6 в сыворотке крови у нелеченных пациентов с сахарным диабетом по сравнению с группой контроля, а также в группе с сочетанием сахарного диабета и артериальной гипертензии по сравнению с группой с артериальной гипертензией [19]. A. Williams et al. (2020) в своей

работе не обнаружили различий уровней IL-6 у лиц с ожирением в подгруппах с нормальным и повышенным уровнем HbA1c [20]. Таким образом, данные о цитокиновом спектре при рассматриваемых заболеваниях достаточно противоречивы. В нашем исследовании наиболее высокие уровни IL-6 отмечались у пациентов с СД2.

В данной работе были выявлены закономерности в группе с сочетанием ХОБЛ и СД2, представляющие интерес. В частности, наличие значимой отрицательной корреляционной связи между длительностью ХОБЛ и уровнем IL-6, вероятно, свидетельствует в пользу снижения активности воспалительного процесса у пациентов с длительным течением ХОБЛ, что согласуется с литературными данными [17].

Кроме того, в нашем исследовании пациенты с СД2, у которых впоследствии развилась ХОБЛ, характеризовались более высокими уровнями IL-6, чем пациенты с ХОБЛ, у которых в дальнейшем возник СД2, что также, вероятно, связано с небольшой продолжительностью ХОБЛ у пациентов с предшествовавшим СД2.

Выявленная нами значимая прямая корреляция между степенью легочной гипертензии и уровнем



Алгоритм проведения лучевых методов обследования у пациентов с ХОБЛ в сочетании с СД2

An algorithm for radiological methods of examination in patients with COPD in combination with DM2

IL-6 у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 находит подтверждение в литературе. Так, A. Chaouat et al. (2009) обнаружили, что плазменный уровень IL-6 коррелировал со значением давления в легочной артерии при катетеризации правых отделов сердца. Этой же группой исследователей установлена связь более высокого давления в легочной артерии с генотипом GG IL-6 [21].

Таким образом, можно заключить, что у пациентов с ХОБЛ и сочетанием ХОБЛ и СД2 имеет место разный характер цитокинового дисбаланса, и в группе ХОБЛ характер воспаления, в частности, определяемого IL-6, которое может быть скорректировано антибактериальной терапией и ингаляционными глюкокортикостероидами.

Уровень IL-6 у пациентов в группе с сочетанием ХОБЛ и СД2 был выше у пациентов без признаков парасептальной эмфиземы, что может являться отражением малой продолжительности ХОБЛ, поскольку ранее нами было показано, что у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 при недавно возникшей ХОБЛ были повышены уровни IL-6. Интерес представляют данные о более высоких уровнях IL-6 при преимущественно верхней локализации изменений. В целом, верхнедолевая локализация эмфиземы характерна для ХОБЛ. Однако развитие диффузной эмфиземы легких в нашем исследовании не было связано с уровнем IL-6. В литературе рассматривается гипотеза о роли IL-6 в развитии эмфиземы легких [22], однако этот вопрос требует дальнейшей разработки.

Развитие микро- и макроангиопатии при СД2 является частым осложнением данного заболевания. Таким образом, сочетание ХОБЛ, при которой также имеет место эндотелиальная дисфункция [23, 24], и СД2 создает предпосылки для более выраженных нарушений микроциркуляции у пациентов с коморбидной патологией. Дополнение плана обследования пациентов с коморбидной патологией выполнением однофотонной эмиссионной компьютерной томографии легких, в частности, при выраженном цитокиновом дис-

балансе, представляется целесообразным. Применение компьютерной томографии совместно с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией позволяет наиболее полно оценить значимость обнаруженных рентгенологических признаков, и также выявить изменения микроциркуляции в тот период, когда структурные изменения еще не сформировались, что особенно важно для диагностики у пациентов с коморбидными заболеваниями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как известно, ХОБЛ и СД2 представляют собой коморбидные заболевания, в основе которых имеются общие звенья патогенеза, в частности цитокиновый дисбаланс и системное воспаление. В этой связи изучение молекулярных особенностей патогенеза сочетания ХОБЛ и СД2 представляет не только фундаментальный, но и практический интерес с целью индивидуализации тактики ведения и определения прогноза для больных данной группы.

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. Кобылянский В. И. Роль контринсулярных гормонов в регуляции гомеостаза глюкозы и патогенезе сахарного диабета 2-го типа при ХОБЛ // Проблемы эндокринологии. – 2021 – Т. 67. – С. 93–101. DOI: 10.14341/probl2566.
2. Aldibbiat A. M., Al-Sharefi A. Do benefits outweigh risks for corticosteroid therapy in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in people with diabetes mellitus? // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. – 2020. – Vol. 15. – P. 567–574. DOI: 10.2147/COPD.S236305.
3. Khateeb J., Fuchs E., Khamaisi M. Diabetes and lung disease: a neglected relationship // Rev Diabet Stud. – 2019. – Vol. 15. – P. 1–15. DOI: 10.1900/RDS.2019.15.1.
4. Peng Y., Zhong G. C., Wang L. et al. Chronic obstructive pulmonary disease, lung function and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies // BMC Pulm Med. – 2020. – Vol. 20. – P. e137. DOI: 10.1186/s12890-020-1178-y.
5. Будневский А. В., Полякова Н. В., Овсянников Е. С., Алимханова З. З. Влияние сахарного диабета 2 типа на

течение хронической обструктивной болезни легких // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – Т. 14. – С. 61–64. DOI: 10.14300/mnnc.2019.14050.

6. Виткина Т. И., Сидлецкая К. А. Роль интерлейкин-6 сигналинга в развитии системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. – № 69. – С. 97–106. DOI: 10.12737/article_5b9858ead1b5e3.93619630.

7. Adela R. Role of inflammatory mediators in diabetes and cardiovascular diseases // International Journal of Technology Management. – 2015. – Vol. 1. – P. 62–70.

8. Barnes P. J. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease // Pharmacol Rev. – 2004. – Vol. 56. – P. 515–548. DOI: 10.1124/pr.56.4.2.

9. Luan D., Dadpey B., Zaid J. et al. Adipocyte-secreted IL-6 sensitizes macrophages to IL-4 signaling // Diabetes. – 2023. – Vol. 72. – P. 367–374. DOI: 10.2337/db22-0444.

10. Mekov E. V., Slavova Y. G., Genova M. P. et al. Diabetes mellitus type 2 in hospitalized COPD patients: Impact on quality of life and lung function // Folia Med (Plovdiv). – 2016. – Vol. 58. – P. 36–41. DOI: 10.1515/folmed-2016-0005.

11. Шойхет Я. Н., Титова Е. А., Коновалов В. К. и др. Функциональные и рентгеноморфологические изменения легочной гемодинамики у больных сахарным диабетом // Пульмонология. – 2009. – № 3. – С. 88–92. DOI: 10.18093/0869-0189-2009-3-88-92.

12. Hersh C. P., Make B. J., Lynch D. A. et al. Non-emphysematous chronic obstructive pulmonary disease is associated with diabetes mellitus // BMC Pulm Med. – 2014. – Vol. 14. – P. e164. DOI: 10.1186/1471-2466-14-164.

13. Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й выпуск // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24. – С. 1–148. DOI: 10.14341/DM12802.

14. Российское респираторное общество. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. URL: https://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendacii_hobl.pdf (дата обращения: 27.12.2023).

15. Павлова А. С., Лукина О. В. Лучевые фенотипы хронической обструктивной болезни легких у пациентов с сахарным диабетом второго типа // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2023. – Т. 38. – № 3. – С. 95–102. DOI: 10.29001/2073-8552-2022-608.

16. Vitenberga Z., Pilmane M., Babjoniševa A. The evaluation of inflammatory, anti-inflammatory and regulatory factors contributing to the pathogenesis of COPD in airways // Pathol Res Pract. – 2019. – Vol. 215. – P. 97–105. DOI: 10.1016/j.prp.2018.10.029.

17. Рязанов А. С., Киреев С. А., Еременко Н. Н. Особенности клинического течения ХОБЛ при метаболическом синдроме: роль системного воспаления // Ожирение и метаболизм. – 2010. – Т. 7. – С. 49–51. DOI: 10.14341/2071-8713-5209.

18. Spranger J., Kroke A., Möhlig M. et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study // Diabetes. – 2003. – Vol. 52. – P. 812–817. DOI: 10.2337/diabetes.52.3.812.

19. Asadikaram G., Ram M., Izadi A. et al. The study of the serum level of IL-4, TGF- β , IFN- γ , and IL-6 in overweight patients with and without diabetes mellitus and hypertension // J Cell Biochem. – 2019. – Vol. 120. – P. 4147–4157. DOI: 10.1002/jcb.27700.

20. Williams A., Greene N., Kimbro K. Increased circulating cytokine levels in African American women with obesity and elevated HbA1c // Cytokine. – 2020. – Vol. 128. – P. e154989. DOI: 10.1016/j.cyto.2020.154989.

21. Chaouat A., Savale L., Chouaid C. et al. Role for interleukin-6 in COPD-related pulmonary hypertension // Chest. – 2009. – Vol. 136. – P. 678–687. DOI: 10.1378/chest.08-2420.

22. Chen Y., Kumar R. K., Thomas P. S., Herbert C. Th1/17-biased inflammatory environment associated with copd alters the response of airway epithelial cells to viral and bacterial stimuli // Mediators Inflamm. – 2019. – Vol. 2019. – P. e7281462. DOI: 10.1155/2019/7281462.

23. Lesser B. A., Leeper K. V. Jr., Stein P. D. et al. The diagnosis of acute pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Chest. – 1992. – Vol. 102. – P. 17–22. DOI: 10.1378/chest.102.1.17.

24. Жила О. В., Шапорова Н. Л., Меништина М. А. и др. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе хронической обструктивной болезни легких на фоне курения и отказа от него // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2012. – Т. 11. – С. 15–20. DOI: 10.24884/1682-6655-2012-11-1-15-20.

REFERENCES

1. Kobylansky V. I. The role of counterinsular hormones in the regulation of glucose homeostasis and the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus in COPD // Problems of Endocrinology. 2021;67:93–101. (In Russ.). DOI: 10.14341/probl12566.

2. Aldibbiat A. M., Al-Sharefi A. Do benefits outweigh risks for corticosteroid therapy in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in people with diabetes mellitus? // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2020;15:567–574. DOI: 10.2147/COPD.S236305.

3. Khateeb J., Fuchs E., Khamaisi M. Diabetes and lung disease: a neglected relationship // Rev Diabet Stud. 2019; 15:1–15. DOI: 10.1900/RDS.2019.15.1.

4. Peng Y., Zhong G. C., Wang L. et al. Chronic obstructive pulmonary disease, lung function and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies // BMC Pulm Med. 2020;20:e137. DOI: 10.1186/s12890-020-1178-y.

5. Budnevsky A. V., Polyakova N. V., Ovsyannikov E. S., Alimchanova Z. Z. The effect of type 2 diabetes mellitus on the course of chronic obstructive pulmonary disease // Medical News of North Caucasus. 2019;14:61–64. (In Russ.). DOI: 10.14300/mnnc.2019.14050.

6. Vitkina T. I., Sidletskaia K. A. The role of Interleukin-6 signaling in development of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease // Bulletin of physiology and pathology of respiration. 2018;(69):97–106. (In Russ.). DOI: 10.12737/article_5b9858ead1b5e3.93619630.

7. Adela R. Role of inflammatory mediators in diabetes and cardiovascular diseases // International Journal of Technology Management. 2015;1:62–70.

8. Barnes P. J. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease // Pharmacol Rev. 2004;56:515–548. DOI: 10.1124/pr.56.4.2.

9. Luan D., Dadpey B., Zaid J. et al. Adipocyte-secreted IL-6 sensitizes macrophages to IL-4 signaling // Diabetes. 2023;72:367–374. DOI: 10.2337/db22-0444.

10. Mekov E. V., Slavova Y. G., Genova M. P. et al. Diabetes mellitus type 2 in hospitalized COPD patients: Impact on quality of life and lung function // Folia Med (Plovdiv). 2016;58:36–41. DOI: 10.1515/folmed-2016-0005.

11. Shoykhet Y. N., Titova E. A., Konovalov V. K. et al. Functional and roentgenomorphologic changes of the pulmonary hemodynamics in patients with diabetes mellitus // Pulmonologiya. 2009;(3):88–92. (In Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2009-3-88-92.

12. Hersh C. P., Make B. J., Lynch D. A. et al. Non-emphysematous chronic obstructive pulmonary disease

is associated with diabetes mellitus // *BMC Pulm Med*. 2014;14:e164. DOI: 10.1186/1471-2466-14-164.

13. Dedov I. I., Shestakova M. V., Mayorov A. Yu. et al. Standards of specialized diabetes care. 10th edition. // *Diabetes mellitus*. 2021;24:1–148. (In Russ.). DOI: 10.14341/DM12802

14. Russian Respiratory Society. Guidelines. Chronic obstructive pulmonary disease. URL: https://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf (accessed: 27.12.2023) (In Russ.).

15. Pavlova A. S., Lukina O. V. Radiation phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease in patients with type 2 diabetes mellitus // *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(3):95–102. (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2022-608.

16. Vitenberga Z., Pilmane M., Babjoniševa A. The evaluation of inflammatory, anti-inflammatory and regulatory factors contributing to the pathogenesis of COPD in airways // *Pathol Res Pract*. 2019;215:97–105. DOI: 10.1016/j.prp.2018.10.029.

17. Ryazanov A. S., Kireev S. A., Eremenko N. N. Osobennosti klinicheskogo techeniya KhOBL pri metabolicheskom sindrome: rol' sistemnogo vospaleniya // *Obesity and metabolism*. 2010;7:49–51. (In Russ.). DOI: 10.14341/2071-8713-5209.

18. Spranger J., Kroke A., Möhlig M. et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective

Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study // *Diabetes*. 2003;52:812–817. DOI: 10.2337/diabetes.52.3.812.

19. Asadikaram G., Ram M., Izadi A. et al. The study of the serum level of IL-4, TGF- β , IFN- γ , and IL-6 in overweight patients with and without diabetes mellitus and hypertension // *J Cell Biochem*. 2019;120:4147–4157. DOI: 10.1002/jcb.27700.

20. Williams A., Greene N., Kimbro K. Increased circulating cytokine levels in African American women with obesity and elevated HbA1c // *Cytokine*. 2020;128:e154989. DOI: 10.1016/j.cyt.2020.154989.

21. Chaouat A., Savale L., Chouaid C. et al. Role for interleukin-6 in COPD-related pulmonary hypertension // *Chest*. 2009;136:678–687. DOI: 10.1378/chest.08-2420.

22. Chen Y., Kumar R. K., Thomas P. S., Herbert C. Th1/17-biased inflammatory environment associated with copd alters the response of airway epithelial cells to viral and bacterial stimuli // *Mediators Inflamm*. 2019;2019:e7281462. DOI: 10.1155/2019/7281462.

23. Lesser B. A., Leeper K. V. Jr., Stein P. D. et al. The diagnosis of acute pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Chest*. 1992;102:17–22. DOI: 10.1378/chest.102.1.17.

24. Zhila O. V., Shaporova N. L., Menshutina M. A. et al. The endothelial dysfunction in smoker and ex-smoker patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Regional blood circulation and microcirculation*. 2012;11:15–20. DOI: 10.24884/1682-6655-2012-11-1-15-20 (In Russ.).

Информация об авторах

Сорокина Лада Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. М. В. Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-6193-2774; **Лукина Ольга Васильевна**, доктор медицинских наук, доцент кафедры рентгенологии и радиационной медицины, руководитель научно-клинического центра лучевой диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID 0000-0002-0882-2936; **Павлова Анастасия Сергеевна**, ассистент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. М. В. Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7934-0718; **Минеев Валерий Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. М. В. Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-0352-8137; **Трофимов Василий Иванович**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. М. В. Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6430-6960.

Information about authors

Sorokina Lada N., Dr. of Sci. (Med), Professor 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: 0000-0001-6193-2774; **Lukina Olga V.**, Dr. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Radiology and Radiation Medicine with Radiological and Radiological Departments, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-0882-2936; **Pavlova Anastasiia S.**, 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: 0000-0001-7934-0718; **Mineev Valery N.**, Dr. of Sci. (Med), Professor 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: 0000-0003-0352-8137; **Trofimov Vasily I.**, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head 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: 0000-0002-6430-6960.



© Коллектив авторов, 2024
УДК 547.874.1 1,3,5 : 615.277.3
<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-1-55-61>

А. В. Протас^{1,2}, О. В. Миколайчук^{1,2*}, Е. А. Попова^{1,2}, К. В. Тимошук¹,
Д. Н. Майстренко², О. Е. Молчанов², В. В. Шаройко¹⁻³, К. Н. Семенов¹⁻³

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

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Россия

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

ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 1,3,5-ТРИАЗИНА КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АГЕНТЫ: СИНТЕЗ И ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ *IN VITRO*

Поступила в редакцию 16.04.2024 г.; принята к печати 24.06.2024 г.

Резюме

Введение. Перспективным направлением применения 1,3,5-триазинов в медицинской химии является разработка высокоэффективных противоопухолевых агентов. Значительным цитотоксическим действием обладают 2,4,6-замещенные производные 1,3,5-триазина, содержащие в качестве заместителей азиридиновые циклы. Данные соединения взаимодействуют с молекулами ДНК опухолевых клеток и являются алкилирующими агентами.

Цель — осуществить синтез, а также исследовать цитотоксическую активность *in vitro* новых азиридин-содержащих производных 1,3,5-триазина в отношении опухолевых клеточных линий аденокарциномы легкого человека A549 и гепатокарциномы человека Huh7 и оценить влияние длины углеводородного радикала в диоксановом цикле на цитотоксический эффект полученных соединений.

Методы и материалы. Синтез целевых соединений проводился с использованием 2,4,6-трихлоро-1,3,5-триазина (цианурхлорида) в качестве исходного реагента. Состав и строение полученных соединений были доказаны методами элементного CHN-анализа и ЯМР спектроскопии ¹H, ¹³C{¹H}. Цитотоксичность соединений была изучена с применением колориметрического метода МТТ-теста.

Результаты. Синтезированы и охарактеризованы новые производные 1,3,5-триазина: (5-((4-(азиридин-1-ил)-6-хлоро-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-2-этил-2-метил-1,3-диоксан-5-ил)метанол и (5-((4-(азиридин-1-ил)-6-хлоро-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-2-изобутил-2-метил-1,3-диоксан-5-ил)метанол. Методом МТТ-теста изучено цитотоксическое действие в отношении опухолевых клеточных линий аденокарциномы легкого человека A549 и гепатокарциномы человека Huh7. Показано, что увеличение длины углеводородных радикалов в диоксановом цикле в положении С2 приводит к снижению цитотоксического действия.

Вывод. Синтезированные (5-((4-(азиридин-1-ил)-6-хлоро-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-2-этил-2-метил-1,3-диоксан-5-ил)метанол и (5-((4-(азиридин-1-ил)-6-хлоро-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-2-изобутил-2-метил-1,3-диоксан-5-ил)метанол вызывают дозозависимое снижение выживаемости клеток опухолевых линий A549 и Huh7.

Ключевые слова: 1,3,5-триазин, азиридин, диоксан, цитотоксичность, МТТ-тест

Для цитирования: Протас А. В., Миколайчук О. В., Попова Е. А., Тимошук К. В., Майстренко Д. Н., Молчанов О. Е., Шаройко В. В., Семенов К. Н. Функционализированные производные 1,3,5-триазина как перспективные противоопухолевые агенты: синтез и цитотоксическая активность *in vitro*. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2024; 31(1):55–61. DOI: 10.24884/1607-4181-2024-31-1-55-61.

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

Aleksandra V. Protas^{1,2}, Olga V. Mikolaichuk^{1,2*}, Elena A. Popova^{1,2}, Kirill V. Timoshchuk^{1,2}, Dmitrii N. Maistrenko², Oleg E. Molchanov², Vladimir V. Sharoyko¹⁻³, Konstantin N. Semenov¹⁻³

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

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

³ St Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

FUNCTIONALIZED 1,3,5-TRIAZINE-DERIVATIVES AS PROMISING ANTICANCER AGENTS: SYNTHESIS AND CYTOTOXIC ACTIVITY *IN VITRO*

Received 16.04.2024; accepted 24.06.2024

Summary

Introduction. A promising area of application of 1,3,5-triazines in medical chemistry is the development of highly effective anticancer agents. It is noteworthy that a significant cytotoxic effect may occur with 2,4,6-substituted 1,3,5-triazine derivatives containing aziridine rings as substituents. These compounds interact with DNA molecules of tumor cells and they are alkylating agents.

The **objective** was to synthesize and investigate the cytotoxic activity *in vitro* of new aziridine – containing 1,3,5-triazine derivatives against tumor cell lines of human lung adenocarcinoma A549 and human hepatocarcinoma Huh7 and to evaluate the effect of the length of the hydrocarbon radical in the dioxane cycle on the cytotoxic effect of the obtained compounds.

Methods and materials. The synthesis of the 1,3,5-triazine derivatives was carried out using 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine (cyanuric chloride) as the starting reagent. The composition and structure of the obtained compounds were proven by elemental CHN analysis and ¹H, ¹³C{¹H} NMR spectroscopy. The cytotoxicity was studied using the MTT colorimetric assay.

Results. Novel 1,3,5-triazine derivatives were synthesized and fully characterized: (5-((4-(aziridin-1-yl)-6-chloro-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-2-ethyl-2-methyl-1,3-dioxan-5-yl)methanol and (5-((4-(aziridin-1-yl)-6-chloro-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-2-isobutyl-2-methyl-1,3-dioxan-5-yl)methanol. Also, cytotoxic effect against tumor cell lines of human lung adenocarcinoma (A549) and human hepatocarcinoma (Huh7) was studied using the MTT assay. It has been shown that an increase in the length of hydrocarbon radicals in the dioxane ring at position C2 leads to a decrease in cytotoxic effect.

Conclusion. The synthesized (5-((4-(aziridin-1-yl)-6-chloro-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-2-ethyl-2-methyl-1,3-dioxane-5-yl)methanol and (5-((4-(aziridin-1-yl)-6-chloro-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-2-isobutyl-2-methyl-1,3-dioxan-5-yl)methanol cause a dose-dependent decrease against the survival of tumor cell lines A549 and Huh7.

Keywords: 1,3,5-triazine, aziridine, dioxane, cytotoxicity, MTT assay

For citation: Protas A. V., Mikolaichuk O. V., Popova E. A., Timoshchuk K. V., Maistrenko D. N., Molchanov O. E., Sharoyko V. V., Semenov K. N. Functionalized 1,3,5-triazine-derivatives as promising anticancer agents: synthesis and cytotoxic activity *in vitro*. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2024;31(1):55–61. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2024-31-1-55-61.

* **Corresponding author:** Olga V. Mikolaichuk, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: olgamedchem@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Азотсодержащие гетероциклы являются ключевыми структурными компонентами многих современных лекарственных средств различного терапевтического действия [1–4]. Одним из перспективных направлений применения гетероциклов в медицинской химии, в том числе 1,3,5-триазинов, является получение высокоэффективных цитостатиков [5–8]. Значительный противоопухолевый эффект отмечен у некоторых 2,4,6-замещенных производных 1,3,5-триазина (рис. 1), которые оказывают влияние на различные биологические мишени опухолевых клеток (ДНК, ферменты и др.) и, соответственно, могут действовать по различным механизмам [5]. Например, 1,3,5-триазины AMG 511, ZSTK 474, PKI-587 являются ингибиторами PI3K пан-класса I. Эффективными алкилирующими агентами, для которых основной мишенью является молекула ДНК, являются 1,3,5-триазины, содержащие в качестве заместителей азиридиновые циклы (например, третамин (2,4,6-три(азиридин-1-ил)-1,3,5-триазин) (рис. 1)) [9]. В России был синтезирован [5-[[4,6-бис(азиридин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил]-амино]-2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил]метанол с высокой противоопухоле-

вой активностью (рис. 1) [10]. Показано, что данное соединение обладает выраженным контактным противоопухолевым действием, при этом его местное и системное токсическое действие значительно меньше, чем у препаратов на основе координационных соединений платины [10]. При местном применении (внутрибрюшинном и внутриплевральном) [5-[[4,6-бис(азиридин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил]-амино]-2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил]-метанол не оказывает склерозирующего действия, тогда как введение цисплатина приводит к осложнениям в виде спаечного процесса. К преимуществам данного соединения также относят его амфифильность, которая позволяет вводить препарат в масляных и в водных растворах [10].

В работе [11] мы использовали [5-[[4,6-бис(азиридин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил]-амино]-2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил]метанол в качестве исходного реагента для получения [5-(4,6-ди(азиридин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино]-2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил]метил-2-(5-фенил-2Н-тетразол-2-ил)ацетата (рис. 1). Показано, что введение 5-фенилтетразол-2-илацетильного фрагмента привело к увеличению противо-

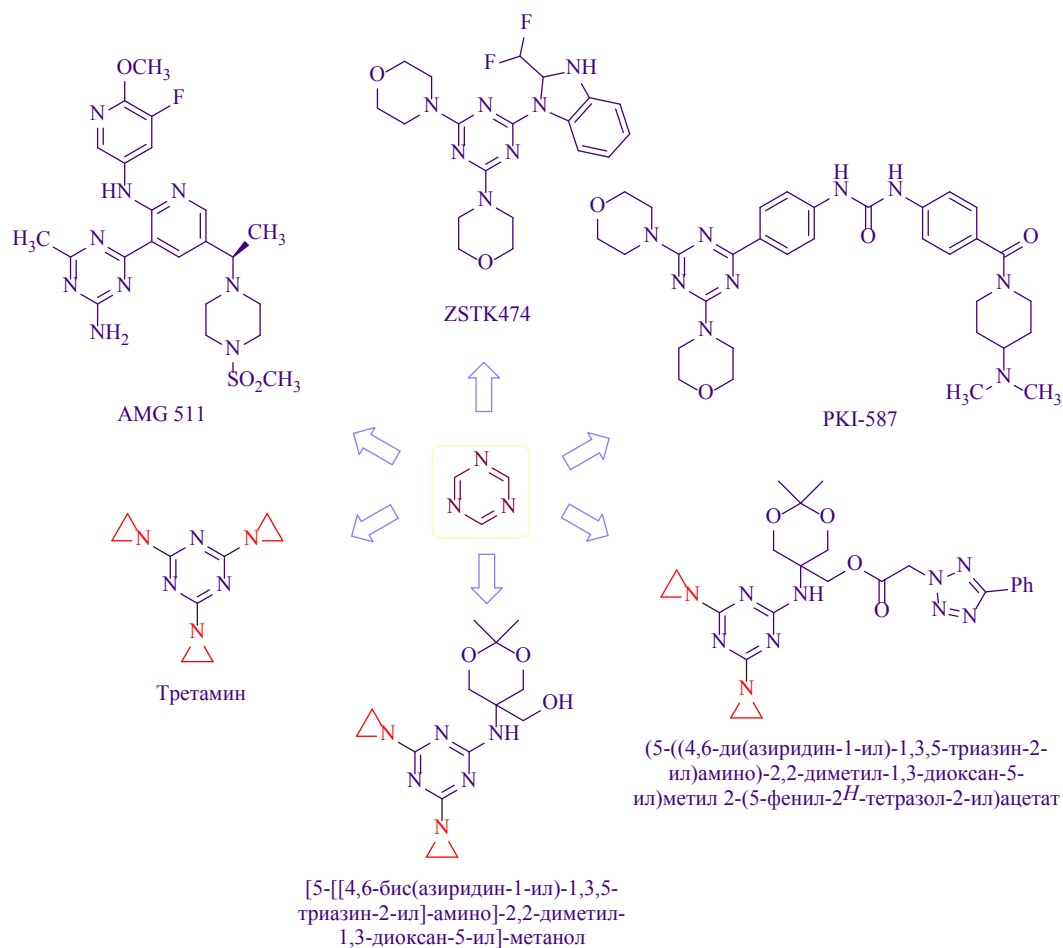


Рис. 1. 1,3,5-Триазины с противоопухолевой активностью

Fig. 1. 1,3,5-Triazines and their anticancer activity

опухолевой активности в отношении опухолевой клеточной линии SK-HEP-1 [11].

Продолжая изучение цитотоксической активности производных 1,3,5-триазина, целью данной работы мы определили синтез (5-((4-(азиридин-1-ил)-6-хлоро-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-2-этил-2-метил-1,3-диоксан-5-ил)метанола и (5-((4-(азиридин-1-ил)-6-хлоро-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-2-изобутил-2-метил-1,3-диоксан-5-ил)метанола и изучение цитотоксического действия в отношении опухолевых клеточных линий аденокарциномы легкого человека A549 и гепатокарциномы человека Huh7 и оценку влияния длины углеводородного радикала в диоксановом цикле.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

^1H и $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР спектры были записаны на Bruker Avance III 400 (400.13 МГц для ^1H ядер и 100.61 МГц для ^{13}C ядер) в CDCl_3 при 298.15 К. Элементный анализ (C, H, N) выполнен на анализаторе CHNSO Euro EA 3028 HT.

Методика синтеза соединений 2 и 3. К раствору 2 г (10.8 ммоль) цианурхлорида 1 в 20 мл бутан-2-она (для соединения 2) или 20 мл 3-метилпентан-2-она (для соединения 3) при перемешивании добавили 1.5 г (12.4 ммоль) 2-амино-2-гидроксиметилпропан-1,3-

диола. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 2 часа (контроль хода реакции по ТСХ). Далее к реакционной смеси добавили 0.4 г (4.65 ммоль) *para*-толуолсульфокислоты и 3.1 г (21.6 ммоль) Na_2SO_4 . Реакционную массу выдерживали при кипячении в течение 6 часов. По окончании времени выдержки охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и упаривали при пониженном давлении полученный на первой стадии осадок. Продукт растворяли в хлороформе (100 мл) и добавляли водный раствор азиридина, который синтезировали по описанной ранее методике [12], нагревая 2-бромэтанамин гидрохлорид при 50 °С в водном растворе NaOH и Na_2CO_3 . Полученную гетерофазную систему выдерживали при 35 °С и интенсивном перемешивании в течение 12 часов. Отделяли органический слой и сушили его над безводным CaCl_2 . После фильтрации упаривали при пониженном давлении. Целевой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, используя элюирующую систему хлороформ-метанол (95/5).

(5-((4-(азиридин-1-ил)-6-хлор-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-2-этил-2-метил-1,3-диоксан-5-ил)метанол (2).

Кристаллическое вещество бежевого цвета. Выход: 1.5 г (42 %) т. пл. 208 – 210 °С. ^1H ЯМР (400 МГц,

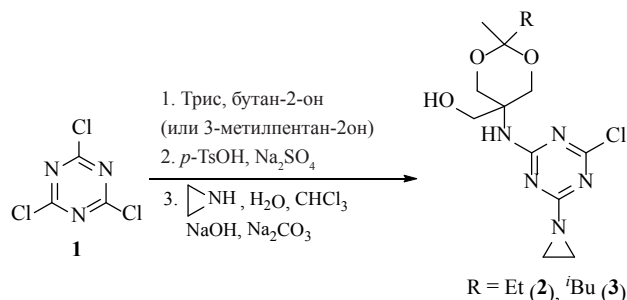


Рис. 2. Схема синтеза соединений **2**, **3**
Fig. 2. Synthesis route of compounds **2**, **3**

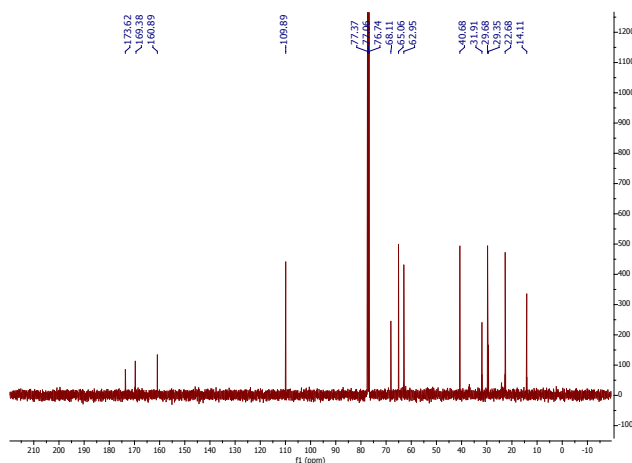


Рис. 3. ^{13}C ЯМР спектр (5-((4-(азиридин-1-ил)-6-хлор-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-2-изобутил-2-метил-1,3-диоксан-5-ил)метанола (**3**)

Fig. 3. ^{13}C NMR spectrum (5-((4-(aziridin-1-yl)-6-chloro-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-2-isobutyl-2-methyl-1,3-dioxane-5-yl)methanol (**3**)

CDCl_3) δ , м. д.: 6,30 (с, 1H, NH), 4,46 (дд, $J=8,7, 7,3$ Гц, 2H, CH_2), 3,70 – 3,61 (м, 2H, CH_2), 3,14 (д, $J=5,5$ Гц, 2H, CH_2), 1,45 (д, $J=3,8$, 2H, CH_2), 1,26 (с, 3H, CH_3), 0,96 (д, $J=2,4$ Гц, 3H, CH_3), 0,88 (дд, $J=8,9, 4,7$ Гц, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ , м. д.: 170,1 ($\text{C}_{\text{триазин}}$), 161,0 ($\text{C}_{\text{триазин}}$), 160,9 ($\text{C}_{\text{триазин}}$), 111,7 (C), 68,1 (CH_2), 64,8 (CH_2), 62,9 (CH_2), 40,7 (CH_2), 29,7 (CH_2), 21,8 (CH_3), 15,3 (CH_3). Элементный анализ, вычислено, %: С 47,35; Н 6,11; N 21,24. Найдено, %: С, 48,18; Н, 5,89; N, 21,59. $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_3$.

(5-((4-(азиридин-1-ил)-6-хлор-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-2-изобутил-2-метил-1,3-диоксан-5-ил)метанол (3**).**

Кристаллическое вещество белого цвета. Выход: 1,39 г (36 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м. д.: 6,69 (с, 1H, NH), 5,01 – 4,89 (м, 2H, CH_2), 3,55 – 3,47 (м, 2H, CH_2), 3,21 (т, $J=5,5$ Гц, 2,8 Гц, 2H, CH_2), 1,39 (д, $J=4,1$, 2H, CH_2), 1,28 (с, 3H, CH_3), 0,99 (с, 3H, CH_3), 0,89 (д, $J=4,9$ Гц, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ , м. д.: 173,6 ($\text{C}_{\text{триазин}}$), 169,4 ($\text{C}_{\text{триазин}}$), 160,9 ($\text{C}_{\text{триазин}}$), 109,9 (C), 77,4 (CH_2), 77,1 (CH_2), 76,7 (CH_2), 68,1 (CH_2), 65,1 (CH_2), 63,0 (CH_2), 40,8 (CH_2), 31,9 (CH_2), 29,7 (CH_2), 29,4 (CH_2), 22,7 (CH_3), 14,1 (CH_3). Элементный анализ, вычислено, %: С, 50,35; Н, 6,76; N, 19,57. $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_3$. Найдено, %: С, 50,73; Н, 6,53; N, 21,12.

Методика исследования цитотоксичности.

МТТ-анализ (колориметрический тест с 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолий бромидом) проводили на опухолевых клеточных линиях A549 (аденокарцинома легкого человека) и Huh-7 (гепатокарциномы человека) согласно методике [13]. Клетки в концентрации $5 \cdot 10^3$ на лунку помещали в 96-луночный планшет и инкубировали в течение 12 часов в среде DMEM с добавлением 10 % термически инактивированной фетальной бычьей сыворотки, 1 % *L*-глутамина, 50 Ед·мл $^{-1}$ пенициллина и 50 мкг·мл $^{-1}$ стрептомицина. После культивирования в лунки добавляли свежую среду DMEM, содержащую различные концентрации соединений **2**, **3**, и планшет затем инкубировали при 37 °С в увлажненной атмосфере CO_2 -инкубатора в присутствии 20 % O_2 , 5 % CO_2 . Через 48 часов в лунки добавляли 0,1 мл DMEM и 0,02 мл МТТ-реактанта (5 мг/мл) и продолжали инкубировать в течение 1 часа, после чего удаляли супернатант. Образовавшиеся при восстановлении МТТ жизнеспособными клетками кристаллы формазана растворяли в 0,1 мл ДМСО и измеряли оптическую плотность на планшетном фотометре ALLSHENG AMR-100T при $\lambda = 540$ нм, вычитая фоновую оптическую плотность при $\lambda = 690$ нм. Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica 8.0 (StatSoft). Нормальность распределения проверялась тестом Шапиро – Уилка. Данные выражены в виде средних значений $\pm$ стандартная ошибка среднего. Статистические различия между 5-ю проводимыми измерениями были проверены с использованием критерия Стьюдента для независимых выборок или с использованием дисперсионного анализа с последующим применением post-hoc критерия Тьюки. Статистически значимым считалось различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез, структура и распределение электронной плотности в азиридин-содержащих производных 1,3,5-триазина. На первой стадии проводили реакцию 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазина (цианурхлорида) **1** с 2-амино-2-гидроксиметилпропан-1,3-диолами (рис. 1), используя бутан-2-он или 3-метилпентан-2-он в качестве реагента и растворителя (рис. 2). Для формирования диоксанового цикла в результате кетализации образующегося в ходе реакции 2-((4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-2-((гидроксиметил)пропан-1,3-диола добавляли к реакционной смеси *пара*-толуолсульфокислоту и сульфат натрия, как водоотнимающий агент, и кипятили в течение 6 часов. Для получения целевых продуктов **2** и **3** использовали водный раствор азиридина, который предварительно был получен нагреванием 2-бромэтанамина гидробромида при 50 °С в водном растворе NaOH и Na_2CO_3 .

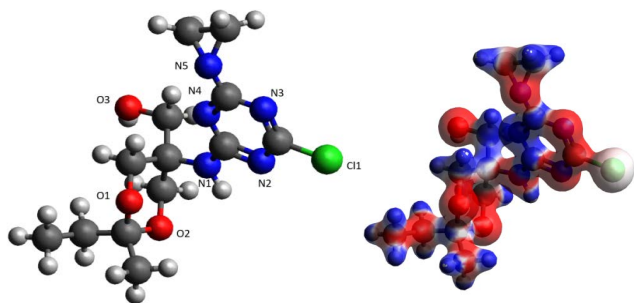


Рис. 4. Молекула соединения 2 с визуализированным распределением электронной плотности, где красный цвет — область повышенного отрицательного заряда, синий — область положительного заряда

Fig. 4. Molecule of compound 2 with visualized electron density distribution, where red color is the area of increased negative charge, blue color is the area of positive charge

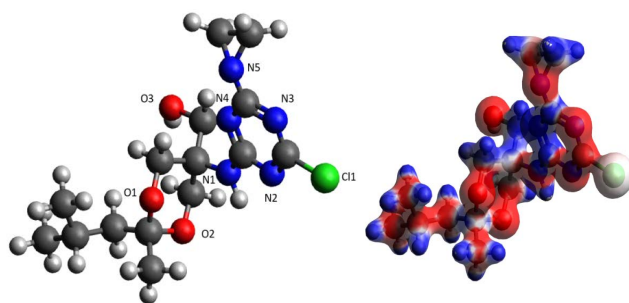


Рис. 5. Молекула соединения 3 с визуализированным распределением электронной плотности, где красный цвет — область повышенного отрицательного заряда, синий — область положительного заряда

Fig. 5. Molecule of compound 3 with visualized electron density distribution, where red color is the area of increased negative charge, blue color is the area of positive charge

Заряды на атомах в молекулах соединений 2, 3 в соответствии с рис. 4, 5

Charges on atoms in molecules of compounds 2, 3 in accordance with fig. 4, 5

Соединение	N1	N2	N3	N4	N5	O1	O2	O3	Cl1
2	−0,655	−0,375	−0,358	−0,396	−0,479	−0,550	−0,549	−0,648	0,067
3	−0,655	−0,376	−0,358	−0,396	−0,481	−0,545	−0,547	−0,648	0,067

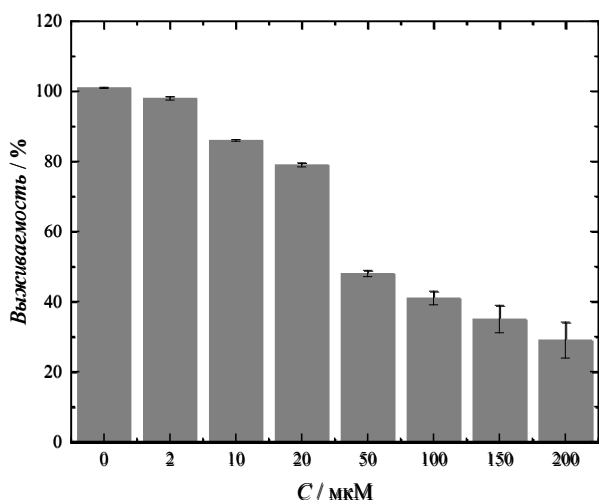


Рис. 6. Влияние соединения 3 на жизнеспособность клеточной линии A549. * — $p < 0,05$ относительно контроля

Fig. 6. The effect of compound 3 on the viability of the cell line A549. * — $p < 0.05$ relative to the control; ** — $p < 0.01$ relative to the control

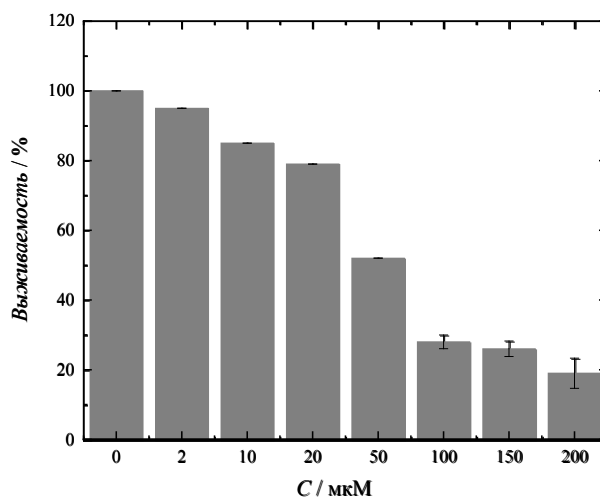


Рис. 7. Влияние соединения 3 на жизнеспособность клеточной линии Huh7. * — $p < 0,05$ относительно контроля

Fig. 7. Effect of compound 3 on the viability of the cell line Huh7. * — $p < 0.05$ relative to the control

Состав и строение полученных соединений были доказаны методами элементного CHN-анализа и ЯМР спектроскопии ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$. Так, в спектрах ^1H ЯМР соединений 2 и 3 сигналы протонов CH_3 -групп наблюдаются в диапазоне 0,88 — 1,28 м. д. Сигналы протонов метиленовых групп азиридиновых циклов расположены при 2,64 — 2,65 м. д. На рис. 3 представлен спектр ^{13}C ЯМР соединения 3. Сигналы атомов углерода CH_3 -групп наблюдаются при 14,1 и 15,3 м.д. Сигналы атомов углерода метиленовых групп азиридиновых циклов расположены при 29,4 — 29,7 м. д. Сигналы

атомов углерода CH - и CH_2 -групп диоксанового цикла наблюдаются при 68,1, 65,1 и 63,0 м. д., а сигнал четвертичного атома углерода C2 проявляется в более слабом поле при 109,9 м. д. Сигналы атомов углерода 1,3,5-триазинового цикла находятся при 161,0, 169,4 и 173,6 м. д.

Для понимания природы распределения электронной плотности в молекулах соединений 2, 3 применялся метод DFT с учетом растворителя (воды), реализованный в программном пакете ORCA. На первом этапе компьютерного моделирования была рассчитана электронная структура молекулы с

помощью метода DFT и произведена оптимизация геометрии. Расчет производился в базисе 6–31g с функционалом B3LYP и учетом поляризации растворителя (воды) с относительной диэлектрической постоянной 78.54. Заряды на атомах оценивались по схеме Малликена. Значения энергий (Ha) для молекулы соединения 2 составляют: HOMO: -6,685, LUMO: -1,123; для молекулы соединения 3: HOMO: -6,673, LUMO: -1,118. Результаты пространственного распределения поверхности зарядовой плотности молекул представлены на рис. 4, 5.

Как видно из расчетов молекул соединений 2, 3, значительный отрицательный заряд концентрируется на атомах азота и кислорода, однако атом хлора имеет нейтральный заряд.

Влияние соединений 2, 3 на выживаемость опухолевых клеточных линий A549 и Huh7. В данной работе методом МТТ теста исследована цитотоксическая активность соединений 2, 3 в отношении аденокарциномы легкого человека A549 и гепатокарциномы человека Huh7. Установлено, что производные 1,3,5-триазины 2, 3 вызывают дозозависимое снижение выживаемости клеток линий A549 и Huh7. Для соединений 2 и 3 величина IC_{50} составила $28,76 \pm 1,28$ и $32,41 \pm 2,74$ мкМ для клеточной линии A549 соответственно; $41,06 \pm 3,30$ и $46,32 \pm 3,48$ для клеточной линии Huh7 соответственно. Для наглядности влияние соединения 3 на жизнеспособность клеточных линий A549 и Huh7 показано на рис. 6, 7.

Для оценки влияния длины углеводородного радикала в положении C2 диоксанового фрагмента были определены значения IC_{50} для описанного ранее [5-[[4,6-бис(азиридин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил]-амино]-2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил]метанола ранее изученные в работе [10]. Значения IC_{50} составили $15,5 \pm 0,9$ мкМ (для клеточной линии A549) и $13,9 \pm 0,9$ мкМ (для клеточной линии Huh7). Таким образом, отчетливо видно, что с увеличением длины и разветвленности углеводородного радикала при переходе от метильной группы к этильной, а затем к изобутильной, наблюдается снижение цитотоксической активности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезированы и охарактеризованы новые азиридин-содержащие производные 1,3,5-триазины. Таким образом, наиболее заметный цитотоксический эффект в отношении опухолевых клеточных линий A549 и Huh7 проявил (5-((4-(азиридин-1-ил)-6-хлоро-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-2-этил-2-метил-1,3-диоксан-5-ил)метанол. Показано, что увеличение длины углеводородных радикалов в диоксановом цикле в положении C2 приводит к снижению цитотоксического действия.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие нормам этики

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

Compliance with ethical principles

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

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства Здравоохранения Российской Федерации (государственное задание по теме «Создание и оценка противоопухолевой активности конъюгатов неанелированных 1,3,5-триазинов-тетразолов с молекулами адресной доставки к мишеням клеток опухоли микроокружения»).

Financing

The work was carried out with the financial support of the Ministry of Health of the Russian Federation (state assignment on the topic «Creation and evaluation of antitumor activity of conjugates of unannulated 1,3,5-triazinyl-tetrazoles with targeted delivery molecules to targets in the tumor cell microenvironment»).

Благодарности

Исследование выполнено с использованием оборудования ресурсных центров СПбГУ: РЦ «Магнитно-резонансные методы исследования», РЦ «Методы анализа состава вещества».

Acknowledgments

The research was performed using the equipment of the magnetic resonance research center and center for chemical analysis and materials research of the Research Park of Saint Petersburg State University.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mermer A., Keles T., Sirin Y. Recent studies of nitrogen containing heterocyclic compounds as novel antiviral agents: A review // *Bioorg. Chem.* – 2021. – Vol. 114, № 5. – P. 105076.
2. Kerru N., Gummidi L., Maddila S. et al. A review on recent advances in nitrogen-containing molecules and their biological applications // *Molecules.* – 2020. – Vol. 25, № 8. – P. 1909.
3. Kabir E., Uzzaman M. A review on biological and medicinal impact of heterocyclic compounds // *Results Chem.* – 2022. – Vol. 4. – P. 100606.
4. Sharma V., Gupta M., Kumar P., Sharma A. A comprehensive review on fused heterocyclic as DNA intercalators: promising anticancer agents // *Curr. Pharm. Des.* – 2021. – Vol. 27, № 1. – P. 15.
5. Cascioferro S., Parrino B., Spanò V. et al. 1,3,5-Triazines: A promising scaffold for anticancer drugs development // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. – Vol. 142. – P. 523.
6. Singla P., Luxami V., Paul K. Triazine as a promising scaffold for its versatile biological behavior // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 102. – P. 39.
7. Lang D. K., Kaur R., Arora R. et al. Nitrogen-containing heterocycles as anticancer agents: an overview // *Anticancer. Agents Med. Chem.* – 2020. – Vol. 20, № 18. – P. 2150.

8. Akhtar J., Khan A. A., Ali Z. et al. Structure-activity relationship (SAR) study and design strategies of nitrogen-containing heterocyclic moieties for their anticancer activities // Eur. J. Med. Chem. – 2017. – Vol. 125. – P. 143.

9. Kumar R., Singh A. D., Singh J. et al. 1,2,3-triazine scaffold as a potent biologically active moiety: a mini review // Rev. Med. Chem. – 2014. – Vol. 14. – P. 72.

10. Mikolaichuk O. V., Sharoyko V. V., Popova E. A. et al. Biocompatibility and bioactivity study of a cytostatic drug belonging to the group of alkylating agents of the triazine derivative class // J. Mol. Liq. – 2021. – Vol. 343. – P. 117630.

11. Mikolaichuk O. V., Sharoyko V. V., Popova E. A. et al. A new tetrazole-containing 2-amino-4,6-di(aziridin-1-yl)-1,3,5-triazine derivative: synthesis, interaction with DNA, and antitumor activity // Russ. Chem. Bull. – 2022. – Vol. 71, № 5. – P. 1050.

12. Schaefer F. C. Homologs of Triethylenemelamine // J. Am. Chem. Soc. – Vol. 77, № 22. – P. 5928.

13. Mikolaichuk O. V., Popova E. A., Protas A. V. et al. A cytostatic drug from the class of triazine derivatives: its properties in aqueous solutions, cytotoxicity, and therapeutic // J. Mol. Liq. – 2022. – Vol. 356. – P. 119043.

REFERENCES

1. Mermer A., Keles T., Sirin Y. Recent studies of nitrogen containing heterocyclic compounds as novel antiviral agents: A review // Bioorg. Chem. 2021;114(5):105076.

2. Kerru N., Gummidu L., Maddila S. et al. A review on recent advances in nitrogen-containing molecules and their biological applications // Molecules. 2020;25(8):1909.

3. Kabir E., Uzzaman M. A review on biological and medicinal impact of heterocyclic compounds // Results Chem. 2022;4(10):100606.

4. Sharma V., Gupta M., Kumar P., Sharma A. A comprehensive review on fused heterocyclic as DNA intercalators: promising anticancer agents // Curr. Pharm. Des. 2021; 27(1):15.

5. Cascioferro S., Parrino B., Spanò V. et al. 1,3,5-Triazines: A promising scaffold for anticancer drugs development // Eur. J. Med. Chem. 2017;142:523.

6. Singla P., Luxami V., Paul K. Triazine as a promising scaffold for its versatile biological behavior // Eur. J. Med. Chem. 2015;102:39.

7. Lang D. K., Kaur R., Arora R. et al. Nitrogen-containing heterocycles as anticancer agents: an overview // Anticancer. Agents Med. Chem. 2020;20(18):2150.

8. Akhtar J., Khan A. A., Ali Z. et al. Structure-activity relationship (SAR) study and design strategies of nitrogen-containing heterocyclic moieties for their anticancer activities // Eur. J. Med. Chem. 2017;125:143.

9. Kumar R., Singh A. D., Singh J. et al. 1,2,3-Triazine scaffold as a potent biologically active moiety: a mini review // Rev. Med. Chem. 2014;14:72.

10. Mikolaichuk O. V., Sharoyko V. V., Popova E. A. et al. Biocompatibility and bioactivity study of a cytostatic drug belonging to the group of alkylating agents of the triazine derivative class // J. Mol. Liq. 2021;343:117630.

11. Mikolaichuk O. V., Sharoyko V. V., Popova E. A. et al. A new tetrazole-containing 2-amino-4,6-di(aziridin-1-yl)-1,3,5-triazine derivative: synthesis, interaction with DNA, and antitumor activity // Russ. Chem. Bull. 2022;71(5):1050.

12. Schaefer F. C., Homologs of Triethylenemelamine // J. Am. Chem. Soc. 1955;77(22):5928.

13. Mikolaichuk O. V., Popova E. A., Protas A. V. et al. A cytostatic drug from the class of triazine derivatives: its properties in aqueous solutions, cytotoxicity, and therapeutic // J. Mol. Liq. 2022;356:119043.

Информация об авторах

Протас Александра Владимировна, кандидат химических наук, доцент кафедры общей и биоорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-1920-9360; **Миколайчук Ольга Владиславовна**, кандидат химических наук, ассистент кафедры общей и биоорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-0463-7725; **Попова Елена Александровна**, доктор химических наук, профессор кафедры общей и биоорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-3328-6354; **Тимошук Кирилл Владимирович**, специалист по умр кафедры общей и биоорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Майстренко Дмитрий Николаевич**, заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, директор, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова (Санкт-Петербург, Россия); **Молчанов Олег Евгеньевич**, руководитель отдела фундаментальных исследований, доктор медицинских наук, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова (Санкт-Петербург, Россия); **Шаройко Владимир Владимирович**, доктор биологических наук, профессор кафедры общей и биоорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-3717-0471; **Семенов Константин Николаевич**, доктор химических наук, профессор кафедры общей и биоорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-2239-2044.

Information about authors

Protas Aleksandra V., Cand. of Sci. (Chem.), Associate Professor of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-1920-9360; **Mikolaichuk Olga V.**, Cand. of Sci. (Chem.), Assistant of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-0463-7725; **Popova Elena A.**, Dr. of Sci. (Chem.), Professor of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-3328-6354; **Timoshchuk Kirill V.**, Specialist in Educational and Methodological Work of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Maistrenko Dmitrii N.**, Honored Physician of the Russian Federation, Dr. of Sci. (Med.), Director, A. M. Granov Russian Research Centre for Radiology and Surgical Technologies (Saint Petersburg, Russia); **Molchanov Oleg E.**, Head of the Department of Fundamental Researches, Dr. of Sci. (Med.), A. M. Granov Russian Research Centre for Radiology and Surgical Technologies (Saint Petersburg, Russia); **Sharoyko Vladimir V.**, Dr. of Sci. (Biol.), Professor of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-3717-0471; **Semenov Konstantin N.**, Dr. of Sci. (Chem.), Professor of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-2239-2044.



Наблюдения из практики / Observation from practice

© Коллектив авторов, 2024

УДК 616-006.81-079.4 : 616-097.1-097.3

<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-1-62-69>

А. В. Борисов¹, И. А. Чернов¹, В. Э. Родионов², А. М. Авдалян², Д. Н. Проценко²,
А. И. Ничипоров², В. И. Кукушкин³, Ю. А. Кириллов^{1, 2, 4*}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тюмень, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт физики твердого тела имени Ю. А. Осипяна Российской академии наук», г. Черноголовка, Московская область, Россия

⁴ «Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А. П. Авцына» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского» Москва, Россия

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ МУЛЬТИПЛЕКСНОГО АНАЛИЗА МОРФОЛОГИЧЕСКОГО СУБСТРАТА ОПУХОЛИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПИГМЕНТНОЙ И БЕСПИГМЕНТНОЙ ПОВЕРХНОСТНЫХ МЕЛАНОМ КОЖИ НА ПРИМЕРЕ ДВУХ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ

Поступила в редакцию 09.01.2024 г.; принята к печати 24.06.2024 г.

Резюме

Описаны наблюдения пигментной (меланобластической) и беспигментной (ахроматической) поверхностных меланом кожи, для дифференциальной диагностики которых, наряду с традиционным гистологическим исследованием, использованы прецизионные (иммуногистохимические, молекулярно-генетические) методы изучения морфологического субстрата опухоли. На основании результатов рамановской спектроскопии образцов обеих опухолей осуществлен их мультиплексный анализ, с помощью которого в одном отдельно взятом образце биологического объекта одновременно идентифицировано значительное количество молекул различных аналитов.

Ключевые слова: пигментная меланома, беспигментная меланома, дифференциальная диагностика, мультиплексный анализ

Для цитирования: Борисов А. В., Чернов И. А., Родионов В. Э., Авдалян А. М., Проценко Д. Н., Ничипоров А. И., Кукушкин В. И., Кириллов Ю. А. Использование результатов мультиплексного анализа морфологического субстрата опухоли в дифференциальной диагностике пигментной и беспигментной поверхностных меланом кожи на примере двух клинических наблюдений. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2024;31(1):62–69. DOI: 10.24884/1607-4181-2024-31-1-62-69.

* Автор для связи: Юрий Александрович Кириллов, ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы», 108814, Россия, Москва, Сосенское поселение, пос. Коммунарка, ул. Сосенский Стан, д. 8. E-mail: youri_kirillov@mail.ru.

Alexey V. Borisov¹, Igor A. Chernov¹, Vladimir E. Rodionov², Ashot M. Avdalyan²,
Denis N. Protsenko², Andrey I. Nichiporov², Vladimir I. Kukushkin³, Yuri A. Kirillov^{1, 2, 4*}

¹ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

² Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarika», Moscow, Russia

³ Osipyan Institute of Solid State Physics RAS, Chernogolovka, Moscow region, Russia

⁴ Avtsyn Research Institute of Human Morphology of the Federal State Budgetary Scientific Institution «Petrovsky National Research Centre of Surgery», Moscow, Russia

THE USE OF THE RESULTS OF MULTIPLEX ANALYSIS OF THE MORPHOLOGICAL SUBSTRATE OF THE TUMOR IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PIGMENTED AND NON-PIGMENTED SUPERFICIAL MELANOMAS OF THE SKIN USING THE EXAMPLE OF TWO CLINICAL OBSERVATIONS

Received 09.01.2024; accepted 24.06.2024

Summary

Observations of pigmented (melanoblastic) and non-pigmented (achromatic) superficial melanomas of the skin are described, for the differential diagnosis of which, along with traditional histological examination, precision (immunohistochemical,

molecular genetic) methods of studying the morphological substrate of the tumor were used. Based on the results of Raman spectroscopy of samples of both tumors, their multiplex analysis was carried out, with the help of which a significant number of molecules of various analytes were simultaneously identified in one individual sample of a biological object.

Keywords: pigmented melanoma, non-pigmented melanoma, differential diagnosis, multiplex analysis

For citation: Borisov A. V., Chernov I. A., Rodionov V. E., Avdalyan A. M., Protsenko D. N., Nichiporov A. I., Kukushkin V. I., Kirillov Yu. A. The use of the results of multiplex analysis of the morphological substrate of the tumor in the differential diagnosis of pigmented and non-pigmented superficial melanomas of the skin using the example of two clinical observations. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2024;31(1):62–69. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2024-31-1-62-69.

* **Corresponding author:** Yuri A. Kirillov, Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarka», 8, Sosensky Stan str., Kommunarka, Moscow, 108814, Russia. E-mail: youri_kirillov@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Среди заболеваний и патологических состояний человека, оказывающих существенное влияние на формирование показателей заболеваемости и смертности населения подавляющего большинства стран мира, по-прежнему преобладают новообразования различных локализаций. Это общеизвестное утверждение, подкрепленное результатами эпидемиологических исследований [1, 2], полностью применимо и для тех случаев, когда речь заходит об опухолях кожи локализации [3, 4]. В своей повседневной практике клиницистам и патоморфологам нередко приходится решать вопросы дифференциальной диагностики между меланобластическими меланомами и другими пигментными образованиями кожи, а также между пигментными и беспигментными (ахроматическими) меланомами [5].

Следует отметить, что подходы к осуществлению традиционного, уже ставшего хрестоматийным, патоморфологического исследования и интерпретации его результатов за последние столетия не претерпели существенных изменений. При описании макроскопического биообъекта, полученного интраоперационно, врач-патологоанатом, так же, как и до него клиницист, исследует новообразование морфометрически, оценивает интенсивность распределения меланина и наличие вторичных изменений, реализующихся в опухоли. Уже на этапе макроскопической визуализации в большей части случаев представляется возможность предположить клинко-морфологическую форму меланомы в виде поверхностно-распространяющейся, то есть меланомы с преобладающим горизонтальным, поверхностным характером роста, либо в виде узловой формы новообразования. Кроме того, патоморфологи, за которыми остается решающее слово в вынесении вердикта меланомы, в свою очередь, в обязательном порядке наряду с традиционным патогистологическим исследованием образцов тканей широко применяют прецизионные методы и технологии прижизненного изучения биологических объектов. К ним относятся гистохимические, иммуногистохимические, молекулярно-генетические, электронномикроскопические методы исследования. В последнее десятилетие появились публикации об использовании метода рамановской спектроско-

пии ткани для диагностики опухолей различной [6–8], в том числе и кожной [9] локализации.

Предпринимаются попытки осуществления мультиплексного анализа биологических объектов для изучения морфогенеза, улучшения диагностики и понимания существа различных заболеваний и патологических состояний [10–12].

Целью данной публикации явилось осуществление мультиплексного анализа морфологического субстрата образцов пигментной и беспигментной меланомы кожи с использованием метода рамановской спектроскопии, наряду с традиционными морфологическими, иммуногистохимическими и молекулярно-генетическими технологиями, для их дифференциальной диагностики.

Исследованы образцы кожи двух пациентов, удаленной посредством хирургического иссечения ткани по поводу установленной клинически поверхностной меланомы, содержащей в первом наблюдении морфологический субстрат пигментной и, во втором — беспигментной меланомы. Образцы кожи фиксировали в 10 % нейтральном забуференном формалине с дальнейшей проводкой через спирты возрастающей концентрации (50°, 60°, 70°, 80° и 96°) и ксилол с последующей заливкой в гистологическую среду «Гистомикс» («БиоВитрум», Россия). Серийные гистологические срезы толщиной 5–6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином по общепринятой методике. Для верификации гистогенеза опухоли было проведено иммуногистохимическое исследование. С парафинового блока сделаны срезы, на стекла нанесены внешние контроли из других тканей и проведены иммуногистохимические реакции с антителами к Melan A, Melanoma Marker (HMB45), S100 Protein с использованием иммуногистостейнера Ventana BenchMark ULTRA. Предварительно была произведена оценка качества экспрессии антител в контрольных тканях: во внешнем позитивном контроле (тканях, нанесенных на эти же стекла) была выявлена экспрессия антител, во внешнем негативном контроле (тканях, нанесенных на эти же стекла) экспрессия антител отсутствовала. Положительный внешний контроль был расценен как позитивный, отрицательный внешний контроль — как негативный. Кроме того, было осуществлено молекулярно-генетическое исследование биообъекта с использованием полимеразно-цепной

реакции (ПЦР) с целью выявления мутации гена BRAF и NRAS.

Мутации гена BRAF исследовали на предмет наличия мутации V600.

Мутации гена NRAS изучали с целью идентификации 3 мутаций, расположенных в 12 кодоне 2 экзона (Gly12Asp, Gly12Cys, Gly12Ser); 2 мутаций, расположенных в 13 кодоне 2 экзона (Gly13Asp, Gly13Arg); 3 мутаций, расположенных в 61 кодоне 3 экзона (Gln61Lys, Gln61Leu, Gln61Arg). Было осуществлено также спектроскопическое исследование биообъекта с использованием спектрометра «ИнСпектр М», вариант исполнения: М-532 (ПУ от 18.06.2021 № РЗН 2015/2419, производитель: ООО «РамМикс», Россия), состоящего из оптического микроскопа Olympus CX41 и блока спектрометра с длиной волны возбуждающего излучения 532 нм. Диаметр лазерного пятна в фокусе составлял 10 мкм, мощность лазерного излучения — 10 мВт. Управление прибором, регистрацию и запись спектров производили с помощью специальной компьютерной программы ИнСпектр, также разработанной сотрудниками ООО «РамМикс» (г. Черноголовка). Программа осуществляла идентификацию химических веществ и регистрировала изменения их количественного и качественного состава в изучаемом биологическом объекте по спектрам, сочетающим сигнал рамановского рассеяния и флуоресценции. Для сравнения выявленных изменений использовались результаты исследований контрольных выборок тканей кожи, полученных у лиц данной возрастной группы с отсутствием патологии кожи.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Пациентка М., 60 лет, с раннего детского возраста отмечала наличие пигментного образования в виде пятна светло-коричневого цвета, округлой формы, диаметром 0,3–0,4 см на коже в области дельтовидной мышцы левого плеча. Примерно 8 месяцев назад обратила внимание на увеличение образования в размерах, усиление пигментации и появление неровностей его границ. При осмотре и осуществлении дерматоскопии установлен диагноз поверхностной пигментной меланомы плеча, рекомендовано оперативное удаление новообразования. Произведено хирургическое иссечение опухоли. На патоморфологическое исследование направлен лоскут кожи ромбовидной формы 3,5 x 1,2 см, толщиной 0,6 см. В препаратах фрагменты кожи, покрытые многослойным плоским ороговевающим эпителием с очаговым умеренно выраженным акантозом, участками гиперкератоза. На отдельных участках в базальных отделах акантогенных тяжей определяется пролиферация умеренно полиморфных крупных невусных клеток эпителиоидного типа с оптически пустой цитоплазмой и множественными зернами меланина, клеточным и ядерным полиморфизмом

(рис. 1, а). Выявлены единичные митозы (1 митоз на 1 мм²). В дерме определяются гнезда веретеновидных невусных клеток, богатых меланином. Помимо этого, в сосочковом слое дермы видны свободно лежащие зерна меланина, очаговая, местами распространенная перитуморальная лимфогистиоцитарная инфильтрация. Толщина по Бреслоу составляет 0,5 мм, уровень по Кларку II. Сосудистой (V0) и периневральной (Pn0) инвазии не выявлено. Патогистологическое заключение: поверхностно распространяющаяся меланома. При иммуногистохимическом исследовании с использованием антител к Melan A, Melanoma Marker (HMB45), S100 Protein была выявлена их экспрессия в клетках опухоли (рис. 1 б, в). В результате проведенного молекулярно-генетического исследования была обнаружена мутация BRAF V600, мутаций в 12/13 кодоне 2 экзона и 61 кодоне 3 экзона гена NRAS не было выявлено. При спектроскопическом исследовании на фоне низких значений инициальной флуоресценции были зарегистрированы Рамановские пики в спектральном диапазоне: 485–2980 см⁻¹. Пик 485 см⁻¹ соответствовал молекулярным колебаниям триптофана, пик 1005,6 см⁻¹ был обусловлен молекулярными колебаниями фенилаланина, а пик 1162,4 см⁻¹ — тирозина (рис. 1, г).

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Пациентка П., 62 лет, обратилась в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России в связи с появлением на месте предсуществующей розовой макулы медиальной поверхности правого предплечья округлого плотноватого неподвижного образования в виде узла правильной формы диаметром 0,5–0,6 см. Дерматоскопия без особенностей. Клинический диагноз: дерматофиброма. Произведено хирургическое иссечение опухоли. На патоморфологическое исследование направлен лоскут кожи ромбовидной формы 2,0x1,1 см, толщиной 0,8 см, содержащий узел. В препаратах — фрагмент кожи, покрытый атрофичным многослойным плоским ороговевающим эпителием с очаговым умеренно выраженным акантозом и отдельными участками гиперкератоза. В дерме опухолевый узел, представлен комплексом клеток эпителиоидного типа с единичными митозами, формирующими солидно альвеолярные структуры (рис. 2, а). Патогистологическое заключение: злокачественная эпителиоидноклеточная опухоль. Для верификации гистогенеза опухоли было проведено иммуногистохимическое исследование с ограниченным количеством антител вследствие малого объема материала. При иммуногистохимическом исследовании с антителами к Melan A, Melanoma Marker (HMB45), S100 Protein была выявлена их экспрессия в клетках опухоли (рис. 2, б, в). Морфологическая картина и иммуно-

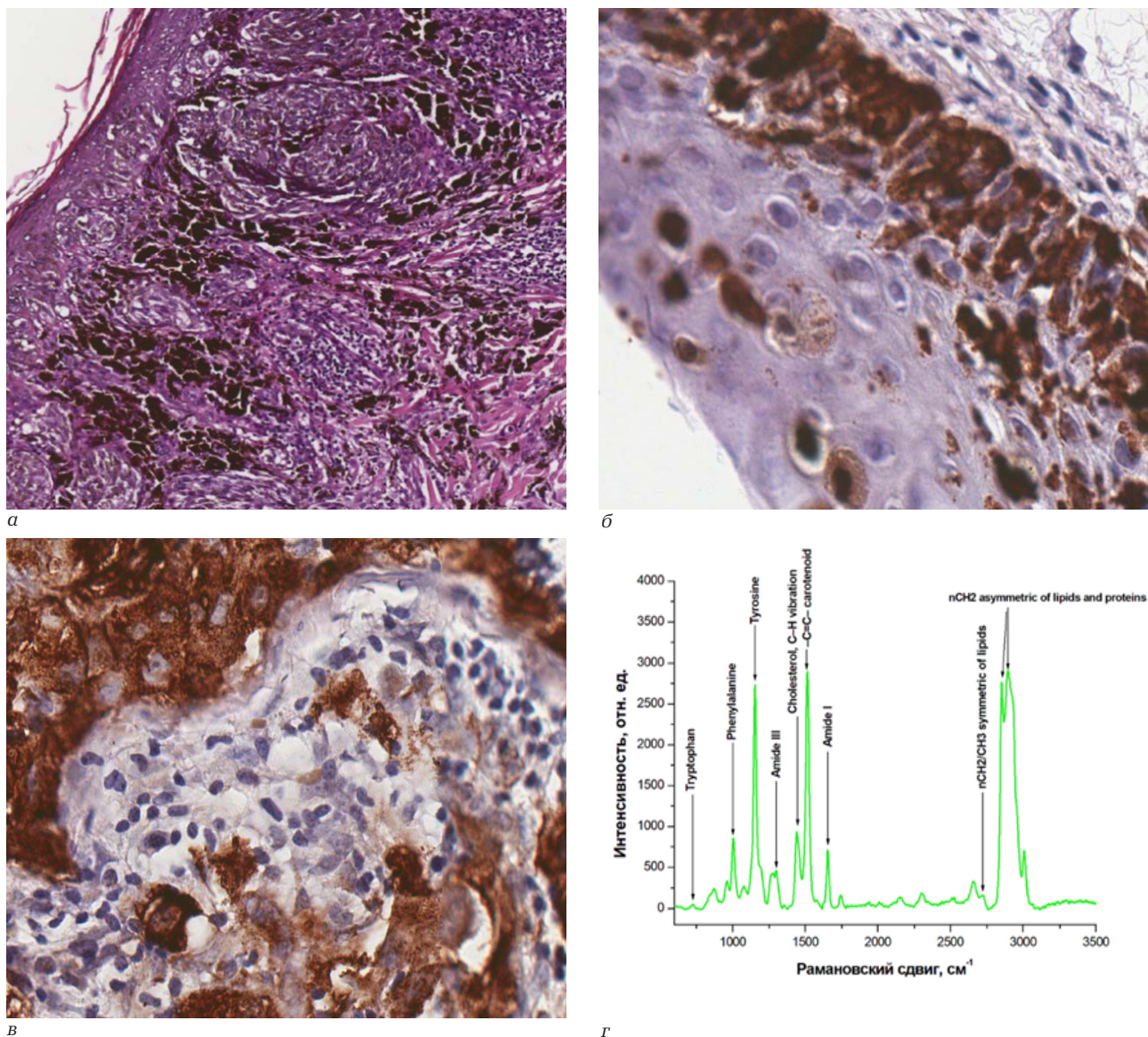


Рис. 1. Морфологическая иммуногистохимическая и спектроскопическая характеристика поверхностно распространяющейся пигментной меланомы кожи: *а* — участок пигментной меланомы, состоящей из атипичных пролиферирующих невусоподобных меланоцитов, местами инвазирующих сосочковый слой дермы, выраженная перитуморальная лимфогистиоцитарная инфильтрация; окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; *б* — иммуногистохимическая реакция с антителами к Melanoma Marker (HMB45), $\times 200$; *в* — иммуногистохимическая реакция с антителами к Melan A; очаговая и распространенная экспрессия антител к опухолевой ткани, перитуморальная лимфогистиоцитарная инфильтрация, $\times 200$; *г* — спектр образца пигментной меланомы кожи; низкие значения инициальной флуоресценции (20 относительных единиц); сравнительная интенсивность молекулярных колебаний прекурсоров меланина: триптофана (485 см^{-1}), фенилаланина ($1005,6\text{ см}^{-1}$) и тирозина ($1162,4\text{ см}^{-1}$)

Fig. 1. Morphological immunohistochemical and spectroscopic characteristics of superficially spreading pigmented melanoma of the skin: *a* — a site of pigmented melanoma, consisting of atypical proliferating nevus-like melanocytes, in places invading the papillary dermis, pronounced peritumoral lymphohistiocytic infiltration. Hematoxylin and eosin staining, $\times 100$; *б* — immunohistochemical reaction with antibodies to Melanoma Marker (HMB45), $\times 200$; *в* — immunohistochemical reaction with antibodies to Melan A; focal and widespread expression of antibodies to tumor tissue, peritumoral lymphohistiocytic infiltration, $\times 200$; *г* — the spectrum of the skin pigmented melanoma sample; low values of initial fluorescence (20 relative units); comparative intensity of molecular vibrations of melanin precursors: tryptophan (485 cm^{-1}), phenylalanine ($1005,6\text{ cm}^{-1}$) and tyrosine ($1162,4\text{ cm}^{-1}$)

фенотип соответствовали беспигментной эпителиоидноклеточной меланоме. При молекулярно-генетическом исследовании обнаружена мутация BRAF V600, мутаций в 12/13 кодоне 2 экзона и 61 кодоне 3 экзона гена NRAS не было выявлено. Спектроскопический анализ образцов беспигментной меланомы выявил значительно большие значения инициальной флуоресценции (1250 относительных единиц) по сравнению с ее пигментным антиподом, и крайне низкую интенсивность моле-

кулярных колебаний фенилаланина ($1003,8\text{ см}^{-1}$) и тирозина ($1172,4\text{ см}^{-1}$) (рис. 2, *г*).

Проведенное изучение двух клинических наблюдений-антиподов одного и того же злокачественного новообразования, развивающегося из меланинообразующей ткани, позволило, несмотря на полное отсутствие пигмента в клетках и строме опухоли в одном случае, выявить ряд признаков, присущих обоим опухолям. Прежде всего, мы учитывали мнение классиков онкоморфологии

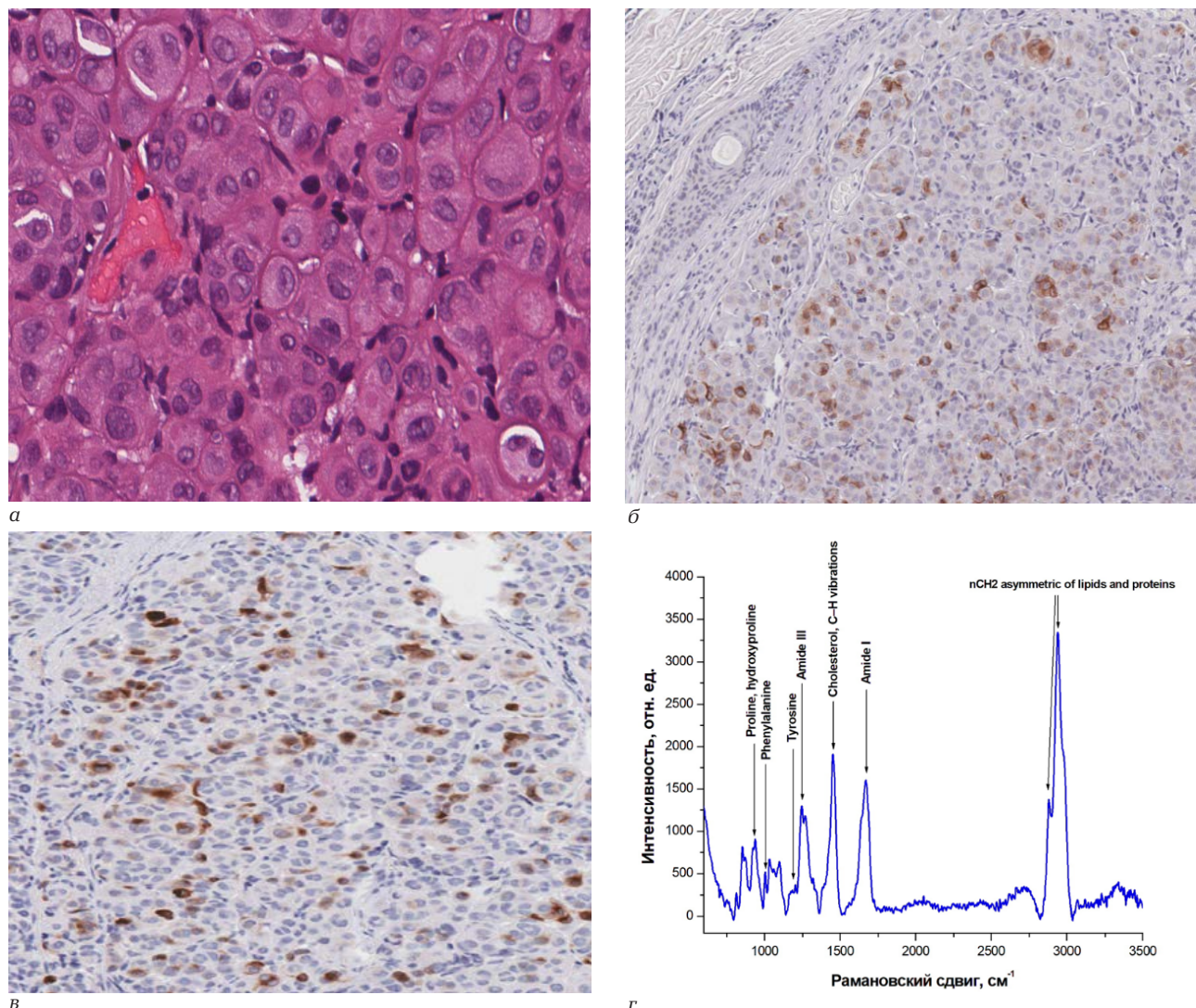


Рис. 2. Морфологическая иммуногистохимическая и спектроскопическая характеристика беспигментной меланомы кожи: *а* — опухоль представлена комплексами клеток эпителиоидного типа формирующими солидно альвеолярные структуры с участками митоза; окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; *б* — иммуногистохимическая реакция с антителами к Melan A; очаговая и местами распространенная экспрессия антител к опухолевой ткани, $\times 60$; *в* — иммуногистохимическая реакция с антителами к Melanoma Marker (HMB45); очаговая и местами распространенная экспрессия антител к опухолевой ткани, $\times 60$; *г* — спектр образца беспигментной меланомы кожи; умеренные значения инициальной флуоресценции (1250 относительных единиц) и распределение интенсивности молекулярных колебаний фенилаланина ($1003,8 \text{ см}^{-1}$) и тирозина ($1172,4 \text{ см}^{-1}$)

Fig. 2 Morphological immunohistochemical and spectroscopic characteristics of non-pigmented skin melanoma: *a* — the tumor is represented by complexes of epithelioid type cells forming solid alveolar structures with areas of mitosis; hematoxylin and eosin staining, $\times 400$; *б* — immunohistochemical reaction with antibodies to Melan A; focal and locally widespread expression of antibodies to tumor tissue, $\times 60$; *в* — immunohistochemical reaction with antibodies to Melanoma Marker (HMB45); focal and locally widespread expression of antibodies to tumor tissue, $\times 60$; *г* — the spectrum of the amelanotic skin melanoma sample; moderate initial fluorescence values (1250 relative units) and the distribution of the intensity of molecular vibrations of phenylalanine (1003.8 cm^{-1}) and tyrosine (1172.4 cm^{-1})

[13, 14], указывавших на необходимость учитывать ряд характерных для большинства меланом морфологических признаков, независимо от количества и особенностей выявляемого пигмента при дифференциальном диагнозе между пигментной и беспигментной меланомами. К числу надежных морфологических признаков, присущих обоим типам меланом, по их мнению, следует отнести наличие альвеолярных и солидных структур, особенности ангио- и гистоархитектоники опухоли, характер клеточной составляющей новообразования, распределение хроматина в ядрах клеток меланомы, а также наличие выраженной лимфоидно-гистиоцитарной инфильтрации вокруг опу-

холевых комплексов. Кроме того, в описываемых наблюдениях мы использовали как классический алгоритм диагностики меланом с различным содержанием пигмента, предписываемый клиническими рекомендациями «Меланомы кожи и слизистых оболочек», утвержденными Минздравом России в 2019 г. [5], так и комплекс прецизионных методов (ИГХ, молекулярно-генетическое исследование). Так, при оценке экспрессии антител в исследуемой опухолевой ткани с использованием антител к Melan A, Melanoma Marker (HMB45), S100 Protein была выявлена их экспрессия в клетках и строме опухоли, и на этом основании в обоих случаях был установлен иммунофенотип, присущий

меланоме. В результате проведенного молекулярно-генетического исследования в обоих наблюдениях была обнаружена мутация BRAF V600, что окончательно развеяло сомнения относительно гистогенеза новообразования. Спектроскопическое исследование образца классической пигментной меланомы выявило чрезвычайно низкие значения инициальной флуоресценции. На этом фоне были зарегистрированы наиболее интенсивные, значительно более высокие по сравнению с образцами кожи лиц с отсутствием кожной патологии и образцами беспигментной меланомы Рамановские пики прекурсоров меланина в спектральном диапазоне: $485 - 2980 \text{ см}^{-1}$. Пик 485 см^{-1} соответствовал молекулярным колебаниям триптофана, пик $1005,6 \text{ см}^{-1}$ был обусловлен молекулярными колебаниями фенилаланина, а пик $1162,4 \text{ см}^{-1}$ — тирозина. Спектры образцов кожи контрольной выборки (рис. 3) характеризовались значительно большими значениями инициальной флуоресценции (2000 относительных единиц), наличием дополнительных Рамановских пиков в спектральном диапазоне: $762 - 2980 \text{ см}^{-1}$, соответствовавших молекулярным колебаниям фенилаланина ($1045,1 \text{ см}^{-1}$) и тирозина ($862,8 \text{ см}^{-1}$).

Для подтверждения причин отсутствия пигмента в опухоли было проведено спектроскопическое исследование образца меланомы, которое выявило меньшие значения как инициальной комплексной флуоресценции аналитов биообъекта (1250 относительных единиц), так и минимальные показатели интенсивности молекулярных колебаний фенилаланина ($1003,8 \text{ см}^{-1}$) и тирозина ($1172,4 \text{ см}^{-1}$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изложенные в статье данные, полученные в результате анализа материалов двух антиподов меланом (пигментной и беспигментной), безусловно, не призваны быть руководством к немедленному действию по коррекции парадигмы идентификации опухолей кожи и пересмотру комплекса устоявшихся диагностических аксиом.

Авторы, прежде всего, ставили своей целью привлечь внимание читательской аудитории на необходимость соблюдения установленного для диагностики меланом алгоритма независимо от количества и особенностей выявляемого пигмента. Применение прецизионных технологий диагностики меланомы позволило в обоих случаях выявить иммунофенотип и характерные для новообразования мутации (BRAF V600). Осуществленный на основании использования рамановской спектроскопии образцов обеих опухолей мультиплексный анализ полученных данных позволил идентифицировать в каждом образце биологического объекта одновременно значительное количество молекул различных аналитов. Отсутствие триптофана, а также дефицит тирозина и фенилаланина, являющихся прекурсорами меланина, ожидаемо явились прерогативой беспигментной

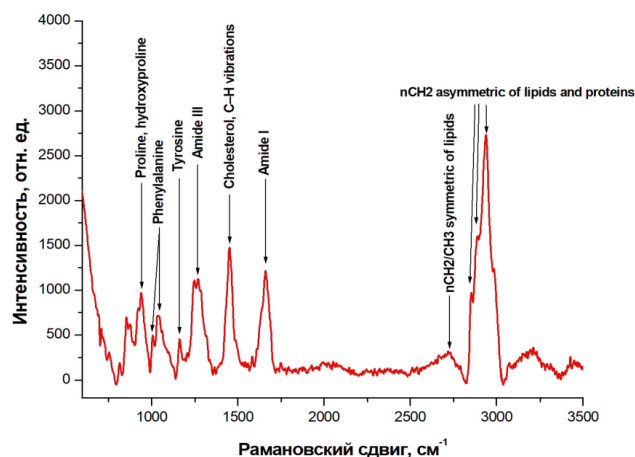


Рис. 3. Спектр образца кожи контрольной выборки; высокие значения инициальной флуоресценции (2000 относительных единиц) и распределение интенсивности молекулярных колебаний фенилаланина ($1003,8 \text{ см}^{-1}$ и $1045,1 \text{ см}^{-1}$) и тирозина ($1172,4 \text{ см}^{-1}$)

Fig. 3. Spectrum of the control sample skin; high values of initial fluorescence (2000 relative units) and the distribution of the intensity of molecular vibrations of phenylalanine (1003.8 см^{-1} and 1045.1 см^{-1}) and tyrosine (1172.4 см^{-1})

меланомы. На этих двух наблюдениях авторам хотелось акцентировать внимание специалистов на высокой ценности и эффективности использования в диагностике меланом кожи информационных технологий. При этом под информационными технологиями понимаются не какие-то конкретные единичные диагностические манипуляции, а динамичная методология получения, обработки, осмысления и использования с диагностической целью полученной информации. Предшествующий опыт использования рамановской спектроскопии в диагностике опухолей различных локализаций, отсутствие каких бы то ни было противопоказаний, простота пробоподготовки позволяют предположить возможность и перспективность ее применения при идентификации новообразований кожной локализации.

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. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). – М., 2018. – 235 с.
2. Малишевская Н. П., Соколова А. В., Демидов Л. В. Современное состояние заболеваемости меланомой кожи в Российской Федерации и федеральных округах // Медицинский совет. – 2018. – Т. 10. – С. 161–165.
3. Малишевская Н. П. Ошибки в клинической диагностике злокачественных новообразований кожи // Злокачественные новообразования кожи: заболеваемость, ошибки диагностики, организация раннего выявления, профилактика. – Курган: Зауралье, 2010. – С. 125–149.
4. Ostrowski S. M., Fisher D. E. Biology of melanoma. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* – 2021. – Vol. 35, № 1. – P. 29–56. DOI: 10.1016/j.hoc.2020.08.010.
5. Меланома кожи и слизистых оболочек: Клинические рекомендации. – М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2019. – 121 с.
6. Александров Н. С., Аврамова С. Т., Кириллов Ю. А. и др. Использование метода раман-флуоресцентной спектроскопии для диагностики светлоклеточного почечно-клеточного рака // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2017. – Т. 4, № 24. – С. 59–65.
7. Zell D., Kim N., Olivero M., Elgart G. Early diagnosis of multiple primary amelanotichypomelanotic melanoma using dermoscopy // *Dermatol. Surg.* – 2008. – Vol. 34. – P. 1254–1257.
8. Tchernev G., Temelkova I. Preputial melanoma // *Wien Med Wochenschr.* – 2021. – Vol. 171, № 1–2. – P. 41–42.
9. Anastassopoulou J., Kyriakidou M., Malesiou E. et al. Infrared and raman spectroscopic studies of molecular disorders in skin cancer // *In Vivo.* – 2019. – Vol. 33, № 2. – P. 567–572. DOI: 10.21873/invivo.11512.
10. Wang L. Nanoparticles for multiplex diagnostics and imaging // *Nanomedicine.* – 2006. – Vol. 1, № 4. – P. 413–426.
11. Полтавченко А. Г., Ерш А. В., Филатов П. В., Ушкаленко Н. Д. Мультиплексный ДОТ-иммуноанализ в диагностике инфекционных заболеваний. – Чебоксары: Издательский дом «Среда», 2022. – 225 с.
12. Олейникова Н. А., Харлова О. А., Данилова Н. В., Мальков П. Г. Мультиплексная флуоресцентная визуализация опухолеассоциированных фибробластов в колоректальном раке // *Архив патологии.* – 2022. – Т. 84, № 5. – С. 11–19.
13. Апатенко А. К. Мезенхимные и нейроэктодермальные опухоли и пороки развития кожи. – М.: Медицина, 1977. – 208 с.
14. Гольберт З. В. Состояние вопроса о морфологической классификации и прогностической ценности гисто-

логических критериев доброкачественности меланомы кожи // *Меланома кожи.* – М.: Медицина, 1972. – С. 41–46.

REFERENCES

1. Kaprin A. D., Starinsky V. V., Petrova G. V. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). M., 2018. 235 p. (In Russ.).
2. Malishevskaya N. P., Sokolova A. V., Demidov L. V. Current state of the incidence of skin melanoma in the Russian Federation and federal districts // *Medical advice.* 2018;10:161–165. (In Russ.).
3. Malishevskaya N. P. Errors in the clinical diagnosis of malignant neoplasms of the skin // *Malignant neoplasms of the skin: incidence, diagnostic errors, organization of early detection, prevention.* Kurgan: Trans-Urals, 2010. 125–149 p. (In Russ.).
4. Ostrowski S. M., Fisher D. E. Biology of melanoma // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2021;35(1):29–56. DOI: 10.1016/j.hoc.2020.08.010.
5. Melanoma of the skin and mucous membranes: Clinical guidelines. M.: Ministry of Health of the Russian Federation, 2019. 121 p. (In Russ.).
6. Aleksandrov N. S., Avraamova S. T., Kirillov U. A. et al. Application of raman-fluorescence spectroscopy for diagnostics of clear cell renal cell carcinoma // *Clinical and experimental morphology.* 2017;4(24):59–65. (In Russ.).
7. Zell D., Kim N., Olivero M., Elgart G. Early diagnosis of multiple primary amelanotichypomelanotic melanoma using dermoscopy // *Dermatol. Surg.* 2008;34:1254–1257.
8. Tchernev G., Temelkova I. Preputial melanoma // *Wien Med Wochenschr.* 2021;171(1–2):41–42.
9. Anastassopoulou J., Kyriakidou M., Malesiou E. et al. Infrared and raman spectroscopic studies of molecular disorders in skin cancer // *In Vivo.* 2019;33(2):567–572. DOI: 10.21873/invivo.11512.
10. Wang L. Nanoparticles for multiplex diagnostics and imaging // *Nanomedicine.* 2006;1(4):413–426.
11. Poltavchenko A. G., Ersh A. V., Filatov P. V., Ushkalenko N. D. Multiplex DOT immunoassay in the diagnosis of infectious diseases. Cheboksary: Sreda Publishing House, 2022. 225 p. (In Russ.).
12. Oleynikova N. A., Kharlova O. A., Danilova N. V., Malkov P. G. Multiplex fluorescence imaging of tumor-associated fibroblasts in colorectal cancer // *Pathology archive.* 2022;84(5):11–19. (In Russ.).
13. Apatenko A. K. Mesenchymal and neuroectodermal tumors and skin malformations. M.: Medicine, 1977. 208 p. (In Russ.).
14. Golbert Z. V. The state of the issue about the morphological classification and prognostic value of histological criteria for the benignity of skin melanoma // *Skin melanoma.* M.: Medicine, 1972. 41–46 p. (In Russ.).

Информация об авторах

Борисов Алексей Викторович, соискатель кафедры патологической анатомии и судебной медицины, Тюменский государственный медицинский университет (г. Тюмень, Россия), ORCID: 0000-0002-6161-7456; **Чернов Игорь Алексеевич**, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины, Тюменский государственный медицинский университет (г. Тюмень, Россия), ORCID: 0000-0002-6475-5731; **Родионов Владимир Эдуардович**, врач-патологоанатом, Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» (Москва, Россия), ORCID: 0000-0003-0842-4169; **Авдалян Ашот Меружанович**, доктор медицинских наук, заведующий патологоанатомическим отделением, Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» (Москва, Россия), SPIN-код: 9890-8817, ORCID: 0000-0003-0842-41690000-0002-2229-1713; **Проценко Денис Николаевич**, доктор медицинских наук, директор, Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» (Москва, Россия), SPIN-код: 1019-8216, ORCID: 0000-0002-5166-3280; **Ничипоров Андрей Ильич**, сотрудник, Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» (Москва, Россия), ORCID: 0009-0006-6895-5278; **Кукушкин Владимир Игоревич**, кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник лаборатории неравновесных электронных процессов, Институт физики твердого тела имени Ю. А. Осипяна РАН (г. Черноголовка, Россия), WoS ResearcherID: P-4776-2015, Scopus AuthorID: 55866758000, ORCID: 0000-0001-6731-9508; **Кириллов Юрий Александрович**, доктор медицинских наук, профессор, врач-патологоанатом, Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» (Москва, Россия), ведущий научный сотрудник лаборатории

клинической морфологии, «Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А. П. Авцына» ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского» (Москва, Россия), профессор кафедры патологической анатомии и судебной медицины, Тюменский государственный медицинский университет (г. Тюмень, Россия), ORCID: 0000-0003-3555-0902.

Information about authors

Borisov Alexey V., Applicant of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Tyumen State Medical University (Tyumen, Russia), ORCID: 0000-0002-6161-7456; **Chernov Igor A.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Tyumen State Medical University (Tyumen, Russia), ORCID: 0000-0002-6475-5731; **Rodionov Vladimir E.**, Pathologist of the Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarka» (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0003-0842-4169; **Avdalyan Ashot M.**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Pathological Department of the Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarka» (Moscow, Russia), SPIN code: 9890-8817, ORCID: 0000-0002-2229-1713; **Protsenko Denis N.**, Dr. of Sci. (Med.), Director of the Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarka» (Moscow, Russia), SPIN-code: 1019-8216, ORCID: 0000-0002-5166-3280; **Nichiporov Andrey I.**, Employee of the Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarka» (Moscow, Russia), ORCID: 0009-0006-6895-5278; **Kukushkin Vladimir I.**, Cand. of Sci. (Phys.-Math.), Senior Research Fellow of the Laboratory of Non-equilibrium Electronic Processes, Osipyan Institute of Solid State Physics RAS, (Chernogolovka, Russia), WoS ResearcherID: P-4776-2015, Scopus AuthorID: 55866758000, ORCID: 0000-0001-6731-9508; **Kirillov Yuri A.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Pathologist of the Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarka» (Moscow, Russia), Leading Research Fellow, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of the Federal State Budgetary Scientific Institution «Petrovsky National Research Centre of Surgery» (Moscow, Russia), Professor of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Tyumen State Medical University (Tyumen, Russia), ORCID: 0000-0003-3555-0902.



© 2024 Коллектив авторов, 2024

УДК 616.832-004.21

<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-1-70-76>

В. А. Шидловский*, Е. А. Горьковая, А. А. Яковлев, Т. В. Лалаян, А. Г. Смочилин

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

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ПОЗДНЕГО ДЕБЮТА КОНЦЕНТРИЧЕСКОГО СКЛЕРОЗА БАЛО

Поступила в редакцию 18.01.2024 г.; принята к печати 24.06.2024 г.

Резюме

Концентрический склероз Бало считается фульминантным демиелинизирующим заболеванием, которое характеризуется формированием в белом веществе головного мозга специфических концентрических очагов, напоминающих спил дерева. В представленной статье описан клинический случай пациента, поступившего с жалобами на слабость и скованность в нижних конечностях, больше в левой ноге, ощущение скованности и напряжения в левой руке, невозможность ходить без вспомогательных средств. С учетом жалоб, клинической картины и проведенного дообследования: лабораторное исследование крови и ликвора, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга и грудного отдела позвоночника с контрастированием, пациенту был выставлен диагноз: рассеянный склероз, вторично-прогрессирующее течение (вариант Бало), достоверный по критериям Mc. Donald 2017. Далее приводится обзор литературы с описанием патогенеза, клинической картины, диагностических подходов и возможностей лечения данного заболевания.

Ключевые слова: концентрический склероз Бало, концентрические очаги, демиелинизирующие заболевания, рассеянный склероз, магнитно-резонансная томография, препараты, изменяющие течение рассеянного склероза

Для цитирования: Шидловский В. А., Горьковая Е. А., Яковлев А. А., Лалаян Т. В., Смочилин А. Г. Редкий случай позднего дебюта концентрического склероза Бало. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2024; 31(1):70 – 76. DOI: 10.24884/1607-4181-2024-31-1-70-76.

* **Автор для связи:** Виктор Александрович Шидловский, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: shidlovek@mail.ru.

Viktor A. Shidlovsky, Evgeniia A. Gorkova, Aleksei A. Yakovlev, Tigran V. Lalayan, Andrei G. Smochilin

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

A RARE CASE OF THE LATE ONSET OF BALO CONCENTRIC SCLEROSIS

Received 18.01.2024; accepted 24.06.2024

Summary

Balo concentric sclerosis is considered a fulminant demyelinating disease that is characterized by the formation of specific concentric foci in the white matter of the brain that resemble sawing trees. This article describes the clinical case of a patient who has come with complaints of weakness and stiffness in the lower limbs, more in the left leg, a feeling of stiffness and tension in the left hand, the inability to walk without aids. Taking into account the complaints, the clinical picture and the pre-test: laboratory examination of blood and liquor, magnetic resonance imaging (MRI) of the brain and thoracic spine with contrast, the patient was diagnosed with multiple sclerosis, secondary-spineprogressive current (Balo variant), reliable according to the 2017 McDonald Criteria. The following is a literature review describing the pathogenesis, clinical profile, diagnostic approaches and treatment options for the disease.

Keywords: Balo concentric sclerosis, concentric foci, demyelinating diseases, multiple sclerosis, magnetic resonance imaging, drugs modifying the course of multiple sclerosis

For citation: Shidlovsky V. A., Gorkova E. A., Yakovlev A. A., Lalayan T. V., Smochilin A. G. A rare case of the late onset of Balo concentric sclerosis. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2024;31(1):70 – 76. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2024-31-1-70-76.

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

ВВЕДЕНИЕ

Самое частое неинфекционно-воспалительное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС) — рассеянный склероз (РС), однако существуют более редкие его формы. К таким формам относят острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ), воспалительную псевдотуморозную демиелинизацию, концентрический склероз Бало, болезнь Марбурга, диффузный склероз Шильдера, а также острый геморрагический лейкоэнцефалит и острую некротизирующую энцефалопатию [1]. Исторически концентрический склероз Бало считается фульминантным демиелинизирующим заболеванием, которое характеризуется формированием в белом веществе головного мозга специфических концентрических очагов, напоминающих спил дерева [2]. В 1927 г. Иозеф Бало описал заболевание, клиническая картина которого включала в себя афазию, центральный прозопарез, гемиплегию, нарушение функции тазовых органов, а по результатам патологоанатомического исследования были выявлены концентрические очаги с чередованием миелинизированных и демиелинизированных волокон. Первоначальным названием впервые описанной патологии было «периаксиальный концентрический энцефалит», однако в 1970 г. С. Courville предложил термин «концентрический склероз» [5]. Концентрический склероз Бало относится к редким заболеваниям нервной системы. У мужчин и женщин заболевание возникает с одинаковой частотой. По данным литературы пик заболеваемости приходится на возраст от 20 до 50 лет [1]. Однако нет данных, противоречащих факту, что заболевание может возникнуть в любой возрастной группе. Так, например, в литературе описан случай возникновения концентрического склероза Бало у 4-летнего японского мальчика [6]. Единого мнения о механизме формирования концентрических колец на данный момент нет. Существуют разные гипотезы возникновения концентрических зон. Наиболее популярные теории связаны с центрифугальным распространением лимфоцитов и провоспалительных цитокинов, формирующих зоны демиелинизации вокруг венул. Поражение характеризуется чередованием выброса цитокинов с периодами снижения активности, что и обуславливает слоистую структуру [7]. Ряд авторов связывает возникновение колец с нарушениями митохондриальной цепи и гипоксическим поражением белого вещества, а также с чередованием процессов ремиелинизации или начальных стадий демиелинизации [8, 9]. Помимо общности с рассеянным склерозом при концентрическом склерозе Бало выявляют общность с другими самостоятельными заболеваниями. Так, например, морфологически в зонах демиелинизации выявляются гипертрофированные астроциты и олигодендроциты, имеющие признаки апоптоза, а также выраженное

снижение аквапорина-4, что может указывать на связь заболевания с заболеваниями спектра опитиконевромиелита (но в отличие от них — антителонезависимое) [10]. Также при концентрическом склерозе Бало была описана мутация гена Notch3, которая обнаруживается у больных с синдромом CADASIL (церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией), что также может указывать на общность патогенетических механизмов при этих заболеваниях [11].

В настоящее время в клинической практике все чаще встречаются случаи позднего дебюта рассеянного склероза и атипичные варианты течения этого заболевания. **Цель** нашей работы — продемонстрировать клиническое наблюдение за пациентом с атипичной формой рассеянного склероза — концентрическим склерозом Бало.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка П., 74 лет, с 27.03.2023 г. отметила остро развившееся появление слабости и скованности в левой ноге, в связи с чем была доставлена бригадой скорой медицинской помощи в региональный сосудистый центр, где был установлен предварительный диагноз «рассеянный энцефаломиелит, нижний парапарез». По данным компьютерной томографии (КТ) головного мозга от 28.03.2023 г.: КТ-картина наружной заместительной гидроцефалии, гиподенсный участок в левой теменной области, требующий дообследования. По данным МРТ головного мозга с контрастным усилением от 28.03.2023 г.: МР-признаки кольцевидного образования с вазогенным отеком в белом веществе головного мозга левой теменной доли (ОРЭМ? склероз Бало?). Была проведена терапия преднизолоном внутривенно капельно, со слов, с положительным эффектом. С сентября 2023 г. (спустя 6 месяцев от дебюта клинической симптоматики) отмечает ухудшение состояния в виде появления скованности в правой ноге, в связи с чем направлена для дообследования на неврологическое отделение № 2 клиники научно-исследовательского института неврологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» МЗ РФ.

При поступлении в неврологическом статусе: сознание ясное. Психотические нарушения не выявлены. Эмоциональный фон ровный; расстройства функции черепных нервов не выявлено, речь не нарушена. Рефлексы орального автоматизма отрицательные. Сила мышц верхних конечностей полная. Сила мышц нижних конечностей снижена проксимально и в мышцах тыльного сгибания стоп до 3 баллов. Тонус мышц верхних конечностей убедительно не изменен. Тонус мышц нижних конечностей изменен по спастическому типу. Глубокие рефлексы: с верхних конечностей: бицепс, трицепс, карпорадиальный D = S, умеренные. С нижних конечностей: коленные, ахилловы D = S,

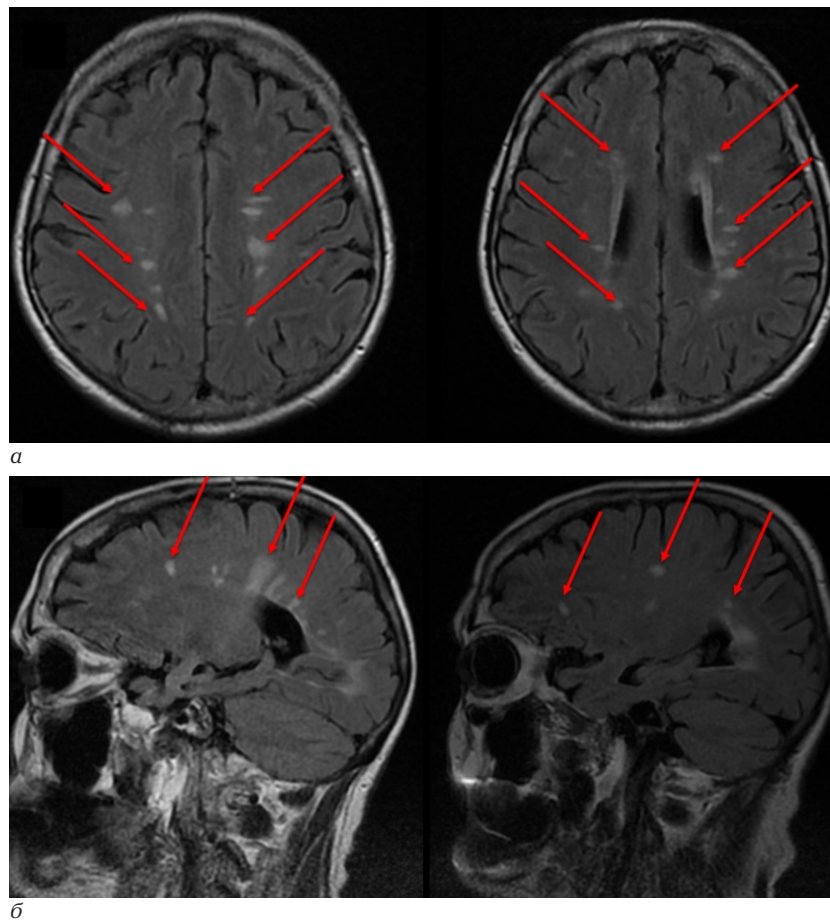


Рис. 1. МР-изображения головного мозга в режиме Т2ВИ. Множественные очаги демиелинизации с четкими и нечеткими контурами, округлой и продолговатой формы, без перифокального отека, с тенденцией к слиянию:
а — аксиальная плоскость; б — сагиттальная плоскость

Fig. 1. MR images of the brain in T2VI mode. Multiple foci of demyelination with clear and indistinct contours, rounded and oblong shape, without perifocal edema, with a tendency to merge: а — axial plane; б — sagittal plane

оживлены. Патологических кистевых знаков нет. Знак Бабинского, Оппенгейма, Чаддока с двух сторон. Походка паретичная, спастическая с опорой на трость. Предъявляет изменение поверхностной болевой чувствительности по типу гиперестезии в области дерматомов D6, D7, левой нижней конечности. Пальценосовую пробу выполняет удовлетворительно. Пяточноколенную пробу выполняет с атаксией с двух сторон. В позе Ромберга выраженная шаткость, без четкой латерализации. Расстройство статики и динамики в пояснично-крестцовом отделе позвоночника.

В результатах лабораторных исследований без значимых отклонений. Электрокардиограмма, флюорография — без отклонений. МРТ головного мозга от 24.08.2023 г.: в белом веществе лобных, теменных долей визуализируются множественные очаги демиелинизации с четкими и нечеткими контурами, округлой и продолговатой формы, без перифокального отека, с тенденцией к слиянию (рис. 1). Отдельно обращает на себя внимание очаг в левой лобно-теменной области до 1,2×0,7×1,1 см, неправильной округлой формы, неоднородно гиперинтенсивного

МР-сигнала на Т2 ВИ и FLAIR ИП. При внутривенном введении парамагнитного контрастного препарата определяется его патологическое умеренное накопление контрастного вещества (рис. 2). По данным МРТ грудного отдела от 26.08.2023 г.: МР-картина межпозвонокового остеохондроза, спондилеза, спондилоартроза грудного отдела позвоночника. Очаговые изменения в веществе спинного мозга на уровне Th4, Th7-Th8 позвонков (проявления демиелинизирующего процесса?).

Пациентке была проведена люмбальная пункция и исследование ликвора. В общем анализе ликвора выявлено повышение белка в цереброспинальной жидкости. Также был выполнен комплексный тест диагностики рассеянного склероза, который определил олигоклональный иммуноглобулин G с патологическим 2 типом синтеза, характерным для рассеянного склероза.

При оценке по расширенной шкале оценки степени инвалидизации (expanded disability status scale, EDSS) пациентка набрала 6 баллов. Картина заболевания была оценена по критериям МакДональда 2017 г. и с учетом дополнений MAGNIMS.

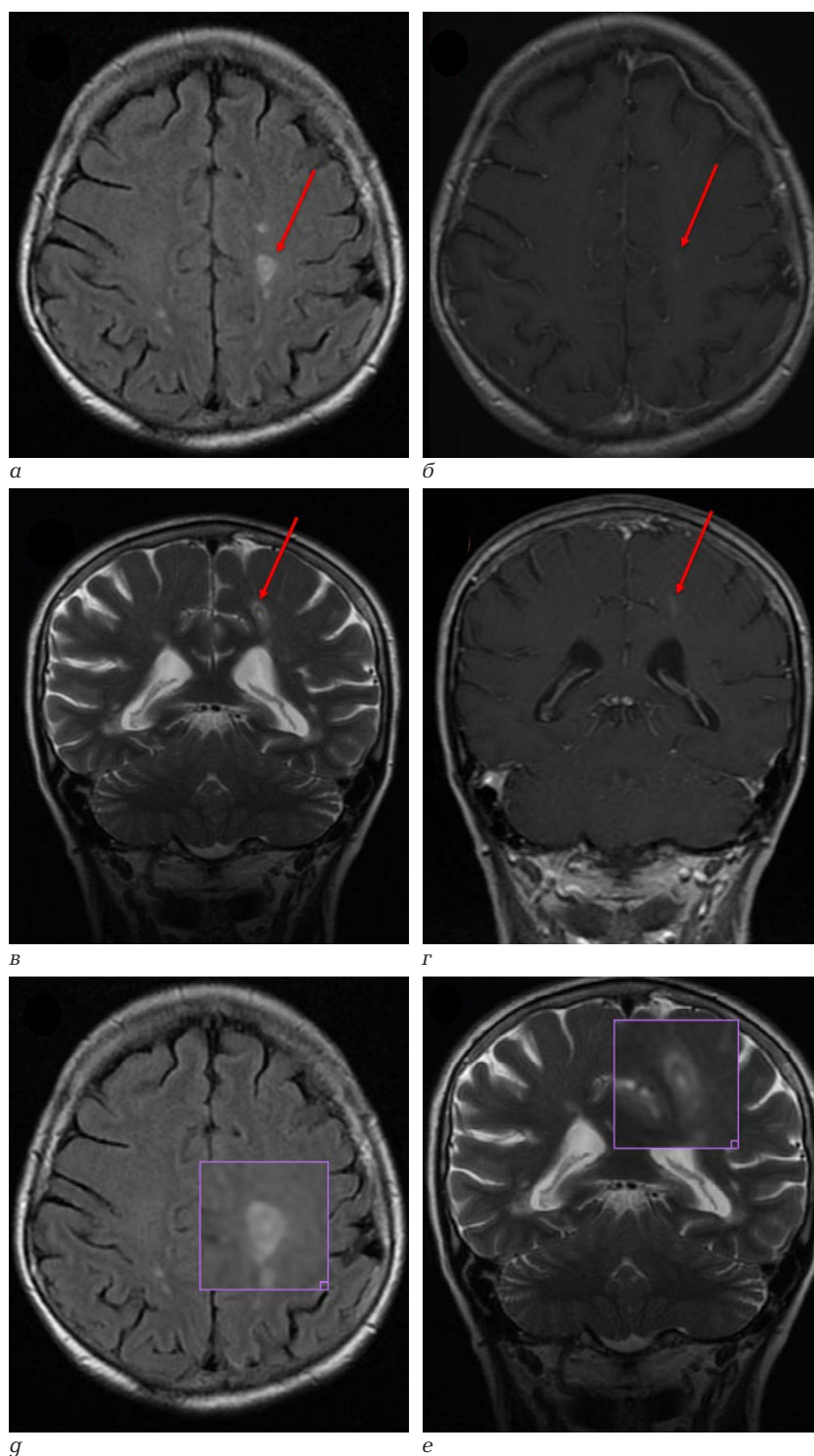


Рис. 2. МР-изображения головного мозга в режиме Т2ВИ и Т1ВИ + С. Очаг в левой лобно-теменной области до 1,2×0,7×1,1 см, неправильной округлой формы, неоднородно гиперинтенсивного. При внутривенном введении парамагнитного контрастного препарата определяется его патологическое умеренное накопление контрастного вещества: а – аксиальная плоскость, режим Т2ВИ; б – аксиальная плоскость, режим Т1ВИ + С; в – фронтальная плоскость, режим Т2ВИ; г – фронтальная плоскость, режим Т1ВИ + С; д – аксиальная плоскость, режим Т2ВИ (увеличено); е – фронтальная плоскость, режим Т2ВИ (увеличено)

Fig. 2. MR images of the brain in T2VI and T1VI + C mode. The lesion in the left frontal-parietal area is up to 1.2×0.7×1.1cm, irregular rounded shape, heterogeneous hyperintense. With intravenous administration of a paramagnetic contrast agent, its pathological moderate accumulation of contrast agent is determined: а – axial plane, T2VI mode; б – axial plane, T1VI + C mode; в – frontal plane, T2VI mode; г – frontal plane, T1VI + C mode; д – axial plane, T2VI mode (increased); е – frontal plane, T2VI mode (increased)

У пациентки имеются критерии диссеминации в пространстве: на основании клинических данных и по данным МРТ, а также имеются критерии диссеминации во времени — наличие контрастного очага и 2-й тип синтеза.

На основании данных МРТ, клинической картины, анамнеза заболевания, а также иммунологических показателей ликвора был выставлен диагноз «рассеянный склероз, вторично-прогрессирующее течение (вариант Бало)», достоверный по критериям Mc.Donald 2017, EDSS = 6,0. Проведено лечение в объеме пульс-терапии метилпреднизолоном 5 дней по 1000 мг, без выраженного эффекта. Пациентке была рекомендована дальнейшая терапия препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС) второй линии (натализумаб, финголимод, окрелизумаб, алемтузумаб, кладрибин, митоксантрон).

ОБСУЖДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Исторически считается, что концентрический склероз Бало носит монофазное течение с неуклонным прогрессированием, однако по мере наблюдения пациентов с этой формой заболевания в литературе стало появляться все больше записей и клинических описаний благоприятного течения заболевания с ремиссиями как на фоне терапии, так и спонтанными [4]. Также имеются представления о том, что концентрические зоны могут возникать и на фоне текущего «обычного» РС [2]. В представленном нами клиническом случае атипичный концентрический очаг возник на фоне текущего рассеянного склероза.

Принято считать концентрический склероз Бало атипичной формой течения рассеянного склероза, однако в МКБ-10 заболевание кодируется в самостоятельной рубрике. Чаще всего заболевание развивается подостро, в течение нескольких дней или недель. В неврологическом статусе на первый план выступает очаговая симптоматика, в то время как общемозговые симптомы, как правило, появляются на поздних стадиях заболевания.

В представленном случае дебют заболевания был представлен в виде остро возникшей очаговой неврологической симптоматики, представленной слабостью и скованностью в левой ноге. Концентрический склероз Бало клинически может не отличаться от внутримозговой опухоли. При fulminantном течении вокруг очагов может сформироваться зона отека со смещением срединных структур. Очаги обычно локализуются в лобных и теменных долях полушарий большого мозга, но могут быть и в зрительной хиазме, мозжечке, стволе мозга, спинном мозге [12]. В нашем случае атипичный очаг локализован в левой лобно-теменной области. Магнитно-резонансная томография является основой диагностики концентрического склероза Бало. Характерная МР-картина представляет собой очаги демиелинизации больших размеров,

чередующиеся с нормально миелинизированными волокнами, напоминая годичные кольца на спиле дерева или срез луковицы [3]. Для этой формы заболевания характерна минимальная выраженность «диссеминации очагов в пространстве» и зачастую представлена одним очагом, однако может быть вариант сочетания с типичными для РС очагами. При введении контрастного вещества в режиме T1 отмечается контрастирование очагов [13]. В описанном выше примере атипичный очаг, копьящий парамагнитный контраст, визуализирован на фоне типичных очагов рассеянного склероза. При исследовании ликвора зачастую обнаруживается повышение белка и лимфоцитарный плеоцитоз. При исследовании олигоклональных антител может выявляться 2-й тип синтеза, характерный для рассеянного склероза [2]. У пациентки П. в ликворе было выявлено повышение белка, а также патологический 2 тип синтеза. Общепринятой тактики лечения концентрического склероза Бало на сегодняшний день не разработано. Имеются данные лишь IV класса доказательности. Основой терапии являются: пульс-терапия глюкокортикоидами препаратами, плазмаферез и цитостатическая терапия (митоксантрон). Единого мнения относительно применения препаратов ПИТРС на данный момент нет [1]. В данном клиническом наблюдении диагноз достоверного рассеянного склероза позволяет назначить пациентке препараты ПИТРС. Учитывая потенциальную агрессивность данной формы течения, было решено инициировать терапию с препаратов ПИТРС второй линии.

Концентрический склероз Бало, как правило, характеризуется злокачественным типом течения, однако в последние годы, по мере наблюдения за этим заболеванием, в литературе появляется все больше описаний клинических случаев оптимального ответа на терапию и даже возникновения ремиссий. Эффективность пульс-терапии глюкокортикоидами по некоторым наблюдениям является признаком более благоприятного прогноза, в то время как ее неэффективность является основанием предполагать более тяжелое течение заболевания [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как упоминалось выше, описанных в литературе случаев концентрического склероза Бало очень мало и недостаточно для полноценного исследования этой болезни. Своевременная верная диагностика и маршрутизация такого пациента является ключевым этапом, влияющим на тактику лечения, что чрезвычайно важно в ведении таких пациентов. Алгоритм диагностики пациентов с подозрением на демиелинизирующие заболевания ЦНС в обязательном порядке должен включать детальную оценку радиологических характеристик всех очагов демиелинизации с учетом того, что концентрический склероз Бало на МРТ в большинстве случаев представлен всего одним

патогномоничным очагом. Мы надеемся, что описанный нами клинический случай поможет в дальнейшем изучении этой редкой патологии.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие нормам этики

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

Compliance with ethical principles

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Шмидт Т. Е. Редкие демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы // Неврологический журнал. – 2016. – Т. 21, № 5. – С. 252–264. DOI: 10.18821/1560-9545-2016-21-5-252-264.
2. Воробьева А. А., Коновалов Р. Н., Кротенкова М. В. и др. Склероз Бало и Бало-подобные синдромы: диагностика и лечение // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2015. – Т. 9, № 1. – С. 37–40. – EDN TPSVID.
3. Брюхов В. В., Куликова С. Н., Кротенкова И. А. и др. МРТ в диагностике рассеянного склероза // Медицинская визуализация. – 2014. – № 2. – С. 10–21. – EDN QHQQYHQ.
4. Прахова Л. Н., Ильвес А. Г., Савинцева Ж. И. и др. К вопросу о самостоятельности нозологической формы склероза Бало // Неврологический журнал. – 2016. – Т. 21, № 5. – С. 265–272. DOI: 10.18821/1560-9545-2016-21-5-265-272. – EDN XSCMDV.
5. Pearce J. M. Baló's encephalitis periaxialis concentric // Eur Neurol. – 2007. – Vol. 57, № 1. – P. 59–61. DOI: 10.1159/000097121. PMID: 17119337.
6. Murakami Y., Matsuishi T., Shimizu T. et al. Baló's concentric sclerosis in a 4-year-old Japanese infant // Brain Dev. – 1998. – Vol. 20, № 4. – P. 250–2. DOI: 10.1016/s0387-7604(98)00025-4. PMID: 9661972.
7. Courville C. B. Concentric sclerosis // Handbook of Clinical Neurology. – Amsterdam: North Holland, 1970. – Vol. 9.
8. Mahad D., Ziabreva I., Lassmann H., Turnbull D. Mitochondrial defects in acute multiple sclerosis lesions // Brain. – 2008. – Vol. 131, Pt. 7. – P. 1722–35.
9. Yao D. L., Webster H. D., Hudson L. D. et al. Concentric sclerosis (Baló): morphometric and in situ hybridization study of lesions in six patients // Ann. Neurol. – 1994. – Vol. 35, № 1. – P. 18–30.
10. Masaki K., Suzuki S. O., Matsushita T. et al. Extensive loss of connexins in Baló's disease: evidence for an auto-antibody-independent astrocytopathy via impaired astrocyte-oligodendrocyte/myelin interaction // Acta Neuropathol. – 2012. – Vol. 123, № 6. – P. 887–900. DOI: 10.1007/s00401-012-0972-x. PMID: 22438105.
11. Chitnis T., Hollmann T. J. CADASIL mutation and Baló concentric sclerosis: a link between demyelination and ischemia? // Neurology. – 2012. – Vol. 78, № 3. – P. 221–3.

DOI: 10.1212/WNL.0b013e31823fed3c. PMID: 22218279; PMCID: PMC3466606.

12. Purohit B., Ganewatte E., Schreiner B., Kollias S. Baló's concentric sclerosis with acute presentation and co-existing multiple sclerosis-typical lesions on MRI // Case Rep Neurol. – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 44–50. DOI: 10.1159/000380813. PMID: 25873888; PMCID: PMC4386112.

13. Darke M., Bahador F. M., Miller D. C. et al. Baló's concentric sclerosis: imaging findings and pathological correlation // J Radiol Case Rep. – 2013. – Vol. 7, № 6. – P. 1–8. DOI: 10.3941/jrcr.v7i6.1251. PMID: 24421937; PMCID: PMC3888114.

14. Barun B., Adamec I., Habek M. Baló's concentric sclerosis in multiple sclerosis // Intern Med. – 2012. – Vol. 51, № 15. – P. 2065–6. DOI: 10.2169/internalmedicine.51.8094. PMID: 22864141.

REFERENCES

1. Schmidt T. E. Rare demyelinating diseases of the central nervous system // Neurological Journal. 2016;21(5):252–264. DOI: 10.18821/1560-9545-2016-21-5-252-264. (In Russ.).
2. Vorobyeva A. A., Konovalov R. N., Krotchenkova M. V. et al. Baló sclerosis and Baló-like syndromes: Diagnosis and treatment // Annals of Clinical and Experimental Neurology. 2015;9(1):37–40. EDN TPSVID. (In Russ.).
3. Brukhov V. V., Kulikova S. N., Krotchenkova I. A. et al. MRI in the diagnosis of multiple sclerosis // Medical Imaging. 2014;(2):10–21. EDN QHQQYHQ. (In Russ.).
4. Prakhova L. N., Ilves A. G., Savintseva Zh. I. et al. To the question of the independence of the nosologic form of Baló sclerosis // Neurological Journal. 2016;21(5):265–272. DOI: 10.18821/1560-9545-2016-21-5-265-272. EDN XSCMDV. (In Russ.).
5. Pearce J. M. Baló's encephalitis periaxialis concentric // Eur Neurol. 2007;57(1):59–61. DOI: 10.1159/000097121. PMID: 17119337.
6. Murakami Y., Matsuishi T., Shimizu T. et al. Baló's concentric sclerosis in a 4-year-old Japanese infant // Brain Dev. 1998;20(4):250–2. DOI: 10.1016/s0387-7604(98)00025-4. PMID: 9661972.
7. Courville C. B. Concentric sclerosis // Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam: North Holland, 1970, vol. 9.
8. Mahad D., Ziabreva I., Lassmann H., Turnbull D. Mitochondrial defects in acute multiple sclerosis lesions // Brain. 2008;131(7):1722–35.
9. Yao D. L., Webster H. D., Hudson L. D. et al. Concentric sclerosis (Baló): morphometric and in situ hybridization study of lesions in six patients // Ann. Neurol. 1994;35(1):18–30.
10. Masaki K., Suzuki S. O., Matsushita T. et al. Extensive Connexin loss in Baló disease: evidence for an autoantibody-independent astrocytopathy through impaired interaction of astrocytes with oligodendrocytes and myelin // Acta Neuropathol. 2012;123(6):887–900. DOI: 10.1007/s00401-012-0972-x. PMID: 22438105.
11. Chitnis T., Hollmann T. J. CADASIL mutation and Baló concentric sclerosis: a link between demyelination and ischemia? // Neurology. 2012;78(3):221–3. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31823fed3c. PMID: 22218279; PMCID: PMC3466606.
12. Purohit B., Ganewatte E., Schreiner B., Kollias S. Baló's concentric sclerosis with acute presentation and co-existing typical multiple sclerosis lesions on MRI // Case Rep Neurol. 2015;7(1):44–50. DOI: 10.1159/000380813. PMID: 25873888; PMCID: PMC4386112.
13. Darke M., Bahador F. M., Miller D. C. et al. Concentric sclerosis: imaging findings and pathologic correlation // J Radiol Case Rep. 2013;7(6):1–8. DOI: 10.3941/jrcr.v7i6.1251. PMID: 24421937; PMCID: PMC3888114.
14. Barun B., Adamec I., Habek M. Baló's concentric sclerosis in multiple sclerosis // Intern Med. 2012;51(15):2065–6. DOI: 10.2169/internalmedicine.51.8094.

Информация об авторах:

Шидловский Виктор Александрович, врач-невролог неврологического отделения № 2 клиники НИИ неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0003-6193-1159; **Горьковая Евгения Андреевна**, врач-невролог неврологического отделения № 2 клиники НИИ неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5021-7177; **Яковлев Алексей Александрович**, кандидат медицинских наук, врач высшей категории, врач-невролог, врач лечебной физкультуры и спортивной медицины, врач-рефлексотерапевт, зав. неврологическим отделением № 2 клиники НИИ неврологии, ассистент кафедры неврологии и мануальной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-2577-411X; **Лалаян Тигран Владимирович**, доцент кафедры неврологии и мануальной медицины ФПО, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7946-0517; **Смочилин Андрей Геннадьевич**, врач-невролог неврологического отделения № 2 клиники НИИ неврологии Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5371-7345.

Information about authors:

Shidlovsky Viktor A., Neurologist of the Neurological Department № 2 of the Clinic of the Research Institute of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0003-6193-1159; **Gorkova Evgeniia A.**, Neurologist of the Neurological Department № 2 of the Clinic of the Research Institute of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-5021-7177; **Yakovlev Aleksei A.**, Cand. of Sci. (Med.), Doctor of the Highest Category, Neurologist, Doctor of Physical Therapy and Sports Medicine, Reflexologist, Head of the Neurological Department № 2 of the Clinic of the Research Institute of Neurology, Assistant of the Department of Neurology and Manual Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-2577-411X; **Lalayan Tigran V.**, Associate Professor of the Department of Neurology and Manual Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7946-0517; **Smochilin Andrei G.**, Neurologist of the Neurological Department № 2 of the Clinic of the Research Institute of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-5371-7345.

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 подрисуючную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст (*пример: Рис. 1. Сеченов Иван Михайлович*).

• **Соответствие нормам этики.** Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных — соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета).

• **Сопроводительные документы.** При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате *.pdf). К сопроводительным документам относится **сопроводительное письмо** с места работы автора с печатью и подписью руководителя организации, а также подписями всех соавторов (для каждой указанной в рукописи организации необходимо предоставить отдельное сопроводительное письмо). Сопроводительное письмо должно содержать сведения, что данный материал не был опубликован в других изданиях и не принят к печати другим издательством/издающей организацией, конфликт

интересов отсутствует. В статье отсутствуют сведения, не подлежащие опубликованию.

• **Письмо-сопровождение**, подписанное каждым автором: «Настоящим подтверждаю передачу прав на публикацию статьи ФИО авторов „Название статьи“ в неограниченном количестве экземпляров в журнале «Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова», включая электронную версию журнала».

IV. Авторские права

Авторы, публикующие статьи в данном журнале, соглашаются со следующим.

1. Авторы сохраняют за собой авторские права на работу и предоставляют журналу право первой публикации работы на условиях лицензии Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале.

2. Авторы сохраняют право заключать отдельные контрактные договоренности, касающиеся не-эксклюзивного распространения версии работы в опубликованном здесь виде (например, размещение ее в институтском хранилище, публикацию в книге), со ссылкой на ее оригинальную публикацию в этом журнале.

3. Авторы имеют право размещать их работу в сети Интернет (например, в институтском хранилище или на персональном сайте) до и во время процесса рассмотрения ее данным журналом, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу (См. The Effect of Open Access).

МАТЕРИАЛЫ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ СЛЕДУЕТ ЗАГРУЖАТЬ НА САЙТ ЖУРНАЛА

Информация по заполнению электронной формы для отправки статьи в журнал подробно описана на сайте <http://www.sci-notes.ru/jour>.

197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6-8,
Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И. П. Павлова,
Редакция журнала «Учёные записки ПСПбГМУ».

телефон: 338-70-07
факс: 8 (812) 338-66-77
e-mail: nauka@spb-gmu.ru
<http://www.sci-notes.ru>

Главный редактор — академик РАН, профессор С. Ф. Багненко
Зам. главного редактора — профессор Э. Э. Звартау
Зам. главного редактора — академик РАН, профессор Ю. С. Полушин

REGULATIONS FOR AUTHORS

The «The Scientific Notes of Pavlov University» is the official journal of the IPP-SPSMU. It publishes reports on the problems of medical science, practical work and teaching.

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

The journal offers the following sections:

- editorials;
- original papers;
- reviews and lectures;
- discussions;
- practical guidelines
- brief information;
- history and present day events;
- historical calendar;
- information on the schedule of conferences, symposia, and congresses.

PEER REVIEW PROCESS

- Editorial staff provides expert analysis (double blind review, implying that neither author nor reviewer know each other) of the materials, going with its subject for the purpose of its expert analysis.

- All the readers are acknowledged specialists in the subject of reviewed materials and have had publications on the subject of reviewed article during the last 3 years.

- One of the readers is a member of editorial board of the journal. Having received two appreciations, the article was considered at the meeting of editorial board with obligatory participation of the member of editorial board who reviewed the article. Following the results of the discussion a decision is made about the publication of the article, its rejection or its adaptation under the guidance of appointed member of editorial board. In case of discrepancy of evaluation of the article by the external reviewer and the member of the editorial board, additional peer review can be set up.

- Pursuant to written reviews and conclusion of the Editorial board the manuscript is accepted for printing, sent to the author (coauthors) for adaptation or rejected.

- In case of refusal in publication of the article the editorial staff sends a reasoned refusal to the author.

- The Editorial staff will send copies of the reviews to the Ministry of Education and Science of the Russian Federation in case of corresponding inquiry sent to the editorial staff of the journal.

- Reviews are kept in the publishing house for 5 years.
- Articles are published in the journal free of charge.

INDEXATION

Articles in «The Scientific Notes of Pavlov University» are included into systems of settlements of citation indexes of authors and journals. «Citation index» is an index number, characterizing significance of this article, which can be calculated based on following publications, referring to this paper.

The journal is indexed in several systems:

Russian Scientific Citation Index (RSCI) — a database, accumulating information on papers by Russian scientists, published in native and foreign titles. The RSCI project is under development since 2005 by «Electronic Scientific Library» foundation (elibrary.ru). Over 2400 of national journals had been published on platform elibrary by 2012.

Google Academy (Google Scholar) is a freely accessible web search engine that indexes the full text of scholarly literature across an array of publishing formats and disciplines. The Google Scholar index includes most peer-reviewed online journals of Europe and America's largest scholarly publishers, plus scholarly books and other non-peer reviewed journals.

AUTHOR GUIDELINES

Preparing the manuscript to the Editorial Board, authors are kindly requested to adhere to the following regulations based on the «Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals», developed by the International Committee of Medical Journal Editors. Making decisions and resolving possible conflicts, the Editorial Board of the journal adheres to the recognized international rules governing ethical relations between all participants of the publication process — authors, editors, reviewers, publisher and founder.

The provisions listed in this part are based on the recommendations of the Committee on Publication Ethics (COPE), the Publication Ethics and Publication Malpractice Statement of the publisher Elsevier, the Declaration of the Association of scientific editors and publishers «Ethical principles of scientific publication».

I. Provision of Informed Consent

The work of the journal «The Scientific Notes of Pavlov University» is based on the World Medical Association Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (updated in 2013) and is directed to ensure compliance with ethical principles and rules of data collection for researches carried out with the involvement of human subjects. Before starting the research, the scientist must read provisions of the informed consent of the Declaration of Helsinki and carry out the research in strict accordance with the principles set out below (items 25 — 32 in original document).

1. Participation by individuals capable of giving informed consent as subjects in medical research must be voluntary. Although it may be appropriate to consult family members or community leaders, no individual capable of giving informed consent may be enrolled in a research study unless he or she freely agrees.

2. In medical research involving human subjects capable of giving informed consent, each potential subject must be adequately informed of the aims, methods, sources of funding, any possible conflicts of interest, institutional affiliations of the researcher, the anticipated benefits and potential risks of the study and the discomfort it may entail, post-study provisions and any other relevant aspects of the study. The potential subject must be informed of the right to refuse to participate in the study or to withdraw consent to participate at any time without reprisal. Special attention should be given to the specific information needs of individual potential subjects as well as to the methods used to deliver the information. After ensuring that the potential subject has understood the information, the physician or another appropriately qualified individual must then seek the potential subject's freely-given informed consent, preferably in writing. If the consent cannot be expressed in writing, the non-written consent must be formally documented and witnessed. All medical research subjects should be given the option of being informed about the general outcome and results of the study.

3. When seeking informed consent for participation in a research study the physician must be particularly cautious if the potential subject is in a dependent relationship with the physician or may consent under duress. In such situations the informed consent must be sought by an appropriately

qualified individual who is completely independent of this relationship.

4. For a potential research subject who is incapable of giving informed consent, the physician must seek informed consent from the legally authorised representative. These individuals must not be included in a research study that has no likelihood of benefit for them unless it is intended to promote the health of the group represented by the potential subject, the research cannot instead be performed with persons capable of providing informed consent, and the research entails only minimal risk and minimal burden.

5. When a potential research subject who is deemed incapable of giving informed consent is able to give assent to decisions about participation in research, the physician must seek that assent in addition to the consent of the legally authorised representative. The potential subject's dissent should be respected.

6. Research involving subjects who are physically or mentally incapable of giving consent, for example, unconscious patients, may be done only if the physical or mental condition that prevents giving informed consent is a necessary characteristic of the research group. In such circumstances the physician must seek informed consent from the legally authorised representative. If no such representative is available and if the research cannot be delayed, the study may proceed without informed consent provided that the specific reasons for involving subjects with a condition that renders them unable to give informed consent have been stated in the research protocol and the study has been approved by a research ethics committee. Consent to remain in the research must be obtained as soon as possible from the subject or a legally authorised representative.

7. The physician must fully inform the patient which aspects of their care are related to the research. The refusal of a patient to participate in a study or the patient's decision to withdraw from the study must never adversely affect the patient-physician relationship.

8. For medical research using identifiable human material or data, such as research on material or data contained in biobanks or similar repositories, physicians must seek informed consent for its collection, storage and/or reuse. There may be exceptional situations where consent would be impossible or impracticable to obtain for such research. In such situations the research may be done only after consideration and approval of a research ethics committee.

II. Provision of Human Rights

When presenting results of the experimental research involving human subjects, it is necessary to note that procedures were carried out in accordance with ethical principles of the Declaration of Helsinki. If the research was carried out without accounting principles of the Declaration, it is necessary to substantiate the chosen approach to the research and ensure that the ethics committee of the organization, where the research was carried out, approved this approach.

III. Manuscript preparation

1. Manuscript. Please send the manuscript to the Editorial Board uploading via the online form. You should upload your manuscript as a Microsoft Office Word document (*.doc, *.docx, *.rtf.).

2. The length of the full text of the manuscript should not exceed 0.5 authors sheet (20 000 characters).

3. Manuscript formatting. The text should be printed in Times New Roman, font size 12 pt and line spacing 1.0 pt. Margins on each side of the page are 2 cm. It is acceptable to use ONLY *italic* and bold formatting in the text, but not underlining. It is necessary to remove all repeated spaces and extra line breaks from the text (automatically through the Microsoft Word service «Find and replace»).

4. The file with the text of the manuscript uploaded via the online form should contain all the information for publication (including figures and tables). Please organize the structure of the manuscript according to the following template:

• **Author names in Russian.** When writing author names of the manuscript, the surname should be 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 11.10.2024 г. Формат бумаги 60×90^{1/8}.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 10,5. Тираж 1000 экз. № 205/24.
РИЦ ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова,
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8.

© УЧЁНЫЕ ЗАПИСКИ ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, 2024