



Медицинский вестник Юга России

Medical Herald of the South of Russia

ROSTOV
STATE
MEDICAL
UNIVERSITY

РОСТОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ



Ростов-на-Дону

ISSN 2219-8075



Том 9 № 3/2018
Vol.

Научно-практический медицинский журнал

Медицинский вестник Юга России

Учредитель – ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
Издание выходит ежеквартально

Т. 9 № 3 2018
(июль–сентябрь)

Scientific and practical medical journal

Medical Herald of the South of Russia

Founder – Rostov State Medical University
Publication Frequency: Quarterly

Vol. 9 № 3 2018
(july-september)

Адрес редакции и издателя:
344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29
E-mail: rostgmu-journal@rambler.ru
Тел. +79286116608

Postal address:
29, Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don 344022 Russia
E-mail: rostgmu-journal@rambler.ru
Tel. + 79286116608

Цена свободная.
Подписной индекс 43783 в каталоге «Пресса
России».

Дизайн, верстка, печать – типография
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, 2018 г.
344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

Дата выхода в свет 25.09.2018 г. Зак. 305.
Тираж 1000.

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) ПИ № ФС77-44694 от 21 апреля 2011 года

©ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, 2018

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть преобразована в электронный вид либо воспроизведена любым способом без предварительного согласования с издателем.

Журнал рекомендован ВАК Министерства образования и науки РФ для опубликования основных результатов на соискание учёной степени доктора и кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.00 – клиническая медицина, 14.02.00 – профилактическая медицина, 14.03.00 – медико-биологические науки. Все статьи публикуются бесплатно.

Материалы представленных статей рецензируются согласно требованиям к публикациям, регламентированным ВАК.

Главный редактор

Д.м.н., проф. Шлык С.В. (Ростов-на-Дону, Россия)

Заместители главного редактора:

Д.м.н., проф. Волкова Н.И. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Набока Ю.Л. (Ростов-на-Дону, Россия)

Члены редакционной коллегии:

Д.м.н., проф. Аль-Шукри С.Х. (Санкт-Петербург, Россия)

Д.м.н. Беловолова Р.А. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Бельцевич Д.Г. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Горблянский Ю.Ю. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Гринева Е.Н. (Санкт-Петербург, Россия)

Д.м.н., проф. Дроботя Н.В. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Зотов П.Б. (Тюмень, Россия)

Д.м.н., проф. Кира Е.Ф. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Коган М.И. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Кондратенко Т.А. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Коробкеев А.А. (Ставрополь, Россия)

Д.б.н., проф. Кузьмина Л.П. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Латышева Т.В. (Москва, Россия)

Д.м.н., доц. Лебеденко А.А. (Ростов-на-Дону, Россия)

Член-корр РАН, д.м.н., проф. Матвеев В.Б. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Петунина Н.А. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Прокопенко Л.В. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Пшеничная Н.Ю. (Ростов-на-Дону, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Румянцев С.А. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Рымашевский А.Н. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., Сиволап Ю.П. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Сизякина Л.П. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Смирнов А.В. (Волгоград, Россия)

Д.м.н., доц. Солдаткин В.А. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Терещенко С.Н. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Трошина Е.А. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Чаплыгина Е.В. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Черкасов М.Ф. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Шатохин Ю.В. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Шестопалов Н.В. (Москва, Россия)

MD, Prof. Beckurts K.T.E. (Cologne, Germany)

MD, Prof. Herbert Pfister. (Cologne, Germany)

MD, Prof. Kurt G. Naber (Munich, Germany)

Редакционный совет:

Д.м.н., проф. Аметов А.С. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Бойцов С.А. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Брико Н.И. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Вёрткин А.Л. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Галимзянов Х.М. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.б.н., проф. Гинтер Е.К. (Москва, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Кит О.И. (Ростов-на-Дону, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Куцев С.И. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Лоран О.Б. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Петров В.И. (Волгоград, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Радзинский В.Е. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Румянцев А.Г. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Фадеев В.В. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Фомин В.В. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Шестопалов А.В. (Ростов-на-Дону, Россия)

Технический редактор

Соколова А.В.

Ответственный секретарь

Богданова Д.П.

Editor-in-chief

Sergey V. Shlyk, MD, Professor - Rector of The Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Deputy Chief Editor

Natalya I. Volkova, MD, Prof., Rostov-on-Don, Russia

Yulia L. Naboka, MD, professor, Rostov-on-Don, Russia

Editorial Office

MD, Prof. Al-Shukri S.H. (St. Petersburg, Russia)
MD Belovolova R.A. (Rostov-on-Don, Russia)
MD, Prof. Beltsevich D.G. (Moscow, Russia)
MD, Prof. Gorblyansky Yu.Yu. (Rostov-on-Don, Russia)
MD, Prof. Grineva E.N. (St. Petersburg, Russia)
MD, Prof. Drobotya N.V. (Rostov-on-Don, Russia)
MD, Prof. Zotov P.B. (Tumen, Russia)
MD, Prof. Kira E.F. (Moscow, Russia)
MD, Prof. Kogan M.I. (Rostov-on-Don, Russia)
MD, Prof. Kondratenko T.A. (Rostov-on-Don, Russia)
MD, Prof. Korobkeev, A. A. (Stavropol, Russia)
DSc. Biol., Professor, Kuzmina L.P. (Moscow, Russia)
MD, Prof. Latysheva T. V. (Moscow, Russia)
MD, associate professor Lebedenko A.A. (Rostov-on-Don, Russia)
Corresponding Member of RAS, MD, Prof. Matveev V.B. (Moscow, Russia)
MD, Prof. Petunina N.A. (Moscow, Russia)
MD, Prof. Prokopenko L.V. (Moscow, Russia)

MD, Prof. Pshenichnaya N.Yu. (Rostov-on-Don, Russia)
Corresponding Member of RAS, MD, Prof. Rumyantsev S.A. (Moscow, Russia)
MD, Prof. Rymashevskiy A.N (Rostov-on-Don, Russia)
MD Sivolap Yu P. (Moscow, Russia)
MD, Prof. Sizyakina L.P. (Rostov-on-Don, Russia)
MD, Prof. Smirnov A.V. (Volgograd, Russia)
MD, associate professor Soldatkin V.A. (Rostov-on-Don, Russia)
MD, Prof. Tereshenko S. N. (Moscow, Russia)
MD, Prof. Troshina E. A. (Moscow, Russia)
MD, Prof. Chaplygina Ye V. (Rostov-on-Don, Russia)
MD, Prof. Cherkasov M.F. (Rostov-on-Don, Russia)
MD, Prof. Shatokhin Y.V.(Rostov-on-Don, Russia)
MD, Prof. Shestopalov N. V. (Moscow, Russia)
MD, Prof. Beckurts K.T.E. (Cologne, Germany)
MD, Prof. Herbert Pfi ster. (Cologne, Germany)
MD, Prof. Kurt G. Naber (Munich, Germany)

Consulting Editors

MD, Prof. Ametov A.S. (Moscow, Russia)
MD, Prof. Boytsov S.A. (Moscow, Russia)
Academician of RAS, Prof. Briko N.I. (Moscow, Russia)
MD, Prof. Vertkin A.A. (Moscow, Russia)
MD, Prof. Galimzyanov Kh. M. (Astrakhan, Russia)
Academician of RAS, DSc. Biol., Prof. Ginter E.K. (Moscow, Russia)
Academician of RAS, MD, Prof. Kit O.I. (Rostov-on-Don, Russia)
Academician of RAS, MD, Prof. Kutsev S.I. (Moscow, Russia)

Academician of RAS, MD, Prof. Loran O.B. (Moscow, Russia)
Academician of RAS, MD, Prof. Petrov V.I. (Volgograd, Russia)
Academician of RAS, MD, Prof. Radzinskiy V.E. (Moscow, Russia)
Academician of RAS, MD, Prof. Rumyantsev A. G. (Moscow, Russia)
MD, Prof. Fadeev V.V. (Moscow, Russia)
MD, Prof. Fomin V.V. (Moscow, Russia)
MD, Prof. Shestopalov A.V. (Rostov-on-Don, Russia)

Technical editor

Anastasia V. Sokolova

Executive Secretary

Dina P. Bogdanova

СОДЕРЖАНИЕ:

Обзоры

- ▶ Белик С.Н., Жукова Т.В., Харагургиева И.М., Аветисян З.Е., Моргуль Е.В., Руднева Ю.В., Горлов И.Ф., Крючкова В.В.
ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПИЩЕВЫХ ПРОТЕКТОРОВ ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ВРЕДНЫХ ЭФФЕКТОВ ТАБАЧНОГО ДЫМА 6–16
- ▶ Голубев Г.Ш., Сасько С.С., Бачурин С.С., Березовский Д.П.
СТРАТИФИКАЦИЯ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ ТРАВМАТОЛОГО-ОРТОПЕДИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ 17–28
- ▶ Каде А.Х., Трофименко А.И., Поляков П.П., Гусарук Л.Р., Ишевская О.П., Шадже Е.А.
МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ АБСОРБЦИИ ДЛИННОЦЕПОЧНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В КИШЕЧНИКЕ 29–36
- ▶ Казумян М.А., Василенок А.В., Теплякова Е.Д.
СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ «ДЕТИ С РЕКУРРЕНТНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ» (ЧАСТО БОЛЕЮЩИЕ ДЕТИ) И ИХ ИММУННЫЙ СТАТУС 37–43
- ▶ Стрельцов Е.А.
БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНО-БИОЛОГИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА 44–49
- ▶ Стукань А.И., Порханов В.А., Бодня В.Н., Чухрай О.Ю., Макарова Ю.М., Элизбарян И.С.
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ГОЛОВЫ И ШЕИ 50–57

Оригинальные статьи

- ▶ Абдулмуталимова Т.О., Мамашева Г.Д.
КАЧЕСТВО ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ КАК ФАКТОР РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ КОЖНЫХ ПАТОЛОГИЙ У ЖИТЕЛЕЙ СЕВЕРНОГО ДАГЕСТАНА 58–64
- ▶ Беловолова Е.В., Терентьев В.П., Кучеренко О.Б., Собин С.В., Кудрявцева Н.Ю., Джемакулов Я.К.
ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ ПРИ ПОРАЖЕНИИ МИОКАРДА РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА 65–69
- ▶ Боташева Т.Л., Хлопонина А.В., Васильева В.В., Заводнов О.П., Каушанская Л.В., Железнякова Е.В.
СЕЗОННАЯ ПЕРИОДИЧНОСТЬ МЕЛАТОНИНОВОГО ОБМЕНА И ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА БЕРЕМЕННЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА ПЛОДА 70–76
- ▶ Димитриади С.Н., Франциянц Е.М., Ушакова Н.Д., Розенко Д.А., Величко А.В.
БИОМАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПОСЛЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЛОКАЛИЗОВАННОГО РАКА ПОЧКИ 77–83
- ▶ Полунина О.С., Воронина Л.П., Севостьянова И.В., Полунина Е.А.
КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ НЕОПТЕРИНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА 84–89

Клинический случай

- ▶ Кравченко Л.В., Авилова О.В., Шокарев Р.А.
СЛУЧАЙ ГАЛАКТОЗЕМИИ У НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА С НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА 90–93

Обмен опытом

- ▶ Тодоров С.С., Сидоров Р.В., Талалаев Е.П., Шлык И.Ф.
РОЛЬ ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВ В РАЗВИТИИ ИНТИМАЛЬНОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРИ ШУНТИРОВАНИИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ 94–98

CONTENTS:

Review

- ▶ Belik S.N., Zhukova T.B., Kharagurgieva I.M., Avetisyan Z.E., Morgul E.V., Rudneva Yu.V., Gorlov I.F., Kryuchkova B.B.
POSSIBILITIES OF USE OF FOOD PROTECTORS FOR PREVENTION OF ADVERSE EFFECTS OF TOBACCO SMOKE6–16
- ▶ Golubev G.Sh., Sasko S.S., Bachurin S.S., Berezovskiy D.P.
STRATIFICATION OF DEEP VEIN THROMBOSIS AND PULMONARY EMBOLISM RISK FACTORS AFTER TRAUMA AND ORTHOPEDIC SURGERY 17–28
- ▶ Kade A.Kh., Trofimenko A.I., Polyakov P.P., Gusaruk L.R., Ishevskaia O.P., Shadzhe E.A.
MOLECULAR MECHANISMS OF LONG-CHAIN FATTY ACIDS ABSORPTION 29–36
- ▶ Kazumyan M.A., Vasilenok A.V., Teplyakova E.D.
MODERN VIEW ON A PROBLEM “CHILDREN WITH RECURRENT INFECTIONS” (FREQUENTLY ILL CHILDREN) AND THEIR IMMUNE STATUS 37–43
- ▶ Strelcov E.A.
SAFETY AND EFFICIENCY OF THERAPY BY GENE-ENGINEERING-BIOLOGICAL PREPARATIONS OF RHEUMATOID ARTHRITIS 44–49
- ▶ Stukan A.I., Porkchanov V.A., Bodnya V. N., Chjukchray O.Y., Makarova Y.M., Elizbaryan I.S.
MOLECULAR AND GENETIC PROFILE OF HEAD AND NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMA 50–57

Origin

- ▶ Abdulmutalimova T.O., Mamasheva G.D.
THE QUALITY OF DRINKING WATER AS A RISK-FACTOR OF SKIN LESIONS AMONG THE NORTH DAGHESTAN POPULATION 58–64
- ▶ Belovolova E.V., Terentev V.P., Kucherenko O.B., Sobin S.V., Kudryavtseva N.Yu., Dzhemakulov Ja.K.
DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING FOR MYOCARDIAL DAMAGE OF VARIOUS GENESIS 65–69
- ▶ Botasheva T.L., Khloponina A.V., Vasil'eva V.V., Zavodnov O.P., Kaushanskaya L.V., Zheleznyakova E.V.
SEASONAL PERIODICITY OF MELATONIN EXCHANGE AND HORMONAL STATUS OF PREGNANT WOMEN IN DEPENDENCE ON FETUS SEX 70–76
- ▶ Dimitriadi S.N., Frantsiyants E.M., Ushakova N.D., Rozenko D.A., Velichko A.V.
BIOMARKERS IN DIAGNOSTICS OF ACUTE KIDNEY INJURY AFTER THE ORGAN-PRESERVING SURGERY OF LOCALIZED RENAL CANCER..... 77–83
- ▶ Polunina O.S., Voronina L.P., Sevostyanova I.V., Polunina E.A.
CLINICAL AND PROGNOSTIC VALUE OF DETERMINING THE LEVEL OF NEOPTERIN IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION..... 84–89

Clinical case

- ▶ Kravchenko L.V., Avilova O.V., Shokarev R.A.
CASE OF GALACTOSEMIA IN A NEWBORN CHILD 90–93

Experience Exchange

- ▶ Todorov S.S., Sidorov R.V., Talalaev E.P., Shlyk I.F.
THE ROLE OF GLYCOSAMINOGLYCANS IN THE DEVELOPMENT OF INTIMAL HYPERPLASIA IN THE SHUNTING OF CORONARY ARTERIES..... 94–98

© Коллектив авторов, 2018

УДК 613.2:613.84

DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-6-16

Возможности использования пищевых протекторов для предупреждения вредных эффектов табачного дыма

С.Н. Белик¹, Т.В. Жукова¹, И.М. Харагургиева¹, З.Е. Аветисян¹, Е.В. Моргуль¹,
Ю.В. Руднева¹, И.Ф. Горлов², В.В. Крючкова³

¹Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

²Поволжский НИИ производства и переработки мясомолочной продукции, Волгоград, Россия

³Донской государственный аграрный университет, поселок Персиановский, Россия

В статье рассмотрены некоторые патогенетические механизмы вредных эффектов никотина в составе табачного дыма, а именно канцерогенез, атерогенез, тромбогенез, влияние на функциональную активность внутренних органов, а также на костную ткань и слизистую оболочку ротовой полости. Для пищевой коррекции вредных эффектов научно обосновано и рекомендовано использование ряда ингредиентов для разработки новых технологий функциональных продуктов питания. Представлены ожидаемые благоприятные биологические эффекты при систематическом потреблении данных продуктов.

Ключевые слова: курение, никотин, атерогенез, тромбогенез, функциональные ингредиенты, функциональное питание.

Для цитирования: Белик С.Н., Жукова Т.В., Харагургиева И.М., Аветисян З.Е., Моргуль Е.В., Руднева Ю.В., Горлов И.Ф., Крючкова В.В. Возможности использования пищевых протекторов для предупреждения вредных эффектов табачного дыма. *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(3):6-16. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-6-16

Контактное лицо: Аветисян Зита Ервандовна, avetisyan-rostgmu@yandex.ru.

Possibilities of use of food protectors for prevention of adverse effects of tobacco smoke

S.N. Belik¹, T.B. Zhukova¹, I.M. Kharagurgieva¹, Z.E. Avetisyan¹, E.V. Morgul¹,
Yu.V. Rudneva¹, I.F. Gorlov², B.B. Kryuchkova³

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

²Volga region scientific research institute of production and processing of meat and dairy production, Volgograd, Russia

³Don State Agrarian University, settlement Persianovsky, Russia

The article presents some pathogenetic mechanisms of adverse effects of nicotine as a part of tobacco smoke such as carcinogenesis, atherogenesis, thrombogenesis, the influence on functional activity of internals and also a bone tissue and a mucous membrane of a mouth. For food correction of adverse effects the use of a number of ingredients for development of new technologies of functional products is scientifically grounded and recommended. The expected favorable biological effects at systematic consumption of these products are presented.

Keywords: smoking, nicotine, atherogenesis, thrombogenesis, functional ingredients, functional food.

For citation: Belik S.N., Zhukova T.B., Kharagurgieva I.M., Avetisyan Z.E., Morgul E.V., Rudneva Yu.V., Gorlov I.F., Kryuchkova B.B. Possibilities of use of food protectors for prevention of adverse effects of tobacco smoke. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(3):6-16. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-6-16

Corresponding author: Zita E. Avetisyan, avetisyan-rostgmu@yandex.ru.

Введение

Никотин (пиридинметил-пирролидин) – алкалоид пиридинового ряда, содержащийся в растениях семейства паслёновых, преимущественно в листьях и стеблях табака, махорки, и обладающий выраженным аддитивным потенциалом [1]. В организм человека никотин поступает во время курения или жевания листьев табака, в результате развивается никотиновая зависимость, увеличивается толерантность к никотину, а также формируется синдром отмены [2].

По данным ВОЗ в 2015 г. распространённость курения в России среди мужчин составила 59 %, среди женщин — 22,8 % [3]. Курение увеличивает риск развития заболеваний многих органов и систем человека, способствует инвалидизации населения [4]. Ежегодно употребление табака приводит к 300 тыс. преждевременных смертей в России и 5 млн — в мире, при этом в структуре смертности 30 % составляют мужчины и 4 % женщины [5]. Являясь эпигенетическим фактором, табакокурение негативно отражается на демографическом, экономическом и оборонном потенциале страны [3,5]. По результатам мета-анализа эпигеномных ассоциаций 13-ти когорт ($n = 6,685$), установлена связь между курением матерей во время беременности и метилированием ДНК у новорожденных на более чем 6 тыс. участках генов, включая 2965 участков, ранее не связанных с курением. [6]. Эпигенетическое влияние курения матерей может реализоваться как у плода внутриутробно [7,8], так и после рождения на протяжении всей жизни в таких патологиях как эпилепсия, шизофрения, аутизм, астма, диабет 2 типа, ожирение, гипертония, рак, бесплодие и др. [6,9].

Попадая в организм в составе табачного дыма, никотин воздействует на ацетилхолиновые рецепторы никотинового типа (нАцхР). То есть влияет не на определенную область нервной системы, а на один из самых распространенных в организме рецепторов, за счет чего имеет доступ к различным структурам организма [2,10]. Кроме того, никотин легко проникает сквозь гематоэнцефалический барьер, так как третичные амины менее полярны, чем четвертичные, а, следовательно, более липофильны. В отличие от никотина, ацетилхолин содержит четвертичный атом азота и потому не проникает через биологические барьеры [1,11,12]. Основными органами-мишенями для токсических веществ табачного дыма и никотина являются легкие, а также центральная нервная, сердечно-сосудистая, мочеполовая, пищеварительная, костная системы [10]. В связи с вышеизложенным, поиск способов немедикаментозной профилактики вредных эффектов никотина в составе табачного дыма с использования пищевых протекторов является актуальным и перспективным.

В настоящее время наиболее развивающимся профилактическим направлением в нутрициологии является функциональное питание (ФП). Если лечебное питание используется для профилактики осложнений и рецидивов уже имеющихся заболеваний, то ФП позволяет предупредить их возникновение, то есть является мерой первичной профилактики [13-16]. Обогащение

традиционных продуктов питания функциональными ингредиентами, обладающими протекторными свойствами по отношению к компонентам табачного дыма, позволит снизить уровни заболеваемости, инвалидизации и преждевременной смертности, обусловленные вредным действием табачного дыма. Далее в статье рассмотрены наиболее опасные из биологических эффектов компонентов табачного дыма и возможности их алиментарной профилактики.

Канцерогенное действие

Канцерогенез – сложный многостадийный процесс, который начинается с возникновения мутации под воздействием вредных факторов, вызывающих изменения в геноме клетки, в результате которых клетка приобретает селективное преимущество в росте и тенденцию к клональной экспансии [17, 18].

Из 5 тыс. химических веществ дыма более шестидесяти являются канцерогенами. Наиболее выраженным канцерогенным эффектом обладает никотин и его метаболит, образующийся в тканях, котинин, а также табакспецифичные нитрозамины 4-(метилнитрозамино)-1-(3-пиридил)-1-бутанон и N'-нитрозонорникотин. Канцерогенный эффект этих веществ обусловлен их способностью связываться с нАцхР на клетках нервного происхождения [10,18]. В тканях млекопитающих N'-нитрозонорникотин синтезируется в реакции нитрозирования никотина с участием содержащихся в табаке алкалоидов [19].

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* была установлена высокая положительная корреляция курения с канцерогенезом. Учитывая широкую распространённость в организме нАцхР, никотин может избирательно накапливаться в различных тканях и органах, вызывая проопухолевые эффекты (аномальную клеточную пролиферацию, реактивацию теломеразы, подавление апоптоза) [20, 21]. Количество видов опухолей, рост которых обусловлен никотином, постоянно растёт. Это мелко- и мелкоклеточный рак легкого, злокачественные опухоли тканей головы и шеи, желудка, поджелудочной железы, желчного пузыря, печени, толстой кишки, молочной железы, шейки матки, мочевого пузыря и почек [18]. Наиболее высокий уровень летальных исходов имеет рак лёгких, поэтому уровень заболеваемости практически соответствует уровню смертности. Несмотря на постоянное совершенствование методов хирургической, лучевой и комплексной химиотерапии, вероятность выживания при раке лёгких очень низкая [20].

Дополнительное введение в рацион веществ, обладающих антиканцерогенными, антимутагенными, антиоксидантными и иммуномодулирующими свойствами, повышает противоопухолевый потенциал организма, препятствует трансформации здоровых клеток в опухолевые и их пролиферации [22,23].

Одной из причин канцерогенеза является истощение эндогенных уровней антиоксидантов. Установлено, что к курящих людей имеется значительное снижение сыровоточных уровней витамина К, α-каротина, β-каротина, β-криптоксантина, мелатонина, α-токоферола и лютеина (зеаксантина) [24,25]. Диетическая коррекция де-

фицита этих компонентов питания, способствует восстановлению нормальных концентраций в основном витамина С и каротинов, концентрации остальных витаминов за счёт традиционных продуктов питания восполняются недостаточно [23,26].

Использование диеты с эпикатехином и витамином Е обеспечивает антиоксидантную защиту с сильной химиопреventивной активностью против канцерогенеза, индуцированного никотином. Эпикатехин более гидрофобен, чем витамин Е, что объясняет его большую активность в защите липидного бислоя от перекисного окисления. Наибольшие радикалсвязывающие свойства установлены в отношении супероксид-радикала кислорода ($O_2^{\bullet-}$) [27]. Антиоксидантная активность связана со способностью гидроксильных катехольной группы образовывать водородные связи с двумя кислородами пероксидного радикала липидов, в результате чего происходит захват пероксидного радикала и образование компактного реакционного комплекса [28]. Таким образом, эпикатехин можно считать одним из самых мощных антиоксидантов, присутствующих в рационе человека. Особенно высокие уровни этого соединения встречаются в чае, яблоках, тёмном шоколаде и какао. Сообщается, что экстракты чая и/или его составляющие обладают антибактериальными, противовирусными, антиоксидантными, противоопухолевыми и антимуtagenными свойствами [29].

Атеросклеротическое действие

Под влиянием компонентов табачного дыма изменяется эндотелий зависимая регуляция тонуса артерий, что является предиктором патологических изменений крупных и средних артериальных стволов, в частности венечных. [30]. Компоненты табачного дыма, такие как никотин и монооксид углерода, воздействуют непосредственно на поверхность эндотелиальных клеток, приводят к повреждению эндотелия сосудов окислительным стрессом и прогрессирующему дефициту эндотелиального оксида азота (NO) посредством снижения его продукции или ускоренного разрушения супероксидными радикалами, при этом уменьшается пристеночный кровоток и стимулируется пролиферация (утолщение) эндотелия и интимы [4, 31]. Таким образом, курение можно считать одним из ведущих факторов, способствующих развитию атеросклероза (прежде всего, в венечных сосудах). Этот факт подтверждают результаты исследования липидного обмена у курящих людей, так установлен более высокий уровень триглицеридов ($1,04 \pm 0,12$ по сравнению с $0,80 \pm 0,05$ ммоль/л у некурящих ($p < 0,07$), фракции липопротеинов очень низкой плотности и ХС ($0,45 \pm 0,06$ против $0,23 \pm 0,04$ ммоль/л ($p < 0,05$), при этом снижен уровень фракций липопротеинов высокой ($1,16 \pm 0,05$ по сравнению с $1,41 \pm 0,08$ ммоль/л у некурящих [32].

Одним из способов восстановления дефицита NO и нормализации липидного обмена, является диетическая коррекция с включением в рацион арбузного концентрата или арбузных корок, основным биологически активным компонентом которых является цитруллин [33,34]. Цитруллин — α -аминокислота, которая явля-

ется промежуточным продуктом преобразования аргинина в NO [35]. Установлено, что использование такой диеты у мышей с гиперхолестеринемия-индуцированным атеросклерозом ведет к повышению концентрации в крови цитрулина, уменьшению веса тела и жировой массы, не влияет на мышечную массу. При этом снижается уровень холестерина, концентрация провоспалительных цитокинов — моноцитарного хемоаттрактанта-1 и γ -интерферона — и увеличивается содержание противовоспалительного пептида интерлейкина-10 [34].

Важными пищевыми корректорами негативного влияния никотина на сосуды являются вещества, обладающие вазопротекторными свойствами. В первую очередь, это витамин С (аскорбиновая кислота). Поскольку одной из причин снижения продукции эндотелиального NO может быть усиленная генерация свободных радикалов [4, 31], использование в питании витамина С, повышает уровень антиоксидантной защиты и снижает деградацию NO перекисными радикалами, способствует восстановлению функции эндотелия и тормозит утолщение интимы артерий [36].

Повышенное тромбообразование

Длительное курение приводит к значительным нарушениям компенсаторных механизмов гемостаза, которые проявляются процессами гиперкоагуляции [36,37]. Одной из причин тромбообразования у курильщиков является устойчивый ответ острой фазы, который сопровождается повышением уровня фибриногена, α_1 -антитрипсина, С-РБ, а также плазменного уровня IL-6-цитокина, обладающего прокоагулянтной активностью (одного из регуляторов синтеза белков острой фазы) [38]. Кроме того, при курении нарушается фибринолитическая активность, что обусловлено снижением синтеза тканевого активатора плазминогена эндотелиальными клетками и повышается функциональная активность тромбоцитов на фоне сокращения времени их жизни [39].

Установлено, что у животных, получавших никотин, время агрегации тромбоцитов в артериолах достоверно уменьшается. Введение витаминов С (аскорбиновая кислота) и Е (α -токоферол) одновременно с никотином снижает функциональную активность тромбоцитов и увеличивает время их агрегации в артериолах. Таким образом, было доказано, что никотин повышает склонность к тромбозу в мозговых артериолах *in vivo*, в то же время витамины С и Е оказывают замедляющее влияние на никотин-индуцированные тромбоцинические явления у мышей [40].

Вазопротекция с помощью витамина Е, а также N-ацетилцистеина (N-АЦЦ) значительно уменьшает скорость никотин индуцированного апоптоза эндотелиальных клеток, снижает производство фактора некроза опухоли, фактора роста эндотелия сосудов и периваскулярную активность миелопероксидазы. Эти данные свидетельствуют о том, что N-АЦЦ может быть столь же эффективным, как и витамин Е, в защите от индуцированного никотином апоптоза эндотелиальных клеток и тромбообразования [23, 41]. Установлено, что

N-ацетилцистеин препятствует снижению фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов, истощению пула глутатиона, росту количества пероксида водорода и снижению активности антиоксидантных ферментов, уровня нитрит-ионов [41].

Одним из наиболее распространенных факторов риска тромбофилии является гипергомоцистеинемия. Курение способствует резкому повышению содержания гомоцистеина в крови, который вызывает эндотелиальную дисфункцию и повреждение эндотелия, увеличение пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, стресс эндоплазматического ретикулума, приводящий к нарушению биосинтеза холестерина и вызывающий апоптоз эндотелиальных клеток, оказывает протромботическое действие [42-44]. Низкая концентрация фолиевой кислоты в плазме крови способна значительно влиять на содержание гомоцистеина в сторону его повышения [45]. Кроме этого фолиевая кислота является кофактором эндотелиальной синтазы оксида азота и определяет активность этого фермента. Её применение обеспечивает улучшение показателей эндотелиальной функции. Фолиевая кислота — субстрат для лабильных метильных групп метионинового цикла [46]. В качестве субстрата для этого процесса в организме служат поступающие с пищей фолаты, которые в печени быстро восстанавливаются до тетрагидрофолата. Одно из производных тетрагидрофолата (5,10-метилентетрагидрофолат) используется для биосинтеза нуклеотидов, необходимых для построения ДНК и РНК. Другое производное, 5-метилтетрагидрофолат — важный источник метильных групп для превращения неоптимального, с точки зрения физиологии, гомоцистеина в защитный метионин [45, 46].

Повреждение зубов и слизистой рта

Среди негативных эффектов никотина следует выделить неблагоприятное воздействие на клеточном и молекулярном уровнях на слизистую оболочку полости рта и зубы [47,48]. Установлено, что концентрация свободного кальция в ротовой жидкости курящих людей достоверно выше, чем у некурящих — $3, 15 \pm 0,02$ ммоль/л и $1,22 \pm 0,01$ ммоль/л ($p \leq 0,05$) соответственно и выше нормы ($0,64-1,84$ ммоль/л), что связано с выходом свободного кальция из эмали зубов, и сопровождается деминерализацией. Этот факт объясняет высокий уровень распространённости кариеса и воспалительных явлений в пародонте у курильщиков [47,49]. Протекторами данного негативного эффекта могут служить витамин Е и витамин С, которые являются антиоксидантами с положительным эффектом на заживление ран и образование костей. Эффективность витамин Е по отношению к повышению жизнеспособности, пролиферации и миграции и уменьшения апоптоза клеток, подверженных воздействию никотина или котинина статистически более достоверна, чем для витамина С. Установлено, что витамин С и, особенно, витамин Е (системно и/или локально) могут быть важными компонентами питания при восстановлении и регенерации твердых и мягких тканей ротовой полости у курильщиков [48,50].

Нарушение функций внутренних органов

Безусловно, основным органом-мишенью при табакокурении являются лёгкие. При курении резко усиливаются окислительные процессы в легочной ткани. Это приводит к снижению содержания глутатиона, что в свою очередь сопровождается нарушением функции сурфактанта и усилением активности цитокинов — медиаторов воспаления [51]. АЦЦ является поставщиком тиоловых групп и способствует восстановлению содержания внутриклеточного глутатиона, оказывая прямое антиоксидантное действие [41]. Благодаря наличию в молекуле свободной сульфгидрильной группы, ацетилцистеин разрывает дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты, что снижает их полимеризацию и вязкость бронхиального секрета, ускоряет мукоцилиарный клиренс [42,52]. Выраженные антиоксидантные и пневмопротекторные свойства ацетилцистеина обеспечивают защиту органов дыхания от токсического воздействия табачного дыма.

Никотин индуцирует высокие уровни ферментов печени, TGF- β 1 (трансмутирующего фактора роста β -1), VCAM-1 (молекулы адгезии сосудистых клеток-1) и дислипидемию с гистопатологическими изменениями в легких и печени. Альфа-липоевая кислота ослабляет окислительный стресс, вызванный никотином, нормализует уровни супероксиддисмутазы и глутатиона, нивелирует дислипидемию и снижает уровни TGF- β 1 и VCAM-1, улучшая гистопатологию легких и печени [53].

Эпидемиологические данные настоятельно указывают на связь между курением сигарет и нарушением функций поджелудочной железы [54,55]. Дополнение рационов фолиевой кислотой и витамином B₁₂ (цианокобаламин) подавляет никотининдуцированные изменения HbA1c (гликированного гемоглобина), инсулина, TNF- α , IL-6, генерирование активных форм кислорода и ослабление изменений маркеров окислительного стресса. Фолиевая кислота и витамин B₁₂ также противодействуют повышенной экспрессии содержания белка и mPNC, TNF- α и синтазы оксида азота, индуцируемых никотином. Кроме того, фолиевая кислота и витамин B₁₂ в комбинации ограничивают индуцированные никотином изменения клеточного цикла и чрезмерный апоптоз панкреатических β -клеток, а также успешно притупляют вызванное никотином изменение в потере потенциала митохондриальной мембраны [55, 56]. Таким образом, фолиевая кислота и витамин B₁₂ могут оказывать ингибирующее действие в отношении никотининдуцированного клеточного окислительного стресса и улучшать функциональный статус островковых клеток путем снижения концентрации свободных радикалов и ингибирования образования провоспалительных медиаторов [57].

На основании вышеизложенного можно заключить, что наиболее адекватными пищевыми корректорами вредных эффектов никотина являются аскорбиновая кислота, витамин Е, N-ацетилцистеин, эпикатехин, α -липоевая кислота, фолиевая кислота, витамин B12 и др. Ожидаемые благоприятные биологические эффекты данных веществ в составе натуральных продуктов питания при систематическом потреблении представлены в табл. 1.

Таблица / Table 1

Некоторые функциональные ингредиенты, рекомендуемые для использования при производстве функциональных продуктов, предназначенных для предупреждения вредных эффектов табачного дыма [58,59,60]

Some functional ingredients recommended for use in production of the functional products intended for prevention of adverse effects of tobacco smoke [58, 59,60]

Функциональный пищевой ингредиент (ФПИ) <i>Functional alimentary ingredient (FAI)</i>	Ожидаемый благоприятный биологические эффекты при систематическом потреблении <i>The expected favorable biological effects at systematic consumption</i>	Натуральные продукты питания в состав которых входит ФПИ <i>Natural food which part the functional alimentary ingredient is</i>
1	2	3
Аскорбиновая кислота (витамин С) <i>Ascorbic acid (vitamin C)</i>	Антиоксидант. Обеспечивает синтез коллагена и нормализацию проницаемости капилляров. Участвует в регулировании углеводного обмена, окислительно-восстановительных процессов, свертываемости крови, регенерации тканей, образования стероидных гормонов, обеспечивает нормальный гематологический и иммунологический статус организма и его устойчивость к инфекции и стрессу. <i>Antioxidant. It provides synthesis of a collagen and normalization of permeability of capillaries. It participates in adjustment of carbohydrate metabolism, oxidation-reduction processes, coagulability of a blood, an anogenesis, formation of steroid hormones, provides the normal hematological and immunologic status of an organism and its fastness to an infection and a stress.</i>	Плоды свежего шиповника, болгарского чёрной смородины и облепихи, красного перца, перец зелёный сладкий, петрушка, брюссельская капуста, укроп, черешша, киви, земляника садовая, цитрусовые и т.д. <i>Fresh rosehips, blackcurrant and seabuckthorn, red pepper, green sweet pepper, parsley, brussels sprouts, fennel, ramson, kiwi, garden strawberry, citrus, etc</i>
Цианокобаламин (витамин В12) <i>Cyanocobalamine (vitamin B12)</i>	Является фактором роста, необходим для нормального кроветворения, активирует обмен углеводов, липидов и аминокислот. Активирует свертывающую систему, понижает содержание холестерина в крови. <i>It is a growth factor. It is necessary for a normal hemopoiesis and it activates exchange of carbohydrates, lipids and amino acids. It activates coagulant system and lowers the content of cholesterol in a blood.</i>	Синтезируется исключительно бактериями, актиномицетами. Из животных тканей наиболее богаты витамином В12 печень и почки, где он накапливается. <i>It is synthesized by bacteria, actinomycetes. The liver and kidneys where it collects are richest with B12 vitamin among animal tissues.</i>
Фолиевая кислота (витамин В9) <i>Folic acid (vitamin B9)</i>	Является ключевым фактором в эпигенетическом метилировании ДНК, регулирующем экспрессию каждого гена в геноме, необходимы для деления и роста клеток. Необходима для нормального образования клеток крови. Вместе с витамином В12 стимулирует эритропоэз, участвует в синтезе аминокислот, нуклеиновых кислот, пуринов, в обмене холина и других метаболических процессах. <i>It is a key factor in an epigenetic methylation DNA, regulating an expression each gene in a genome. It is necessary for division and body height of cells and for normal formation of blood cells. Together with B12 vitamin it stimulates an erythrocytogenesis, participates in synthesis of amino acids, nucleic acids, purines, in exchange of a choline and other metabolic processes.</i>	Зелёный салат, шпинат, петрушка, зелёная ботва большинства овощей. Такие продукты как свекла, горох, фасоль, морковь, тыква, огурцы, грибы (особенно шампиньоны, белые и боровики), тоже богаты фолиевой кислотой. <i>Green salad, spinach, parsley, green tops of vegetable of the majority of vegetables. Such products as beet, peas, haricot, carrots, pumpkin, cucumbers, mushrooms (especially champignons, white and boletuses), are rich with folic acid too.</i>
α-токоферол (витамин Е) <i>α-tocopherol (vitamin E)</i>	Антиоксидант. Образует устойчивые малореакционноспособные свободные радикалы в результате отщепления атома водорода от гидроксильной группы при взаимодействии с активными радикалами. Является своеобразной «ловушкой» для активных радикалов, легко реагирует с ними, образуя малоактивный радикал, который далее рекомбинирует, и таким образом цепной радикальный процесс обрывается. <i>Antioxidant. Forms steady low-reactive free radicals as a result of eliminating of a hydrogen atom from hydroxyl group at interaction with active radicals. Is peculiar "trap" for active radicals, easily reacts with them, forming a low-active radical which recombines further, and thus chain radical process breaks.</i>	Масло зародышей пшеницы и сами зародыши пшеницы. В столовой ложке – суточная доза витамина Е. Соевое, подсолнечное, оливковое, рапсовое и другие растительные масла. <i>Wheat germ oil and germs of wheat. It is a daily dose of vitamin E in a tablespoon. Soy, sunflower, olive, rape and other vegetable oils.</i>

1	2	3
Ретинол (витамин А) <i>Retinol</i> (<i>vitamin A</i>)	Антиоксидант. Метаболический предшественник витамина А - β-каротин способен блокировать образование синглетного кислорода - O ₂ , поглощая энергию возбужденного электрона без каких-либо химических превращений, возвращая O ₂ в основное (триплетное) состояние без повреждения окружающих биологических систем. Обеспечивает процессы светового и цветового зрения. Необходим для нормального деления тканей, обеспечивающих барьерные функции (эпителий кожи, глаз, пищеварительного тракта, дыхательных, мочевыводящих путей). Участвует в реализации клеточного и гуморального иммунного ответа. <i>Antioxidant. The metabolic precursor of vitamin A - β-Carotin is capable to block formation of singlet oxygen - O₂, absorbing energy of the excited electron without any chemical transformations, returning O₂ in the main (triplet) state without damage of surrounding biological systems. Provides processes of light and color vision. It is necessary for normal division of the tissues providing barrier functions (an epithelium of a skin, an eye, a digestive tube, respiratory, urinary tract). Participates in realization of a cellular and humoral immune response.</i>	Рыбий жир и печень, следующими в ряду стоят сливочное масло, яичные желтки, сливки и цельное молоко. Зеленые и желтые овощи (морковь, тыква сладкий перец, шпинат, брокколи, зеленый лук, зелень петрушки), бобовые (соя, горох), персики, абрикосы, яблоки, арбуз, дыня, шиповник, облепиха и др. <i>Cod-liver oil and liver, cost butter, egg yolks, cream and whole milk. Green and yellow vegetables (carrots, pumpkin sweet pepper, spinach, broccoli, green onions, parsley greens), bean (soy, peas), peaches, apricots, apples, watermelon, melon, dogrose, sea-buckthorn, etc.</i>
Альфа-липовая кислота (витамин N) <i>Alpha lipoic acid</i> (<i>vitamin N</i>)	Антиоксидант. Взаимодействует с аминокислотой остатка лизина молекулы фермента, связываются с ним ковалентной амидной связью, образуя так называемую «липоамидную ручку». Дисульфидный мостик «липоамидной ручки» выполняет функцию окислительно-восстановительного центра. Липоамид является простетической группой всех мультиферментных комплексов, осуществляющих окислительное декарбоксилирование 2-кетокислот. <i>Antioxidant. Interacts with an enzyme molecule lysine rest amino group, are bound to it covalent amide bond, forming the so-called "lipoamide handle". The disulfide bond of "the lipoamide handle" performs function of the oxidation-reduction center. The lipoamide is prosthetic group of all multifermment complexes which are carrying out oxidizing decarboxylation of 2 ketoacids.</i>	Говядина, в частности – почки, печень и желудок, свинина – мясо, а также субпродукты. Альфа-липовая кислота содержится во многих злаках – цельнозерновые пшеница, овес, лён, гречиха, пшено и рис. Beef, in particular – kidneys, a liver and a stomach, pork – meat and also offal. <i>Alpha lipoic acid contains in many cereals – wholegrain wheat, oats, a flax, buckwheat, millet and rice.</i>
N-ацетилцистеин <i>N-acetylcysteine</i>	Антиоксидант. Имеет SH-группу, способную нейтрализовать свободные радикалы. Является поставщиком цистеина для синтеза глутатиона. Выраженный муколитический эффект. В молекуле АЦЦ содержатся реактивные сульфгидрильные группы, разрывающие дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты. <i>Antioxidant. It has SH-group capable to neutralize free radicals. It is a supplier of Cysteine for glutathione synthesis. The expressed mucolytic effect. The molecule of N-acetylcysteine contains the reactive sulfhydryl groups breaking disulfide links of acidic mucopolysaccharides of a sputum.</i>	Рыба лососёвых пород, свинина, курица, горох, красный перец, чеснок, грецкий орех и семена подсолнечника. Эффект усиливается при совместном применении с аскорбиновой кислотой и селеном. <i>Fish of salmon breeds, pork, chicken, peas, red pepper, garlic, walnut and seeds of sunflower. The effect amplifies at combined use with ascorbic acid and selenium.</i>
Катехины (полифенольные соединения) <i>Catechines</i> (<i>polyphenol compounds</i>)	Антиоксиданты. Взаимодействуют с гидроксильным (L-O•) и пероксильным (L-OO•)-радикалами липидов (алькоксиллами) благодаря их способности отдавать электрон (или атом водорода). В результате образуются радикалы фенолов – феноксила, которые не участвуют в распространении окислительного процесса. Увеличивают выработку NO, расширяя просвет сосудов, предупреждая атеросклероз. <i>Antioxidants. Interact with hydroxyl (L-O •) - and peroxy (L-OO •) - radicals of lipids thanks to their ability to give an electron (or a hydrogen atom). Radicals of phenols – phenoxyls which don't participate in diffusion of oxidizing process are as a result formed. Enlarge NO development, dilating a lumen of vessels, warning an atherosclerosis.</i>	Белый, зелёный чай, яблоки, айва, абрикосы, персики, сливы, вишни, земляника, смородина, малина, брокколи, шпинат, морковь и др., тёмный шоколад. <i>White, green tea, apples, quince, apricots, peaches, plums, cherries, strawberry, currant, raspberry, broccoli, spinach, carrots, dark chocolate, etc.</i>

Использование вышеперечисленных ингредиентов в составе натуральных функциональных продуктов позволит профилировать развитие патологических

процессов и осложнений, связанных с табакокурением, будет способствовать снижению инвалидизации и преждевременной смертности населения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Цетлин В.И., Кашеверов И.Е. Никотин и его рецепторы - о вредном и полезном // *Природа*. - 2012. - № 4. - С. 23-30.
2. Bruin J.E., Gerstein H.C., Holloway A.C. Long-term consequences of fetal and neonatal nicotine exposure: a critical review // *Toxicological Sciences*. - 2010. - N116 (2). - P. 364-374. doi: 10.1093/toxsci/kfq103.
3. Ситковский А.М. Ситуация с курением табака в Российской Федерации [Электронный ресурс] // *Исследования РИСИ*. Доступно по: <https://riss.ru/demography/demography-research/38818> (дата обращения: 03.02.2017).
4. Явная И.К. Влияние курения табака на эндотелий сосудов и микроциркуляторное русло // *Дальневосточный медицинский журнал*. - 2012. - № 2. - С. 136-139.
5. Масленикова Г.Я., Мартынич С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Медицинские и социально-экономические потери, обусловленные курением мужского населения России // *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья*. - 2004. - № 3. - С. 5-9.
6. Joubert B.R., Felix J.F., Yousefi P., Bakulski K.M., Just A.C., et al. DNA Methylation in Newborns and Maternal Smoking in Pregnancy: Genome-wide Consortium Meta-analysis // *Am J Hum Genet*. - 2016. - V.8(4). - P.680-96. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.02.019.
7. Maden C.H., Gomes J., Schwarz Q., Davidson K., Tinker A., Ruhrberg C. NRP1 and NRP2 cooperate to regulate gangliogenesis, axon guidance and target innervation in the sympathetic nervous system // *Dev Biol*. - 2012. - V.369(2). - P.277-85. doi: 10.1016/j.ydbio.2012.06.026
8. Wu S., Yue W., Jia M., Ruan Y., Lu T., et al. Association of the neuropilin-2 (NRP2) gene polymorphisms with autism in Chinese Han population // *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. - 2007. - V.144B(4). - P.492-5. doi: 10.1002/ajmg.b.30495
9. Li J.M., Lu C.L., Cheng M.C., Luu S.U., Hsu S.H., et al. Role of the DLGAP2 gene encoding the SAP90/PSD-95-associated protein 2 in schizophrenia // *PLoS One*. - 2014. - V.9(1). - P.85373. doi: 10.1371/journal.pone.0085373
10. Wu C.H., Lee C.H., Ho Y.S. Nicotinic acetylcholine receptor-based blockade: Applications of molecular target for cancer therapy. // *Clin. Cancer Res*. - 2011. - N.17. - P. 3533-3541. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2434
11. Никотин как алкалоид. [Электронный ресурс]: <https://biomolecula.ru/articles/nikotin-kak-alkaloid> (Дата обращения 28.01.2017).
12. Yanbaeva D.G., Dentener M.A., Creutzberg E.C., Wesseling G., Wouters E.F. Systemic Effects of Smoking. // *CHEST*. - 2007. - V.131. N 5. - P. 1557-1566. doi: 10.1378/chest.06-2179
13. Горлов И.Ф., Нелепов Ю.Н., Сложенкина М.И., Коровина Е.Ю., Симон М.В. Разработка новых функциональных продуктов на основе использования пророщенного нута // *Все о мясе*. - 2014. - № 1. - С. 28-31.
14. Горлов И.Ф., Сложенкина М.И., Бушуева И.С. Улучшение потребительских свойств мясных продуктов за счет биологически активных веществ // *Хранение и переработка сельхозсырья*. - 2013. - № 5. - С. 32-33.
15. Крючкова В.В., Белик С.Н., Друкер О.В. Пищевая ценность растительных ингредиентов для обогащения кисломолочного продукта // *Вестник Донского государственного аграрного университета*. - 2015. - № 2-2 (16). - С. 74-81.

REFERENCES

1. Cetlin VI, Kasheverov IE. Nicotine and its receptors - about harmful and useful. *Priroda*. 2012;4:23-30. (in Russ.)
2. Bruin JE, Gerstein HC, Holloway AC. Long-term consequences of fetal and neonatal nicotine exposure: a critical review. *Toxicological Sciences*. 2010;116 (2):364-374. doi: 10.1093/toxsci/kfq103.
3. Sitkovskij AM. Situation with smoking of tobacco in the Russian Federation. *Issledovaniya RISI*. Available at: <https://riss.ru/demography/demography-research/38818>. Data obrashheniya: 03.02.2017. (in Russ.)
4. Javnaja IK. Influence of smoking of tobacco on endoteliya of vessels and the microcirculator course. *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal*. 2012;(2):136-139. (in Russ.)
5. Maslennikova GYa, Martynchik SA, Shal'nova SA, Deev AD, Oganov RG. The medical and social economic losses caused by smoking of male population of Russia. *Profilaktika zabolevanij i ukreplenie zdorov'ja*. 2004;(3):5-9. (in Russ.)
6. Joubert BR, Felix JF, Yousefi P, Bakulski KM, Just AC, et al. DNA Methylation in Newborns and Maternal Smoking in Pregnancy: Genome-wide Consortium Meta-analysis. *Am J Hum Genet*. 2016;8(4):680-96. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.02.019
7. Maden CH, Gomes J, Schwarz Q, Davidson K, Tinker A, Ruhrberg C. NRP1 and NRP2 cooperate to regulate gangliogenesis, axon guidance and target innervation in the sympathetic nervous system. *Dev Biol*. 2012;369(2):277-85. doi: 10.1016/j.ydbio.2012.06.026
8. Wu S, Yue W, Jia M, Ruan Y, Lu T, et al. Association of the neuropilin-2 (NRP2) gene polymorphisms with autism in Chinese Han population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2007;144B(4):492-5. doi: 10.1002/ajmg.b.30495
9. Li JM, Lu CL, Cheng MC, Luu SU, Hsu SH, et al. Role of the DLGAP2 gene encoding the SAP90/PSD-95-associated protein 2 in schizophrenia. *PLoS One*. 2014;9(1):e85373. doi: 10.1371/journal.pone.0085373
10. Wu CH, Lee CH, Ho YS. Nicotinic acetylcholine receptor-based blockade: Applications of molecular target for cancer therapy. *Clin. Cancer Res*. 2011;17(11):3533-41. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2434
11. Nicotine as alkaloid. [Elektronnyj resurs]: <https://biomolecula.ru/articles/nikotin-kak-alkaloid> (data obrashheniya 28.01.2017). (in Russ.)
12. Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, Wesseling G, Wouters EF. Systemic Effects of Smoking. *Chest*. 2007;131(5):1557-66. doi: 10.1378/chest.06-2179
13. Gorlov IF, Nelepov JuN, Slozhenkina MI, Korovina EJu, Simon MV. Development of new functional products on the basis of use of germinated chick-pea. *Vse o mjase*. 2014;1:28-31. (in Russ.)
14. Gorlov I.F., Slozhenkina M.I., Bushueva I.S. Improvement of consumer properties of meat products at the expense of biologically active agents. *Hranenie i pererabotka sel'hozsyrya*. 2013;5:32-33. (in Russ.)
15. Krjuchkova VV, Belik SN, Druker OV. Nutrition value of vegetable ingredients for enrichment of fermented milk product. *Vestnik Donskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*. 2015;2(16):74-81. (in Russ.)
16. Krjuchkova VV, Belik SN, Gorlov IF, Avetisjan ZE. Assessment of nutrition and biological value of the cottage cheese product enriched with a vegetable and animal complex. *V mire nauchnyh otkrytij*. 2015;10.1(70):521-538. (in Russ.)

16. Крючкова В.В., Белик С.Н., Горлов И.Ф., Аветисян З.Е. Оценка пищевой и биологической ценности творожного продукта, обогащённого растительно-животным комплексом // *В мире научных открытий*. - 2015. - № 10.1 (70). - С. 521-538.
17. Koukourakis G., Zacharias, G. Nicotine has implications in different tumours types. Expert's eye making a literature analysis. // *J. BUON*. - 2011. - N 16. - P. 210-214.
18. Grando S.A. Connections of nicotine to cancer // *Nature Reviews Cancer*. - 2014. - Vol.14. - P. 419-429. doi: 10.1038/nrc3725
19. Kim H.J., Shin H.S. Determination of tobacco-specific nitrosamines in replacement liquids of electronic cigarettes by liquid chromatography-tandem mass spectrometry // *J. Chromatogr. A*. - 2013. - N 12. (91). - P. 48-55. doi: 10.1016/j.chroma.2013.03.035
20. Левшин Ф.В., Заридзе Д.Г. Табак и злокачественные опухоли // *Вопросы онкологии*. - 2003. - № 4. - С. 391-399.
21. Wessler I., Kirkpatrick C.J. Acetylcholine beyond neurons: the non-neuronal cholinergic system in humans // *Br. J. Pharmacol.* - 2008. - Vol. 154. - P. 1558-1571. doi: 10.1038/bjp.2008.185
22. Сергеев А.В., Шашкина М.Я. Итоги и перспективы создания средств химиопрофилактики рака // *Российский биотерапевтический журнал*. - 2006. - Т. 5. № 3. - С. 106-114.
23. Demiralay R., Gürsan N., Erdem H. Regulation of nicotine-induced apoptosis of pulmonary artery endothelial cells by treatment of N-acetylcysteine and vitamin E // *Hum. Exp. Toxicol.* - 2007. - N. 26(7). - P. 595-602. doi: 10.1177/0960327106070079551
24. Arriaga-Alba M., Rivera-Sánchez R., Parra-Cervantes G., Barro-Moreno F., Flores-Paz R., García-Jiménez E. Antimutagenesis of beta carotene to mutation induced by quinolone on *Salmonella typhimurium* // *Arch. Med. Res.* - 2000. - 31, № 2. - P.156-161.
25. Wei W, Kim Y, Boudreau N. Association of smoking with serum and dietary levels of antioxidants in adults: NHANES III, 1988 -1994. // *Am J Public Health*. - 2001. - V.91. - P.258 - 264.
26. Pellegrini M.P., Newby D.E, Johnston N.R., Maxwell S., Webb D.J. Vitamin C has no effect on endothelium-dependent vasomotion and acute endogenous fibrinolysis in healthy smokers. // *J Cardiovasc Pharmacol.* - 2004. - V.44. - P.117-124.
27. Тараховский Ю.С., Ким Ю.А., Абдралилов Б.С., Музафаров Е.Н. *Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина*. - Пушино: Synchrobook, 2013.
28. Michalak A. Phenolic compounds and their antioxidant activity in plants growing under heavy metal stress // *Polish J. Environ. Stud.* - 2006. - № 15. - P. 523-530.
29. Al-Malki A.L., Moselhy S.S. Protective effect of vitamin E and epicatechin against nicotine-induced oxidative stress in rats // *Toxicol. Ind. Health*. - 2013. - N. 29(2). - P. 202-208. doi: 10.1177/0748233711430976
30. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Georgakopoulos D., Bull C., Thomas O., et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults // *Circulation*. - 1993. - Vol. 88. Part 1. - P. 2149-2155.
31. Czernin J., Sun K., Brunken R., Böttcher M., Phelps M., Schelbert H. Effect of acute and long-term smoking on myocardial blood flow and flow reserve. *Circulation*. 1995;91:2891-2897.
32. Latfullin I.A. *Coronary heart disease: major factors of risk, treatment*. Kazan': Izd-vo Kazan. un-ta; 2017. (in Russ.)
33. Kalinichenko L.A., Krjuchkova V.V., Belik S.N., Mosolova N.I. Studying of opportunities of use of the enriched dairy drink for prevention of development of alimentary obesity. *Pishhevaja promyshlennost'*. 2014;12:56-59. (in Russ.)
34. Poduri A., Rateri D.L., Saha S.K., Saha S., Daugherty A. Citrullus lanatus 'sentinel' (watermelon) extract reduces atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *J Nutr Biochem*. 2013;24(5):882-886. doi: 10.1016/j.jnutbio.2012.05.011
35. Altas S., Kizil G., Kizil M., Ketani A., Haris P.I. Protective effect of Diyarbakir watermelon juice on carbon tetrachloride-induced toxicity in rats. *Food Chem Toxicol*. 2011;49:2433-2438. doi: 10.1016/j.fct.2011.06.064
17. Koukourakis G, Zacharias, G. Nicotine has implications in different tumours types. Expert's eye making a literature analysis. *J. BUON*. 2011;16:210-214.
18. Grando SA. Connections of nicotine to cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2014;14:419-429. doi: 10.1038/nrc3725
19. Kim HJ, Shin HS. Determination of tobacco-specific nitrosamines in replacement liquids of electronic cigarettes by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A*. 2013;12(91):48-55. doi: 10.1016/j.chroma.2013.03.035
20. Levshin FV, Zaridze DG. Tobacco and malignant tumors. *Voprosy onkologii*. 2003;4:391-399. (in Russ.)
21. Wessler I, Kirkpatrick CJ. Acetylcholine beyond neurons: the non-neuronal cholinergic system in humans. *Br. J. Pharmacol*. 2008;154:1558-1571. doi: 10.1038/bjp.2008.185
22. Sergeev AV, Shashkina MJa. Results and prospects of creation of means of chemoprophylaxis of cancer. *Rossiiskij bioterapevticheskij zhurnal*. 2006;5(3):106-114. (in Russ.)
23. Demiralay R, Gürsan N, Erdem H. Regulation of nicotine-induced apoptosis of pulmonary artery endothelial cells by treatment of N-acetylcysteine and vitamin E. *Hum. Exp. Toxicol*. 2007;26(7):595-602. doi: 10.1177/0960327106070079551
24. Arriaga-Alba M, Rivera-Sánchez R, Parra-Cervantes G, Barro-Moreno F, Flores-Paz R, García-Jiménez E. Antimutagenesis of beta carotene to mutation induced by quinolone on *Salmonella typhimurium*. *Arch. Med. Res*. 2000;31(2):156-161.
25. Wei W, Kim Y, Boudreau N. Association of smoking with serum and dietary levels of antioxidants in adults: NHANES III, 1988 -1994. // *Am J Public Health*. - 2001. - V.91. - P.258 - 264.
26. Pellegrini MP, Newby DE, Johnston NR, Maxwell S, Webb DJ. Vitamin C has no effect on endothelium-dependent vasomotion and acute endogenous fibrinolysis in healthy smokers. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2004;44:117-124.
27. Tarahovskij JuS. Kim JuA, Abdrasilov BS, Muzafarov EN. *Flavonoids: biochemistry, biophysics, medicine*. Pushhino: Synchrobook; 2013. (in Russ.)
28. Michalak A. Phenolic compounds and their antioxidant activity in plants growing under heavy metal stress. *Polish J. Environ. Stud*. 2006;15:523-530.
29. Al-Malki AL, Moselhy SS. Protective effect of vitamin E and epicatechin against nicotine-induced oxidative stress in rats. *Toxicol. Ind. Health*. 2013;29(2):202-208. doi: 10.1177/0748233711430976
30. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation*. 1993;88(1):2149-2155.
31. Czernin J, Sun K, Brunken R, Böttcher M, Phelps M, Schelbert H. Effect of acute and long-term smoking on myocardial blood flow and flow reserve. *Circulation*. 1995;91:2891-2897.
32. Latfullin IA. *Coronary heart disease: major factors of risk, treatment*. Kazan': Izd-vo Kazan. un-ta; 2017. (in Russ.)
33. Kalinichenko LA, Krjuchkova VV, Belik SN, Mosolova NI. Studying of opportunities of use of the enriched dairy drink for prevention of development of alimentary obesity. *Pishhevaja promyshlennost'*. 2014;12:56-59. (in Russ.)
34. Poduri A, Rateri DL, Saha SK, Saha S, Daugherty A. Citrullus lanatus 'sentinel' (watermelon) extract reduces atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *J Nutr Biochem*. 2013;24(5):882-886. doi: 10.1016/j.jnutbio.2012.05.011
35. Altas S, Kizil G, Kizil M, Ketani A, Haris PI. Protective effect of Diyarbakir watermelon juice on carbon tetrachloride-induced toxicity in rats. *Food Chem Toxicol*. 2011;49:2433-2438. doi: 10.1016/j.fct.2011.06.064

- ного кисломолочного напитка для предупреждения развития алиментарного ожирения // *Пищевая промышленность*. - 2014. - № 12. - С. 56-59.
34. Poduri A., Rateri D.L., Saha S.K., Saha S., Daugherty A. Citrullus lanatus 'sentinel' (watermelon) extract reduces atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. // *J Nutr Biochem*. - 2013. - V.24(5). - P.882-886. doi: 10.1016/j.jnutbio.2012.05.011
 35. Altas S., Kizil G., Kizil M., Ketani A., Haris P.I. Protective effect of Diyarbakir watermelon juice on carbon tetrachloride-induced toxicity in rats. // *Food Chem Toxicol*. - 2011. - V.49. - P. 2433-2438. doi: 10.1016/j.fct.2011.06.064
 36. Виноградова Т.А. Патогенетически обоснованная терапия артериальной гипертензии и механизмы действия ангиопротекторных средств (небилет, аскорбиновая кислота) // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. - 2003. - № 1. - С. 52-58.
 37. Арлыт А.В., Ивашев М.Н., Савенко И.А. Влияние никотина на кровообращение мозга // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. - 2013. - № 11-2. - С. 90-91.
 38. Newby D.E., Witherow F.N., Wright R.A., Bloomfield P., Ludlam C.A., et al. Hypercholesterolaemia and lipid lowering treatment do not affect the acute endogenous fibrinolytic capacity in vivo // *Heart*. - 2002. - V.87(1). - P.48-53.
 39. Fuster V., Chesebro J.H., Frye R.L., Elveback L.R. Platelet survival and the development of coronary artery disease in the young adult: effects of cigarette smoking, strong family history and medical therapy // *Circulation*. - 1981. - V.63. - P.546-551.
 40. Fahim M.A., Nemmar A., Singh S., Hassan M.Y. Antioxidants alleviate nicotine-induced platelet aggregation in cerebral arterioles of mice in vivo // *Physiol Res*. - 2011. - N. 60(4). - P. 695-700.
 41. Aruoma O.I., Halliwell B., Hoey B.M. The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide and hypochlorous acid // *Free Radic. Biol. Med.* - 1989. - № 6 (6). - P. 593-597.
 42. Девина Е.А., Принькова Т.Ю., Таганович А.Д. Влияние n-ацетилцистеина на функциональную активность альвеолярных макрофагов, контактировавших с экстрактом сигаретного дыма, и показатели метаболизма активных форм кислорода и азота // *Весці нацыянальнай акадэміі навук беларусі. серыя медыцынскіх навук*. - 2010. - №4. - С. 72-79.
 43. Austin R.C., Lentz S.R., Werstuck G.H. Role of hyperhomocysteinemia in endothelial dysfunction and atherothrombotic disease // *Cell Death Differ*. - 2004. - Vol.11. - P. 56-64. doi: 10.1038/sj.cdd.4401451
 44. Zhang C., Cai Y., Adachi M.T., Oshiro S., Aso T., Kaufman R.J., Kitajima S. Homocysteine induces programmed cell death in human vascular endothelial cell throw activation of the unfolded protein response // *J. Biol. Chem.* - 2001. - Vol.276(38). - P. 35867-35874. doi: 10.1074/jbc.M100747200
 45. Borradale D.C., Kimlin M.G. Folate degradation due to ultraviolet radiation: possible implications for human health and nutrition // *Nutr. Rev.* - 2012. - Vol. 70 (7). - P. 414-422. doi: 10.1111/j.1753-4887.2012.00485.x
 46. Geissler C., Power H. *Human nutrition*. - London: Elsevier Ltd; 2005.
 47. Ломова А.В., Пронин С.В., Рюткина Л.А. Особенности влияния курения на состояние костной ткани у женщин с сахарным диабетом 2 типа в постменопаузе // *Journal of Siberian Medical Sciences*. - 2013. - №6. - С. 65.
 48. Guthrie J.R., Dennerstein L., Wark J.D. Risk Factors for Osteoporosis // *Medscape Women's Health*. - 2000. - N 5 (4). - P.E1.
 49. Пурсанова А.Е., Кушиева А.О. Воздействие никотина на содержание ионизированного кальция в биологической
 36. Vinogradova T.A. Pathogenetic reasonable therapy of an arterial hypertension and mechanisms of action of angioprotectorny means (neбилет, ascorbic acid). *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2003;1:52-58. (in Russ.)
 37. Arl't AV, Ivashev MN, Savenko IA. Influence of nicotine on blood circulation of a brain. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij*. 2013;11(2):90-91. (in Russ.)
 38. Newby DE, Witherow FN, Wright RA, Bloomfield P, Ludlam CA, et al. Hypercholesterolaemia and lipid lowering treatment do not affect the acute endogenous fibrinolytic capacity in vivo. *Heart*. 2002;87(1):48-53.
 39. Fuster V, Chesebro JH, Frye RL, Elveback LR. Platelet survival and the development of coronary artery disease in the young adult: ffects of cigarette smoking, strong family history and medical therapy. *Circulation*. 1981;63:546-551.
 40. Fahim MA, Nemmar A, Singh S, Hassan MY. Antioxidants alleviate nicotine-induced platelet aggregation in cerebral arterioles of mice in vivo. *Physiol Res*. 2011;60(4):695-700.
 41. Aruoma OI, Halliwell B, Hoey BM. The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hvdroxyl radical, superoxide and hypochlorous acid. *Free Radic. Biol. Med.* 1989;6(6):593-597.
 42. Devina EA, Prin'kova TJu, Taganovich AD. Influence of n-atsetiltsisteina on functional activity of the alveolar macrophages contacting to extract of cigarette smoke and indicators of metabolism of active forms of oxygen and nitrogen. *Vesci nacyyanal'naj akadehmii navuk belarusi. seryya medycynskih navuk*. 2010;4:72-79. (in Russ.)
 43. Austin RC, Lentz SR, Werstuck GH. Role of hyperhomocysteinemia in endothelial dysfunction and atherotrombotic disease. *Cell Death Differ*. 2004;11:56-64. doi: 10.1038/sj.cdd.4401451
 44. Zhang C, Cai Y, Adachi MT, Oshiro S, Aso T, Kaufman RJ, Kitajima S. Homocysteine induces programmed cell death in human vascular endothelial cell throw activation of the unfoulded protein response. *J. Biol. Chem*. 2001;276(38):35867-74. doi: 10.1074/jbc.M100747200
 45. Borradale DC, Kimlin MG. Folate degradation due to ultraviolet radiation: possible implications for human health and nutrition. *Nutr. Rev*. 2012;70(7):414-22. doi: 10.1111/j.1753-4887.2012.00485.x
 46. Geissler C, Power H. *Human nutrition*. London: Elsevier Ltd; 2005.
 47. Lomova AV, Pronin SV, Rujatkina LA. Features of influence of smoking on a condition of a bone tissue at women with diabetes 2 types in a postmenopause. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2013;6:65. (in Russ.)
 48. Guthrie JR, Dennerstein L, Wark JD. Risk Factors for Osteoporosis. *Medscape Womens Health*. 2000;5(4):E1.
 49. Pursanova AE, Kushieva AO. Impact of nicotine on content of the ionized calcium in biological liquid of an oral cavity. *Bjulleten' medicinskih internet-konferencij*. 2016;6(5):421. (in Russ.)
 50. Torshabi M, Rezaei Esfahrood Z, Jamshidi M, Mansuri Torshizi A, Sotoudeh S. Efficacy of vitamins E and C for reversing the cytotoxic effects of nicotine and cotinine. *Eur J Oral Sci*. 2017;125(6):426-437. doi: 10.1111/eos.12375
 51. Berdnikova NG, Cyganko DV, Demidova GV. Features of application of an acetylcysteine in clinical practice. *RMZh*. 2008;16(2):78-82. (in Russ.)
 52. Grigor'eva NJu. Acetylcysteine: the proved advantage and the perspective directions. *RMZh «Medicinskoe obozrenie»*. 2013;26:1256. (in Russ.)
 53. Ateyya H, Nader MA, Attia GM, El-Sherbeeney NA. Influence of alpha-lipoic acid on nicotine-induced lung and liver

- жидкости полости рта // *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. - 2016. - Т. 6. № 5. - С. 421.
50. Torshabi M., Rezaei Esfahrood Z., Jamshidi M., Mansuri Torshizi A., Sotoudeh S. Efficacy of vitamins E and C for reversing the cytotoxic effects of nicotine and cotinine // *Eur J Oral Sci.* - 2017. - V.125(6). - P.426-437. doi: 10.1111/eos.12375
 51. Бердникова Н.Г., Цыганко Д.В., Демидова Г.В. Особенности применения ацетилцистеина в клинической практике // *РМЖ*. - 2008. - Т. 16. № 2. - С. 78–82.
 52. Григорьева Н.Ю. Ацетилцистеин: доказанная польза и перспективные направления // *РМЖ «Медицинское обозрение»*. - 2013. - №26. - С. 1256.
 53. Ateyya H., Nader M.A., Attia G.M., El-Sherbeeney N.A. Influence of alpha-lipoic acid on nicotine-induced lung and liver damage in experimental rats. // *Can. J. Physiol Pharmacol.* - 2017. - N. 95(5). - P. 492-500. doi: 10.1139/cjpp-2016-0366
 54. Мехтиев Т.В., Новрузов А.Р., Керимов Э.А. Влияние никотина на эректильную функцию у больных сахарным диабетом 2 типа // *European Research*. - 2017. - № 6 (19). - С. 70-74.
 55. Munigala S., Conwell D.L., Gelrud A., Agarwal B. Чрезмерное курение связано с развитием первого эпизода острого панкреатита в более молодом возрасте и с высоким риском рецидива острого панкреатита // *Вестник клуба панкреатологов*. - 2016. - №2, (31). - С. 27-34.
 56. Bhattacharjee A., Prasad S.K., Pal S., Maji B., Banerjee A., et al. Possible involvement of iNOS and TNF- α in nutritional intervention against nicotine-induced pancreatic islet cell damage // *Biomed Pharmacother.* - 2016 - N. 84. - P. 1727-1738. doi: 10.1016/j.biopha.2016.10.079
 57. Morris M.S., Fava M., Jacques P.F., Selhub J., Rosenberg I.H. Depression and folate status in the US Population // *Psychother. Psychosom.* - 2003. - Vol. 72. №2. P. 80-87. doi: 10.1159/000068692
 58. Беликов В.Г. *Фармацевтическая химия*. - М.: МЕДэкспрессинформ, 2007.
 59. Спиричев В.Б. *Витамины, витаминоподобные и минеральные вещества: Справочник*. - М.: МЦФЭР, 2004.
 60. Тутельян В.А., Спиричев В.Б., Суханов Б.П. *Микронутриенты в питании здорового и больного человека: Справ. руководство по витаминам и минеральным веществам*. - М.: Колос, 2002.
 - damage in experimental rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 2017;95(5):492-500. doi: 10.1139/cjpp-2016-0366
 54. Mehtiev TV, Novruzov AR, Kerimov JeA. Influence of nicotine on erectile function at patients with diabetes 2 types. *European Research*. 2017;6(19):70-74. (in Russ.)
 55. Munigala S, Conwell D L, Gelrud A, Agarwal B. Excessive smoking is connected with development of the first episode of sharp pancreatitis at younger age and with high risk of a recurrence of sharp pancreatitis. *Vestnik kluba pankreatologov*. 2016;2(31):27-34. (in Russ.)
 56. Bhattacharjee A, Prasad SK, Pal S, Maji B, Banerjee A, et al. Possible involvement of iNOS and TNF- α in nutritional intervention against nicotine-induced pancreatic islet cell damage. *Biomed Pharmacother.* 2016;84:1727-1738. doi: 10.1016/j.biopha.2016.10.079.
 57. Morris MS, Fava M, Jacques PF, Selhub J, Rosenberg IH. Depression and folate status in the US Population. *Psychother. Psychosom.* 2003;72(2):80-87. doi: 10.1159/000068692
 58. Belikov VG. *Pharmaceutical chemistry*. M.: MEDjekspressinform; 2007. (in Russ.)
 59. Spirichev VB. *Vitamins, vitamin-like and mineral substances: Spravochnik*. M.: MCFJeR, 2004. (in Russ.)
 60. Tutel'jan VA, Spirichev VB, Suhanov BP. *Micronutrients in food of the healthy and sick person: Cprav. rukovodstvo po vitaminami i mineral'nym veshhestvam*. M.: Kolos; 2002. (in Russ.)

Информация об авторах

Белик Светлана Николаевна, к.м.н., доцент кафедры общей гигиены, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: superbelik@mail.ru

Жукова Татьяна Васильевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой общей гигиены, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: zog.zhukova@yandex.ru

Харагургиева Ирина Мартиросовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры общей гигиены, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: otel-lia@yandex.ru

Аветисян Зита Ервандовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры гигиены, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: avetisyan-rostgmu@yandex.ru

Моргуль Елена Валерьевна, к.б.н., доцент, доцент кафедры медицинской биологии и генетики, Ростовский

Information about the authors

Svetlana N. Belik, PhD, assistant professor of the Department of General Hygiene, the Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: superbelik@mail.ru

Tatyana V. Zhukova, PhD, professor, Head of the Department of General Hygiene, the Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: zog.zhukova@yandex.ru

Irina M. Kharagurgieva, PhD, Associate professor, Associate professor of the Department of General Hygiene, the Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: otel-lia@yandex.ru

Zita E. Avetisyan, PhD, Associate professor, Associate professor of the Department of Hygiene, the Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: avetisyan-rostgmu@yandex.ru

Elena V. Morgul, PhD, Associate professor, Associate professor of the Department of Medical Biology and Genetics, the Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: ozoedu@mail.ru

государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: ozoedu@mail.ru

Руднева Юлия Владимировна, ординатор кафедры эндокринологии с курсом детской эндокринологии ФПК и ППС, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: atletka@mail.ru

Горлов Иван Федорович, академик РАН, доктор сельскохозяйственных наук, профессор, научный руководитель Учреждения ФГБНУ «Поволжский научно-исследовательский институт производства и переработки мясомолочной продукции», Волгоград, Россия. E-mail: niimmp@mail.ru

Крючкова Вера Васильевна, д.т.н., профессор, профессор кафедры товароведения и товарной экспертизы, Донской государственный аграрный университет, пос. Персиановский, Россия. E-mail: kvera@yandex.ru

Yulia V. Rudneva, resident physician of the Department of Endocrinology with a course of Pediatric Endocrinology of Advanced Training Faculty and Professional Retraining of Specialists, the Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: atletka@mail.ru

Ivan F. Gorlov, Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Agricultural Science, professor, research supervisor of FSBSI «Volga region scientific research institute of production and processing of meat and dairy production», Volgograd, Russia. E-mail: niimmp@mail.ru

Vera V. Kryuchkova, Doctor of Engineering Science, professor, professor of Department of Merchandizing and Commodity Examination, the Don State Agricultural University, Stlmnt of Persianovsky, Russia. E-mail: kvera@yandex.ru

Получено / Received: 09.06.2018

Принято к печати / Accepted: 14.08.2018

© Коллектив авторов, 2018

УДК 616-001.5

DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-17-28

Стратификация факторов риска развития тромбоэмболических осложнений у пациентов травматолого-ортопедического профиля

Г.Ш. Голубев, С.С. Сасько, С.С. Бачурин, Д.П. Березовский

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Цель настоящей работы — оценка способов стратификации риска тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА) после оперативного вмешательства у пациентов травматолого-ортопедического профиля. Литературные данные о роли факторов риска, в особенности генетических, в развитии послеоперационных тромбоэмболических осложнений носят разрозненный характер. В обзоре проанализирована частота встречаемости тромбоэмболических осложнений у пациентов травматолого-ортопедического профиля. Проведен анализ моделей стратификации риска ТГВ и ТЭЛА. На основе литературных данных показано, что никакая единственная мутация или полиморфизм известных генов не являются достаточно значимыми для клинической стратификации риска. Корреляционный анализ комбинаций полиморфизма или мутации нескольких генов повышают вероятность правильной оценки риска. Предложена программная версия калькуляторов риска венозных-тромбоэмболических осложнений и кровотечений в периоперационном периоде.

Ключевые слова: тромбоз, травматология, ортопедия, ТЭЛА, обзор.

Для цитирования: Голубев Г.Ш., Сасько С.С., Бачурин С.С., Березовский Д.П. стратификация факторов риска развития тромбоэмболических осложнений у пациентов травматолого-ортопедического профиля. *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(3):17-28. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-17-28

Контакты: Сергей Сергеевич Сасько, sergej-sasko@yandex.ru.

Stratification of deep vein thrombosis and pulmonary embolism risk factors after trauma and orthopedic surgery

G.Sh. Golubev, S.S. Sasko, S.S. Bachurin, D.P. Berezovskiy

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

The aim of this work is to assess the methods of risk stratification of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) after trauma and orthopedic surgery. Modern data devoted to risk factors of DVT and PE (including genetic) are uncertain. We analyzed probability of DVT and PE on the base of literature data for trauma and orthopedic patients. Different models of risk stratification being compared. Single gene mutation is not significant for DVT risk prediction. Correlations between several gene mutations and polymorphism increase probability of proper risk estimation. Programmatic DVT and HAS risk estimation calculator developed and is accessible on web-site.

Keywords: thrombosis, traumatology, orthopedics, PE, review.

For citation: Golubev G.Sh., Sasko S.S., Bachurin S.S., Berezovskiy D.P. Stratification of deep vein thrombosis and pulmonary embolism risk factors after trauma and orthopedic surgery. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(3):17-28. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-17-28

Corresponding author: Sergey S. Sasko, sergej-sasko@yandex.ru.

Введение

Ежегодный уровень случаев венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) в европейской популяции колеблется между 0,08 % и 0,13 % [1]. Частота тромбозов глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА) — ВТЭО — в различных популяционных подгруппах зависит от множества

факторов. Их количественная оценка носит лишь приблизительный характер ввиду невозможности учета всех случаев тромбозов и эмболий (табл.1).

Формирующийся при повреждении тканей и органов системный воспалительный ответ значительно повышает риск ТГВ и ТЭЛА. Гиперкоагуляция, травма эндотелия и венозный стаз (триада Вирхова) были и остаются ведущими причинами, приводящими к тромбоэмболическим

Таблица / Table 1

Оценка вероятностей возникновения тромбоэмболических событий по данным литературных источников [2]
Estimation of the thromboembolic events occurrence probabilities according to literature sources [2]

События (ТГВ, ТЭЛА, ПТФС) <i>Developments (DVT, VTE, PTFS)</i>	Источник данных <i>Data source</i>	Вероятность (диапазон) ВТЭО <i>Probability (range) VTE</i>
1	2	3
Зарегистрированные социальными службами Зависимость от возраста и пола. Зависимость от страны и популяции <i>Registered by social services</i> <i>Dependence on age and sex. Dependence on country and population</i>	Oger 2000 (27) Данные переписи населения США, международные базы данных (28) <i>Oger 2000 (27)</i> <i>US Census data, international databases (28)</i>	-
Зарегистрированные в стационарах Население, отнесённое к группам риска <i>Registered in hospitals</i> <i>Population classified as at risk</i>	Базы данных HES (29) и PMSI (30) <i>The databases HES (29) and PMSI (30)</i>	—
Хирургические группы риска ТГВ и ТЭЛА без профилактики ТГВ и ТЭЛА при проведении профилактики <i>Surgical risk groups</i> <i>DVT and PE without prevention</i> <i>DVT and PE during prophylaxis</i>	Geerts et al. 2004 (31) Рассчитано по данным Geerts et al. 2004 (31) <i>Geerts et al. 2004 (31)</i> <i>Calculated from Geerts et al. 2004 (31)</i>	—
Медицинские группы риска ТГВ и ТЭЛА без профилактики и в условиях профилактики <i>Medical risk groups</i> <i>DVT and PE without prevention and in conditions of prevention</i>	Geerts et al. 2001 (32) Рассчитано по данным Geerts et al. 2001 (32) <i>Geerts et al. 2001 (32)</i> <i>Calculated from Geerts et al. 2001 (32)</i>	—
ПТФС Лёгкий/умеренный ПТФС у пациентов с ТГВ <i>PTFS</i> <i>Light / moderate PTFS in patients with DVT</i>	Рассчитано по данным Prandoni et al. 1996 (10) <i>Calculated according to Prandoni et al. 1996 (10)</i>	0.147 (0.074-0.221) в первый год. 0.01 (0.005-0.015) в последующие годы <i>0.147 (0.074-0.221) in the first year.</i> <i>0.01 (0.005-0.015) in the following years</i>
Тяжёлый ПТФС у пациентов с ТГВ <i>Severe PTFS in patients with DVT</i>	Prandoni et al. 1996 (10)	0.026 (0.013-0.039) в первый год. 0.017 (0.009-0.026) в последующие годы <i>0.026 (0.013-0.039) in the first year.</i> <i>0.017 (0.009-0.026) in the following years</i>
РН	Pengo et al. 2004 (18)	0.31 (0.16-0.47) в первый год. 0.38 (0.19-0.57) в последующие годы 0.31 (0.16-0.47) in the first year. <i>0.38 (0.19-0.57) in the following years</i>
ТГВ Симптоматический и диагностированный Смерть от ТГВ ТГВ в медицинских группах риска с исходом в ТЭЛА <i>DVT</i> <i>Symptomatic and diagnosed</i> <i>Death from DVT</i> <i>DVT in medical risk groups with outcome in PE</i>	Geerts et al. 2004 (31); Piovella et al. 2005 (35) Oster et al. 1987 (33)	0.10(0.05-0.15) 0.006 (0.003-0.009) 0.115 (0.058-0.173)

1	2	3
ТЭЛА Симптоматическая и диагностированная Внезапная смерть от ТЭЛА Смерть от недиагностированной ТЭЛА Смерть от диагностированной ТЭЛА PE <i>Symptomatic and diagnosed</i> <i>Sudden death from PE</i> <i>Death from undiagnosed PE</i> <i>Death from diagnosed PE</i>	Oster et al. 1987 (33)	0.29 (0.15-0.44) 0.11 (0.06-0.17) 0.30 (0.15-0.45) 0.08 (0.04-0.12)
Рецидивирующий ТГВ Recurrent DVT	Prandoni et al. 1996 (10); Heit et al. 2000 (34)	0.104 (0.052-0.156) в первый год, 0.02 (0.01-0.03) в последующие годы <i>0.104 (0.052-0.156) in the first year,</i> <i>0.02 (0.01-0.03) in the following years</i>
Рецидивирующая ТЭЛА Recurrent PE	Prandoni et al. 1996 (10); Heit et al. 2000 (34)	0.025 (0.013-0.038) в первый год, 0.005 (0.003-0.008) в последующие годы <i>0.025 (0.013-0.038) in the first year,</i> <i>0.005 (0.003-0.008) in the following years</i>

осложнениям. Оперативное вмешательство неизбежно повреждает ткани и органы, создавая условия для развития ТГВ и ТЭЛА (см. табл. 1).

Указанная научно-практическая проблема изложена в отечественной литературе в виде фундаментальных работ таких авторов, как З.С. Баркаган [3], А.П. Момот [3,4], В.А. Сизоненко [5] и др. Однако сведения о взаимосвязи факторов риска ТГВ и последующей ТЭЛА у пациентов травматолого-ортопедического профиля требуют регулярного пересмотра и систематизации.

Цель исследования — обзор литературы, посвящённой факторам и стратификации риска ВТЭО у пациентов травматолого-ортопедического профиля.

Частота встречаемости тромботических осложнений после трав и ортопедических операций

До широкого внедрения методов фармакопрофилактики частота ТГВ и ТЭЛА была чрезвычайно большой. В публикациях 70-80 гг. прошлого столетия приводятся сведения о 58 % частоте (от 50 % до 80 % при травмах различной локализации) клинически значимых ТГВ и 0,9 % летальной ТЭЛА [6]. Без профилактики приблизительно у половины пациентов, оперированных по поводу эндопротезирования тазобедренного или коленного суставов, развивались ТГВ или ТЭЛА. Однако только у 5 % этих пациентов они были клинически манифестированы [7].

Сведения о частоте ВТЭО в эру широкого использования агрессивной профилактики антикоагулянтами приведены ниже (табл.2).

Исследованиями последнего десятилетия показано, что между различными популяциями пациентов хирургического профиля существуют десятикратные и двадцатикратные различия в риске развития ВТЭО [12]. Приводимые ниже (табл. 3) данные являются подтверждением этого факта.

Сохраняющаяся недостаточная клиническая настороженность в отношении ВТЭО, свойственный им высо-

кий показатель асимптоматического (до определённого времени) развития фатальной ТЭЛА рассматриваются как причина равенства частот ТГВ и ТЭЛА после интрамедуллярного остеосинтеза бедренной кости (1,1 % (95 % ДИ: 0.9-1.4)) и после ампутаций нижней конечности (0,9 % (95 % ДИ: 0.4-1.7)). ВТЭО являются причиной 14 % всех смертей после остеосинтеза переломов шейки бедра. Неприемлемо высокими остаются частоты ВТЭО после остеосинтеза переломов костей голени (3,6 %; 95 % ДИ: 2.9-4.4) [13-15].

О чрезвычайно высокой частоте ВТЭО при переломах таза сообщают многие исследователи. В течение первых 11 дней после переломов тазового кольца ТГВ возникают у 33,7 % (данные не прямой компьютерной томографии), при этом симптоматическая манифестация отмечается только в 21,1 %. Нестабильные вертикальные переломы таза сопровождаются ВТЭО в 52 % [16,17].

Множественные и сочетанные травмы, боевая травма также являются причиной частых ВТЭО. У пострадавших с множественной травмой частота развития клинически манифестированных ВТЭО колеблется от 2,2 % (ТГВ 1,0 %, ТЭЛА 0,8 %, ТГВ+ТЭЛА 0,4 %) до 2,8 % (ТГВ 0,8 %, ТЭЛА 1,0 %; инфаркт миокарда 0,4 %, ишемический инсульт 0,6 %). При боевой травме высокие и множественные ампутации, в среднем, в 2 раза повышают шанс развития ВТЭО (OR, 2; 95 % ДИ 1.35 3.42), что подтверждается статистикой: ТГВ 7,5 %, ТЭЛА 7,0 %, ТГВ+ТЭЛА 2,9 % [18-20].

Факторы риска ВТЭО

1. Факторы риска ВТЭО, специфические для заболеваний и травм

В литературных обзорах и метаанализах оцениваются управляемые и неуправляемые факторы риска ВТЭО у пострадавших с изолированными, множественными и сочетанными травмами: возраст, индекс тяжести трав-

Таблица / Table 2

Частота ВТЭО в зависимости от варианта заболевания или повреждения опорно-двигательной системы
The frequency of DVT and PE depending on the disease variant or damage to the musculoskeletal system

Патология или вид вмешательства <i>Pathology or type of intervention</i>	Januel, 2012 [8]		O'Reilly, 2005 [8]		Migita, 2014 [10]		Lapidus, 2013 [11]	
	ТГВ DVP	ТЭЛА PE	ТГВ DVP	ТЭЛА PE	ТГВ DVP	ТЭЛА PE	ТГВ DVP	ТЭЛА PE
Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава <i>Total hip arthroplasty</i>	0,53%	0,14%	8,9%	1,9 (0,05%)	12,6%	0	1,7%	
Тотальное эндопротезирование коленного сустава <i>Total knee arthroplasty</i>	1,09%	0,27%	25,6%		24,3% ⁵	0,2%		
Остеосинтез костей таза <i>Osteosynthesis of pelvic bones</i>	—	—	—	—	—	—	6%	6%
Перелом бедра <i>Fracture of hip</i>	—	—	—	—	—	—	1,7%	0,3%
Переломы проксимального отдела голени <i>Fractures of proximal lower leg</i>	—	—	—	—	—	—	3,3%	0,8%
Переломы диафиза голени <i>Fractures of the diaphysis of the lower leg</i>	—	—	—	—	—	—	1,6%	0,6%
Переломы дистального отдела голени <i>Fractures of the distal calf</i>	—	—	—	—	—	—	1,1%	0,6%
Переломы лодыжек <i>Fractures of the ankles</i>	—	—	—	—	—	—	3,2%	0,4%

Таблица / Table 3

Частота ВТЭО и летальности от ТГВ/ТЭЛА в зависимости от вида операции (в соответствии с табл. 4 по [8])
The frequency of DVT/PE and lethality from DVT/PE depending of the type of operation (data corresponds to table 4 [8])

	Летальность %; 95% ДИ <i>Mortality %; 95% DI</i>	ВТЭО %; 95% ДИ VTEO %; 95% DI	ТЭЛА %; 95% ДИ PE %; 95% DI	ТГВ %; 95% ДИ DVT %; 95% DI
1	2	3	4	5
Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава (любые показания) <i>Total hip arthroplasty (any indication)</i>	3.0; 2.6-3.6	2.0; 1.6-2.5	0.7; 0.5-1.0	1.3; 1.0-1.7
Тотальное эндопротезирование коленного сустава (любые показания) <i>Total knee arthroplasty (any indication)</i>	0.1; 0.01-0.5	3.7; 2.8-5.0	0.2; 0.1-0.7	3.6; 2.7-4.8
Хирургия позвоночника (любые показания) <i>Spine surgery (any indication)</i>	0.6; 0.3-1.2	0.3; 0.1-0.8	0.2; 0.1-0.7	0.1; 0.01-0.5
Ампутации нижней конечности ⁸ <i>Amputation of lower limb</i>	16.3; 13.8-19.1	0.9; 0.4-1.7	0.8; 0.4-1.6	0.2; 0.05-0.9
Остеосинтез таза, костей бедра и голени <i>Osteosynthesis of the pelvis, bones of the hip and lower leg</i>	5.1; 4.8-5.6	1.8; 1.6-2.1	0.5; 0.4-0.6	1.3; 1.1-1.6
Артроскопия колена <i>Arthroscopy of the knee</i>	0.1; 0.02-0.2	0.5; 0.3-0.7	0.05; 0.02-0.2	0.5; 0.3-0.7
Пластика ПКС <i>Plastics anterior cruciate ligament</i>	0	0.5; 0.1-1.4	0	0.5; 0.1-1.4
Шов ахиллова сухожилия <i>Achilles tendon joint</i>	0	7.2; 5.5-9.4	0	7.2; 5.5-9.4

1	2	3	4	5
Хирургия стопы <i>Foot Surgery</i>	0,04; <0.01-0,3	0.7; 04-1.1	0.04; <0.01-0.3	0.6; 04-1,0
Операции на верхней конечности <i>Operations on the upper limb</i>	0.4; 0.3-0.5	0.2; 0.1-0.3	0.1; 0.05-0.2	0.1; 0.04-0,2
Иные операции на нижней конечности <i>Other operations on the lower limb</i>	2.0; 1.3-2.9	1.4; 0.9-2.2	0.3; 0.1-0.8	1.3; 0.8-2.1
Малые оперативные вмешательства <i>Small surgical interventions</i>	1.6; 1.3-2.0	0.1; 0.04-0.2	0.03; 0.01-0.1	0.1; 0.02-0,2

Таблица / Table 4

Оценка факторов риска ТГВ и ТЭЛА в публикациях (нд означает отсутствие сведений о факторе в упоминаемой публикации)
Published evaluation of the risk factors for DVT and PE (nd means the lack of information about the factor in the publication mentioned)

Фактор <i>Factor</i>	O'Malley, 1990 [23]	Anderson, 2003 [19]	Kucher, 2005 [24]	Koscielny, 2007 [25]	Charen, 2015 [26]
Возраст > 40 лет <i>Age > 40 years</i>	+	+	+	+	
Избыточный вес <i>Overweight</i>	Нд <i>no data</i>	+	+	+	—
Тромбозы и /или эмболии в анамнезе <i>Thrombosis and / or embolism in history</i>	Нд <i>no data</i>	+	+	+	+
Тромбофилия, гиперкоагуляция <i>Thrombophilia, hypercoagulable</i>	+	Нд <i>no data</i>	+	+	Нд <i>no data</i>
Варикозная болезнь <i>Varicose disease</i>	Нд <i>no data</i>	+	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>
Онкологические заболевания <i>Oncological diseases</i>	Нд <i>no data</i>	+	+	+	Нд <i>no data</i>
Перелом костей таза <i>Fracture of pelvic bones</i>	+	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>
Множественная травма <i>Multiple injury</i>	+	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>
Перелом длинных костей <i>Fracture of long bones</i>	+	+	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>
Большие хирургические вмешательства <i>Large surgical interventions</i>	Нд <i>no data</i>	+	+	+	Нд <i>no data</i>
Канюлирование магистральных сосудов <i>Cannulation of the main vessels</i>	+	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>
Длительная иммобилизация <i>Long-term immobilization</i>	-	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>
Постельный режим > 3 дней <i>Bed rest > 3 days</i>	Нд <i>no data</i>	+	+	+	Нд <i>no data</i>
Лечение эстрогенами <i>Treatment with estrogen</i>	Нд <i>no data</i>	+	+	+	Нд <i>no data</i>
Инфаркт миокарда, инсульт <i>Myocardial infarction, stroke</i>	Нд <i>no data</i>	+	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>
Послеродовый период <i>Postpartum period</i>	Нд <i>no data</i>	+	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>
Изменения в гене F5 (мутация Лейден) <i>Changes in the F5 gene (Leyden mutation)</i>	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>	+
Общая анестезия <i>General anesthesia</i>	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>	+
Послеоперационная пролонгированная эпидуральная анестезия <i>Postoperative prolonged epidural anesthesia</i>	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>	Нд <i>no data</i>	+

мы (ISS), локализация переломов (таз, кости бедра или голени), повреждение спинного мозга, коморбидность, включая диабет, и избыточный вес [21,22]. Однако влияние этих факторов и, особенно, их сочетаний на частоту возникновения ТГВ/ТЭЛА неоднозначно, а публикуемые данные весьма противоречивы (табл. 4).

Анализ таблицы (табл. 4) показывает, что чаще всего в качестве факторов риска для пациентов с травмами и заболеваниями опорно-двигательной системы рассматриваются:

- возраст (от 40 лет и старше),
- длительная неподвижность,
- онкологические заболевания,
- большие оперативные вмешательства,
- политравма,
- предшествующие тромбозы и эмболии,
- избыточный вес.

Прямая оценка влияния сочетаний различных факторов на частоту тромбоэмболических осложнений затруднена. Лишь единичные публикации посвящены изучению комбинаций таких факторов, и результаты этих исследований весьма противоречивы. Например, V. Singh et al. [27], анализируя частоту ВТЭО у 36 пациентов, перенёвших оперативные вмешательства по поводу опухолей костной ткани и не получавших профилактики тромбоза, сообщают о 2 ТГВ и 1 фатальной ТЭЛА в группе. На этом основании авторы делают вывод о переоценке влияния онкологической патологии на частоту ВТЭО.

Противопоставлением предыдущей работе может служить публикация B. Shallop et al. [28] о том, что после интрамедуллярного остеосинтеза метастатических переломов длинных трубчатых костей (287 пациентов), частота ВТЭО составила 7,1 %, из которых ТЭЛА — 3,9 %, ТГВ — 3,3 %. Фактором, повышающим риск ВТЭО, авторы цитируемой публикации считают степень агрессивности рака лёгких ($p < 0.001$). Отсутствие предварительной радиационной терапии статистически недостоверно снижало риск ВТЭО ($p = 0.06$). Таким образом, остеосинтез метастатических переломов повышает риск ВТЭО. Пики количества ВТЭО приходятся на 2, 8, 15 послеоперационные дни, а вероятность таких осложнений сохраняется 55 дней.

2. Генетические факторы риска тромбозов

Тромбофилия (гиперкоагуляционная готовность, претромботический статус), обусловленная аномалиями в системе свёртывания крови встречается в человеческой популяции. Выделяют две большие формы тромбофилии [29]:

- первичную — генетически обусловленную, врожденную;
 - вторичную — приобретённую, симптоматическую.
- Травму и её последствия можно рассматривать как частный случай вторичной тромбофилии.

Первичная тромбофилия является следствием полиморфизма или мутаций генов, отвечающих за синтез белков коагуляционного каскада свёртывающей системы. Среди множества генов, участвующих в регуляции коагуляционного каскада доказанным и сильным влиянием на возникновение тромбофилии обладают дефициты анти-тромбина, протеинов G, S; резистентность активированному протеину C, фактор V Лейден F5 (G1691A), про-

тромбин G20210A - F2 (20210A), гипергомоцистеинемия MTHFR (A1298C), антифосфолипидные антитела, избыток фактора VIII и другие. Популяционная частота перечисленных факторов колеблется от 7 % (фактор V Лейден) до 0.0005 % (антифосфолипидные антитела). Возникновение генетических aberrаций кратно повышают относительные риски тромбоэмболических осложнений, например, дефицит протеина S повышает его в 32.4 раза [26].

Анализ генетических факторов риска ВТЭО при ортопедических операциях свидетельствует, что никакая единственная мутация или полиморфизм известных генов не являются достаточно значимыми для клинической стратификации риска. Тем не менее, одновременное исследование двух или более генов целесообразно, поскольку полиморфизм или мутации нескольких генов повышают риск, в сравнении с изменениями в единственном гене. В настоящее время ещё нет достаточных данных для мета-анализов, однако предполагается, что пациенты с несколькими мутациями генов тромбофилии имеют повышенный риск возникновения ВТЭО [30,31].

Список исследованных генов и оценка их влияния на отношение шансов возникновения ВТЭО у пациентов, перенёвших эндопротезирование, приведён ниже (Таблица 5).

Сложность накопления больших баз данных и выбора соответствующего математического аппарата могут служить объяснением противоречивых сведений о влиянии комбинаций аллелей и полиморфизма генов тромбофилии на риск ВТЭО. Например, R.Gohil et al. [32] на основании мета-анализа публикаций о 126,525 случаях ВТЭО со 184,068 контрольных пациентов установил, что совместные мутация FVL и полиморфизм гена протромбина/G20210A создают более высокий риск ТГВ или ТЭЛА, чем их отдельные изменения. Однако для комбинаций мутаций MTHFR/C677T/TT, как и для мутаций MTHFR/C677T, MTHFR/A1298C, PAI-1, подобных зависимостей не выявлено.

Вышеописанное демонстрирует неоднозначность и сложность оценки результатов генетического анализа рисков ВТЭО. Тем не менее, все исследователи подчёркивают, что, несмотря на кратное увеличение шансов возникновения ВТЭО при первичных тромбофилиях, проведение адекватной тромбопрофилактики эффективно снижает вероятность ТГВ и ТЭЛА [33,34].

Принятым в настоящее время мнением является отказ от рутинного выявления маркеров первичной тромбофилии как экономически невыгодного. Тем не менее, рассматривая травму и операции как причину вторичной тромбофилии, можно предполагать эффективность такого действия в ряде индивидуальных случаев. Основанием для принятия решения о генетическом маркировании пострадавших или кандидатов на «холодные» ортопедические вмешательства должны являться сведения о предшествовавших спонтанных тромбозах у пациентов или у их прямых родственников [26, 35,36].

Стратификация риска ВТЭО у травматолого-ортопедических больных

Предотвращение ВТЭО требует использования надёжного инструмента для стратификации риска их развития. Известны несколько калькуляторов рисков ВТЭО, учитывающих как биометрические характеристики па-

Таблица / Table 5

Гены-кандидаты для скрининга риска ВТЭО при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов¹
Genes-candidates for screening the risk of DVT/PE after total hip and knee replacement

Ген (No. исследований) <i>Gene (Study No.)</i>	Полиморфизм <i>Polymorphism</i>	Генотип <i>Genotype</i>	Генетическая модель <i>Genetic model</i>	OR (95 % CI)	Величина P <i>Value P</i>
Factor V Leiden (14)	Arg506Gln	Белые <i>Caucasian</i>	Доминантно <i>Dominantly</i>	1.41(1.03,1.94)	0.03
Factor V Leiden (3)	Arg506Gln	Азиаты <i>Asian</i>	Доминантно <i>Dominantly</i>		
Factor V Leiden (2)	Arg506Gln	Белые <i>Caucasian</i>	Рецессивно <i>Recessive</i>	6.64(0.68,64.73)	0.10
Prothrombin(7)	G20210A	Белые <i>Caucasian</i>	Доминантно <i>Dominantly</i>	2.16(1.27,3.69)	0.005
Prothrombin(1)	G20210A	Белые <i>Caucasian</i>	Рецессивно <i>Recessive</i>	3.07(0.12,77.50)	0.50
Prothrombin(4)	G20210A	Азиаты <i>Asian</i>	Доминантно <i>Dominantly</i>		
Prothrombin(1)	G20210A	Азиаты <i>Asian</i>	Рецессивно <i>Recessive</i>		
MTHFR(3)	C677T	Белые <i>Caucasian</i>	Доминантно <i>Dominantly</i>	1.23(0.76,1.98)	0.40
MTHFR(2)	C677T	Белые <i>Caucasian</i>	Рецессивно <i>Recessive</i>	2.36(1.03,5.42)	0.04
MTHFR(3)	C677T	Азиаты <i>Asian</i>	Доминантно <i>Dominantly</i>	1.06(0.62,1.81)	0.84
MTHFR(3)	C677T	Азиаты <i>Asian</i>	Рецессивно <i>Recessive</i>	1.21(0.64,2.30)	0.56
MTHFR(1)	A1298C	Белые <i>Caucasian</i>	Доминантно <i>Dominantly</i>	1.19(0.59,2.39)	0.63
PAI - 1 (2)	4G/5G	Белые <i>Caucasian</i>	Доминантно <i>Dominantly</i>	1.33(0.70,250)	0.38
PAI - 1 (4)	4G/5G	Белые <i>Caucasian</i>	Рецессивно <i>Recessive</i>	1.19(0.72,1.98)	0.49
ACE(3)	I/D	Белые <i>Caucasian</i>	Рецессивно <i>Recessive</i>	1.63(0.75,353)	0.21
ACE(1)	I/D	Белые <i>Caucasian</i>	Доминантно <i>Dominantly</i>	0.26(0.06,1.14)	0.07
Glycoprotein IIIa(2)	A1/A2	Белые <i>Caucasian</i>	Доминантно <i>Dominantly</i>	0.72(0.29,1.81)	0.48
Glycoprotein IIIa(1)	A1/A2	Белые <i>Caucasian</i>	Рецессивно <i>Recessive</i>	0.31 (0.01,829)	0.49

циентов, так и обстоятельства полученных травм, тяжесть предстоящей операции, наличие или отсутствие сопутствующих заболеваний.

Принципы построения моделей оценки риска ВТЭО известны:

1. Проспективное или ретроспективное накопление данных.
2. Расчёт относительных рисков или отношения шансов для критериев, считающихся значимыми для возникновения ВТЭО.

3. Отбор критериев с наибольшими отношениями шансов.
4. Взвешивание отобранных критериев или построение регрессионных уравнений с отобранными критериями.
5. Верификация модели на «обучающей» когорте пациентов и в контрольной группе.
6. Валидизация модели и, в наилучших исследованиях, сравнение с существующими моделями.

¹ OR = отношение шансов, CI = доверительный интервал, MTHFR = encoding метилентетрагидрофолат редуктаза, PAI — 1 = ингибитор активатора плазминогена 1; ACE = фермент, конвертирующий ангиотензин, I/D = вставка/удаление.

Предлагаемые модели стратификации риска ВТЭО тем точнее, чем более качественными были базы данных и чем больше было использовано признаков, описывающих определённую когорту пациентов. Модели, построенные на «универсальных» когортах, грешат неточностью. Например, Zakai et al. [37], валидизируя три стратификационных модели Arcelus [38], Lutz [39], THRIFT [40], пришли к выводу, что пригодной для практики следует считать модель Arcelus, которая завышает оценку риска ВТЭО, и пациент скорее получит соответствующую профилактику ВТЭО, чем не получит.

Идеальная модель оценки риска ТГВ/ТЭЛА должна удовлетворять ряду требований:

1. Точно различать пациентов по уровню опасности развития ВТЭО.
2. Достоверно исключать пациентов, у которых вероятность тромбоемболий невелика, и у которых не следует проводить фармакопрофилактику.
3. Предоставлять действенные рекомендации для предотвращения как ВТЭО, так и кровотечений, связанных с применением антикоагулянтов.
4. Быть простой в использовании в обычной клинической практике с минимальной потребностью в лабораторных исследованиях и не требовать сложных вычислений.
5. Обеспечивать поддержку принятия решений относительно выбора механической, фармакологической профилактики или их комбинации.
6. Оставлять возможность для переоценки в зависимости от обновления научных данных.

К сожалению, ни одна из существующих систем оценки риска ВТЭО не соответствует перечисленным выше требованиям.

Не вдаваясь в детали различий эмпирических качественных и экспертно - созданных моделей, отметим, что наибольшее распространение получили экспертные модели, хотя многие из них не имеют достаточной базы, подтверждающей эффективность [41].

Одной из первых моделей для стратификации риска ВТЭО на основе индивидуальных клинических сведений о пациенте является шкала Caprini [42,43]. Это балльная шкала, в которой каждый из 40 оцениваемых факторов ранжирован в категорию оценки от 1-го до 4-х баллов. Рекомендации по профилактике определяются суммой баллов по каждой категории. Шкала Caprini до недавнего времени оставалась единственной шкалой, валидизированной не автором в когортах пациентов, перенёсших общехирургические, пластические, онкологические операции [1,2,44].

Однако использование индивидуализированной модели Caprini имеет ряд недостатков. Прежде всего, это

относительная сложность инструмента, в результате чего некоторые больницы не могут обеспечить получение необходимых данных для достоверного его использования. Клиницисты часто просто игнорируют программное обеспечение на основе модели Caprini вместо того, чтобы пометить все факторы риска, просуммировать общее количество баллов и выбрать способ профилактики на этой основе [30].

К моделям, использующим меньшее количество показателей, относится, например, модель Padua [45]. Хотя первоначально модель разрабатывалась для нехирургической когорты госпитализированных пациентов, дальнейшие работы по её внешней валидации подтвердили сильную корреляцию оценки в 4 и более баллов с возникновением клинически проявляющимися ТГВ и ТЭЛА среди пациентов отделений интенсивной терапии, кардиологических и ортопедических стационаров [46,47,38]. Несмотря на то что модель Padua уступает в чувствительности модели Caprini, она позволяет достаточно точно выделить категории пациентов, госпитализируемых в стационар и имеющих высокий риск возникновения ВТЭО [44].

Оценка риска ВТЭО должна сопровождаться оценкой риска кровотечений, который может быть значительно увеличен фактом оперативного вмешательства, влиянием медикаментов, генетическими причинами. Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, анамнестические сведения о кровотечениях в течение 3 месяцев, предшествовавших госпитализации, тромбоцитопения <50000 являются сильнейшими независимыми факторами риска кровотечений [48]. С приемлемой для целей травматолого-ортопедических стационаров может быть использована шкала HAS-BLED [49].

Авторами разработаны калькуляторы риска ВТЭО и кровотечений, использующие вышеописанные алгоритмы Padua и HAS-BLED. Помимо оценки рисков, калькуляторы интегрированы с рекомендациями по проведению профилактики в зависимости от стратификации рисков у пациента [50]. Калькуляторы имеют открытый программный код, распространяются на основе модели "as is" и доступны для всеобщего использования.



Платформенно-независимые версии калькуляторов Padua и HAS - BLED, интегрированные с рекомендациями по проведению профилактики ВТЭО могут быть получены по адресу: <https://yadi.sk/d/1J6YwR5pydCf2> (или сканируйте QR-код слева).

ЛИТЕРАТУРА

1. Bahl V., Hu H.M., Henke P.K., Wakefield T.W., Campbell D.A., Caprini J.A. A Validation Study of a Retrospective Venous Thromboembolism Risk Scoring Method. // *Annals of Surgery*. – 2010. – V.251(2). – P.344–350. doi: 10.1097/sla.0b013e3181b7fca6
2. Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A., Arcelus J.I., Bergqvist D., Brecht J.G., et al. Venous thromboembolism in Europe.

REFERENCES

1. Bahl V, Hu HM, Henke PK, Wakefield TW, Campbell DA, Caprini JA. A Validation Study of a Retrospective Venous Thromboembolism Risk Scoring Method. *Annals of Surgery*. 2010;251(2):344–350. doi:10.1097/sla.0b013e3181b7fca6
2. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and

- The number of VTE events and associated morbidity and mortality. // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2007. – V.98(4). – P.705-915. doi: 10.1160/th07-03-0212
3. Баркаган З.С., Момот А.П. *Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза*. – М.: Ньюдиамед. – V. 2008.
 4. Момот А. П. *Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клиничко-лабораторной диагностики*. – СПб.: ФормаТ. – V. 2006.
 5. Кузник Б.И., Лиханов И.Д., Цепелев В.Л., Сизоненко В.А. *Теоретические и клинические аспекты биорегулирующей терапии в хирургии и травматологии*. – Новосибирск: Наука. – V. 2008.
 6. Whiting P.S., White-Dzuro G.A., Greenberg S.E., VanHouten J.P., Avilucea F.R., et al. Risk Factors for Deep Venous Thrombosis Following Orthopaedic Trauma Surgery: An Analysis of 56,000 patients. // *Archives of Trauma Research*. – 2016. – V.5(1). doi: 10.5812/atr.32915
 7. Collins R., Scrimgeour A., Yusuf S., Peto R. Reduction in Fatal Pulmonary Embolism and Venous Thrombosis by Perioperative Administration of Subcutaneous Heparin. // *New England Journal of Medicine*. – 1988. – V.318(18). – P.1162–1173. doi: 10.1056/nejm198805053181805
 8. Januel J.-M., Chen G., Ruffieux C., Quan H., Douketis J.D., Crowther M.A. IMECCHI Group, for the Symptomatic In-Hospital Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism Following Hip and Knee Arthroplasty Among Patients Receiving Recommended Prophylaxis. // *JAMA*. – 2012. – V.307(3). doi: 10.1001/jama.2011.2029
 9. O'Reilly, Richard F., Burgess Ian A., Zicat B. The prevalence of venous thromboembolism after hip and knee replacement surgery. // *MJA*. – 2005. – V.182(4). – P.154–159.
 10. Migita K., Bito S., Nakamura M., Miyata S., Saito M., Kakizaki H., et al. Venous thromboembolism after total joint arthroplasty: results from a Japanese multicenter cohort study. // *Arthritis Research & Therapy*. – 2014. – V.16(4). – P.154. doi: 10.1186/ar4616
 11. Lapidus L.J., Ponzer S., Pettersson H., de Bri E. Symptomatic venous thromboembolism and mortality in orthopaedic surgery – an observational study of 45 968 consecutive procedures. // *BMC Musculoskeletal Disorders*. – 2013. – V.14(1). doi: 10.1186/1471-2474-14-177
 12. Pannucci C.J., Bailey S.H., Dreszer G., Fisher Wachtman C., Zumsteg J.W., et al. Validation of the Caprini Risk Assessment Model in Plastic and Reconstructive Surgery Patients. // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2011. – V.212(1). – P.105–112. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.08.018
 13. Dahl O.E., Caprini J.A., Colwell C.W., Frostick S.P., Haas S., et al. Fatal vascular outcomes following major orthopedic surgery. // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2005. – V. 93(5). – P.860–866. doi: 10.1160/th04-11-0769
 14. Perez J.V., Warwick D.J., Case C.P., Bannister G.C. Death after proximal femoral fracture—an autopsy study. // *Injury*. – 1995. – V. 26(4). – P.237–240. doi: 10.1016/0020-1383(95)90008-1
 15. Schröder H.M., Andreassen M. Autopsy-Verified Major Pulmonary Embolism After Hip Fracture. // *Clinical Orthopaedics and Related Research*, &NA. – 1993. – V.(293). – P.196–203. doi: 10.1097/00003086-199308000-00024
 16. Kim J.-W., Oh C.-W., Baek S.-G., Lee B.-J., Hong H.-P., et al. The incidence and the risk factors of venous thromboembolism in Korean patients with pelvic or acetabular fractures. // *Journal of Orthopaedic Science*. – 2014. – V. 19(3). – P.471–477. doi: 10.1007/s00776-014-0553-z
 17. Slobogean G.P., Lefavre K.A., Nicolaou S., O'Brien P.J. A Systematic Review of Thromboprophylaxis for Pelvic and Acetabular Fractures. // *Journal of Orthopaedic Trauma*. – 2009. – V.23(5). – P.379–384. doi: 10.1097/bot.0b013e3181a5369c
 - mortality. *Thrombosis and Haemostasis*. 2007;98(4):705-915. doi:10.1160/th07-03-0212
 3. Barkagan ZS, Momot AP. *Diagnosis and controlled therapy of hemostasis disorders*. Moscow: Newdiamed; 2008 (in Russ).
 4. Momot AP. *Pathology of hemostasis. Principles and algorithms of clinical and laboratory diagnostics*. St. Petersburg: FormaT; 2006 (in Russ).
 5. Kuznik BI, Likhanov ID, Tsepelev VL, Sizonenko VA. *Theoretical and clinical aspects of bioregulatory therapy in surgery and traumatology*. Novosibirsk: Nauka; 2008 (in Russ).
 6. Whiting PS, White-Dzuro GA, Greenberg SE, VanHouten JP, Avilucea FR, Obremskey WT, Sethi MK. Risk Factors for Deep Venous Thrombosis Following Orthopaedic Trauma Surgery: An Analysis of 56,000 patients. *Archives of Trauma Research*. 2016;5(1). doi:10.5812/atr.32915
 7. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in Fatal Pulmonary Embolism and Venous Thrombosis by Perioperative Administration of Subcutaneous Heparin. *New England Journal of Medicine*. 1988;318(18):1162–1173. doi:10.1056/nejm198805053181805
 8. Januel J-M, Chen G, Ruffieux C, Quan H, Douketis JD, Crowther MA, IMECCHI Group, for the Symptomatic In-Hospital Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism Following Hip and Knee Arthroplasty Among Patients Receiving Recommended Prophylaxis. *JAMA*. 2012;307(3). doi:10.1001/jama.2011.2029
 9. O'Reilly, Richard F, Burgess Ian A, Zicat B. (2005) The prevalence of venous thromboembolism after hip and knee replacement surgery. *MJA*. 2005;182(4):154–159c.
 10. Migita K, Bito S, Nakamura M, Miyata S, Saito M, Kakizaki H, et al. (2014). Venous thromboembolism after total joint arthroplasty: results from a Japanese multicenter cohort study. *Arthritis Research & Therapy*. 2014;16(4),R154. doi:10.1186/ar4616
 11. Lapidus LJ, Ponzer S, Pettersson H, de Bri E. (2013). Symptomatic venous thromboembolism and mortality in orthopaedic surgery – an observational study of 45 968 consecutive procedures. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2013;14(1). doi:10.1186/1471-2474-14-177
 12. Pannucci CJ, Bailey SH, Dreszer G, Fisher Wachtman C, Zumsteg JW, Jaber RM, et al. (2011). Validation of the Caprini Risk Assessment Model in Plastic and Reconstructive Surgery Patients. *Journal of the American College of Surgeons*. 2011;212(1):105–112. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2010.08.018
 13. Dahl OE, Caprini JA, Colwell CW, Frostick SP, Haas S, Hull RD, et al. Fatal vascular outcomes following major orthopedic surgery. *Thrombosis and Haemostasis*. 2005; 93(5):860–866. doi:10.1160/th04-11-0769
 14. Perez JV, Warwick DJ, Case CP, Bannister GC. Death after proximal femoral fracture—an autopsy study. *Injury*. 1995; 26(4):237–240. doi:10.1016/0020-1383(95)90008-1
 15. Schröder HM, Andreassen M. Autopsy-Verified Major Pulmonary Embolism After Hip Fracture. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, &NA. 1993;(293):196–203. doi:10.1097/00003086-199308000-00024
 16. Kim J-W, Oh C-W, Baek S-G, Lee B-J, Hong H-P, Min W-K, et al. The incidence and the risk factors of venous thromboembolism in Korean patients with pelvic or acetabular fractures. *Journal of Orthopaedic Science*. 2014; 19(3):471–477. doi:10.1007/s00776-014-0553-z
 17. Slobogean GP, Lefavre KA, Nicolaou S, O'Brien PJ. A Systematic Review of Thromboprophylaxis for Pelvic and Acetabular Fractures. *Journal of Orthopaedic Trauma*. 2009;23(5):379–384. doi:10.1097/bot.0b013e3181a5369c
 18. Hutchison TN, Krueger CA, Berry JS, Aden JK, Cohn SM, White CE. (2014). Venous thromboembolism during combat

18. Hutchison T.N., Krueger C.A., Berry J.S., Aden J.K., Cohn S.M., White C.E. Venous thromboembolism during combat operations: a 10-y review. // *Journal of Surgical Research*. - 2014. - V.187(2). - P.625–630. doi: 10.1016/j.jss.2013.11.008
19. Kurtoglu M., Yanar H., Bilsel Y., Guloglu R., Kizilirmak S., et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis after Head and Spinal Trauma: Intermittent Pneumatic Compression Devices Versus Low Molecular Weight Heparin. // *World Journal of Surgery*. - 2004. - V.28(8). - P.807–811. doi: 10.1007/s00268-004-7295-6
20. Lichte P., Kobbe P., Almahmoud K., Pfeifer R., Andruszkow H., et al. Post-traumatic thrombo-embolic complications in polytrauma patients. // *International Orthopaedics*. - 2015. - V.39(5). - P.947–954. doi: 10.1007/s00264-015-2698-6
21. Abdel-Razeq H.N., Hijawi S.B., Jallad S.G., Ababneh B.A. Venous thromboembolism risk stratification in medically-ill hospitalized cancer patients. A comprehensive cancer center experience. // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. - 2010. - V.30(3). - P.286–293. doi: 10.1007/s11239-010-0445-9
22. Anderson F.A. Risk Factors for Venous Thromboembolism. // *Circulation*. - 2003. - V.107(90231). - P.91–16. doi: 10.1161/01.cir.0000078469.07362.e6
23. O'Malley K.F., Ross S.E. Pulmonary Embolism in Major Trauma Patients. // *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*. - 1990. - V. 30(6). - P.748–750. doi: 10.1097/00005373-199006000-00018
24. Kucher N., Koo S., Quiroz R., Cooper J.M., Paterno M.D., et al. Electronic Alerts to Prevent Venous Thromboembolism among Hospitalized Patients. // *New England Journal of Medicine*. - 2005. - V.352(10). - P. 969–977. doi: 10.1056/nejmoa041533
25. Koscielny J., Sternitzky R. Thromboserisikomanagement bei internistischen Patienten - Welche Patienten benötigen eine medikamentöse Prophylaxe? // *Notfall & Hausarztmedizin*. - 2007. - V.33(4). - P.194–198. doi: 10.1055/s-2007-982779
26. Charen D.A., Qian E.T., Hutzler L.H., Bosco J.A. Risk Factors for Postoperative Venous Thromboembolism in Orthopaedic Spine Surgery, Hip Arthroplasty, and Knee Arthroplasty Patients. // *Bulletin of the Hospital for Joint Disease*. - 2013. - V.73(3). - P.198–203.
27. Singh V.A., Yong L.M., Vijayanathan A. Is DVT prophylaxis necessary after oncology lower limb surgery? A pilot study. // *SpringerPlus*. - 2016. - V.5(1). - P.943. doi: 10.1186/s40064-016-2441-9
28. Shallop B., Starks A., Greenbaum S., Geller D.S., Lee A., et al. Thromboembolism After Intramedullary Nailing for Metastatic Bone Lesions. // *The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume*. - 2015. - V.97(18). - P.1503–1511. doi: 10.2106/jbjs.n.01067
29. Heit J.A. Thrombophilia: Common Questions on Laboratory Assessment and Management. // *Hematology*. - 2007. - V.(1). - P.127–135. doi: 10.1182/asheducation-2007.1.127
30. Ringwald J., Berger A., Adler W., Kraus C., Pitto R.P. Genetic Polymorphisms in Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism After Total Hip Arthroplasty: A Pilot Study. // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. - 2008. - V.467(6). - P.1507–1515. doi: 10.1007/s11999-008-0498-7
31. Westrich G.H., Weksler B.B., Glueck C.J., Blumenthal B.E., Salvati E.A. Correlation of thrombophilia and hypofibrinolysis with pulmonary embolism following total hip arthroplasty. // *The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume*. - 2002. - V.84(12). - P.2161–2167. doi: 10.2106/00004623-200212000-00006
32. Gohil R., Peck G., Sharma P. The genetics of venous thromboembolism. A meta-analysis involving ~120,000 cases and 180,000 controls. // *Thrombosis and Haemostasis*. - 2009. - V.102(2). - P.360–70 doi: 10.1160/th09-01-0013
- operations: a 10-y review. *Journal of Surgical Research*. 2014;187(2):625–630. doi:10.1016/j.jss.2013.11.008
19. Kurtoglu M., Yanar H., Bilsel Y., Guloglu R., Kizilirmak S., Buyukkurt D., et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis after Head and Spinal Trauma: Intermittent Pneumatic Compression Devices Versus Low Molecular Weight Heparin. *World Journal of Surgery*. 2004;28(8):807–811. doi:10.1007/s00268-004-7295-6
20. Lichte P., Kobbe P., Almahmoud K., Pfeifer R., Andruszkow H., et al. Post-traumatic thrombo-embolic complications in polytrauma patients. *International Orthopaedics*. 2015;39(5):947–954. doi:10.1007/s00264-015-2698-6
21. Abdel-Razeq HN, Hijawi SB, Jallad SG, Ababneh BA. Venous thromboembolism risk stratification in medically-ill hospitalized cancer patients. A comprehensive cancer center experience. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2010;30(3):286–293. doi:10.1007/s11239-010-0445-9
22. Anderson FA. Risk Factors for Venous Thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(90231):91–16. doi:10.1161/01.cir.0000078469.07362.e6
23. O'Malley KF, Ross SE. Pulmonary Embolism in Major Trauma Patients. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*. 1990; 30(6):748–750. doi:10.1097/00005373-199006000-00018
24. Kucher N, Koo S, Quiroz R, Cooper JM, Paterno MD, Soukonnikov B, et al. Electronic Alerts to Prevent Venous Thromboembolism among Hospitalized Patients. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(10):969–977. doi:10.1056/nejmoa041533
25. Koscielny J, Sternitzky R. Thromboserisikomanagement bei internistischen Patienten - Welche Patienten benötigen eine medikamentöse Prophylaxe? *Notfall & Hausarztmedizin*. 2007;33(4):194–198. doi:10.1055/s-2007-982779
26. Charen DA, Qian ET, Hutzler LH, Bosco JA. Risk Factors for Postoperative Venous Thromboembolism in Orthopaedic Spine Surgery, Hip Arthroplasty, and Knee Arthroplasty Patients. *Bulletin of the Hospital for Joint Disease*. 2013;73(3):198–203.
27. Singh VA, Yong LM, Vijayanathan A. Is DVT prophylaxis necessary after oncology lower limb surgery? A pilot study. *SpringerPlus*. 2016;5(1):943. doi:10.1186/s40064-016-2441-9
28. Shallop B, Starks A, Greenbaum S, Geller DS, Lee A, Ready J, Abraham JA. Thromboembolism After Intramedullary Nailing for Metastatic Bone Lesions. *The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume*. 2015;97(18):1503–1511. doi:10.2106/jbjs.n.01067
29. Heit JA. Thrombophilia: Common Questions on Laboratory Assessment and Management. *Hematology*. 2007;(1):127–135. doi:10.1182/asheducation-2007.1.127
30. Ringwald J, Berger A, Adler W, Kraus C, Pitto RP. Genetic Polymorphisms in Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism After Total Hip Arthroplasty: A Pilot Study. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2008;467(6):1507–1515. doi:10.1007/s11999-008-0498-7
31. Westrich GH, Weksler BB, Glueck CJ, Blumenthal BE, Salvati EA. Correlation of thrombophilia and hypofibrinolysis with pulmonary embolism following total hip arthroplasty. *The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume*. 2002;84(12):2161–2167. doi:10.2106/00004623-200212000-00006
32. Gohil R, Peck G, Sharma P. The genetics of venous thromboembolism. A meta-analysis involving ~120,000 cases and 180,000 controls. *Thrombosis and Haemostasis*. 2009;102(2):360–70 doi:10.1160/th09-01-0013
33. Svensson PJ, Benoni G, Fredin H, Björgell O, Nilsson P, Hedlund U, et al. Female gender and resistance to activated protein C (FV:Q506) as potential risk factors for thrombosis

33. Svensson P.J., Benoni G., Fredin H., Björgell O., Nilsson P., et al. Female gender and resistance to activated protein C (FV: Q506) as potential risk factors for thrombosis after elective hip arthroplasty. // *Thrombosis Haemostasis*. - 1997. - V.78(3). - P.993-6.
34. Szücs G., Ajzner É., Muszbek L., Simon T., Szepesi K., Fülesdi B. Assessment of thrombotic risk factors predisposing to thromboembolic complications in prosthetic orthopedic surgery. // *Journal of Orthopaedic Science*. - 2009. - V.14(5). - P.484-490. doi: 10.1007/s00776-009-1368-1
35. Merriman L., Greaves M. Testing for thrombophilia: an evidence-based approach. // *Postgraduate Medical Journal*. - 2006. - V.82(973). - P.699-704. doi: 10.1136/pgmj.2006.048090
36. De Stefano V., Rossi E., Paciaroni K., Leone G. De Screening for inherited thrombophilia: Indications and therapeutic implications. // *Haematologica*. - 2002. - V.87(10). - P.1095-1108
37. Zakai N.A., Wright J., Cushman M. Risk factors for venous thrombosis in medical inpatients: validation of a thrombosis risk score. // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. - 2004. - V.2(12). - P. 2156-2161. doi: 10.1111/j.1538-7836.2004.00991.x
38. Arcelus J.I., Candocia S., Traverso C.I., Fabrega F., Caprini J.A., Hasty J.H. Venous thromboembolism prophylaxis and risk assessment in medical patients. // *Seminars Thrombosis Hemostasis*. - 1991. - V.17 Suppl 3. - P.313-318.
39. Lutz L.H., Hach-Wunderle V. Venous thromboembolism in internal medicine: risk assessment and pharmaceutical prophylaxis. // *Med Welt*. - 2002. - V.53. - P.231-231
40. Thromboembolic Risk Factors (THRIFT) Consensus Group. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. // *BMJ*. - 1992. - V.305(6853). - P.567-574. doi: 10.1136/bmj.305.6853.567
41. Mahan C.E., Liu Y., Turpie A.G., Vu J.T., Heddle N., et al. External validation of a risk assessment model for venous thromboembolism in the hospitalised acutely-ill medical patient (VTE-VALOURR). // *Thrombosis and Haemostasis*. - 2014. - V. 112(4). - P.692-699. doi: 10.1160/th14-03-0239
42. Caprini J.A. Risk assessment as a guide for the prevention of the many faces of venous thromboembolism. // *The American Journal of Surgery*. - 2010. - V.199(1). - P.S3-S10. doi: 10.1016/j.amjsurg.2009.10.006
43. Caprini J.A., Arcelus J.I., Hasty J.H., Tamhane A.C., Fabrega F. Clinical assessment of venous thromboembolic risk in surgical patients. // *Seminars Thrombosis Hemostasis*. - 1991. - V.17(3). - P.304-12.
44. Pannucci C.J., Barta R.J., Portschi P.R., Dreszer G., Hoxworth R.E., et al. Assessment of Postoperative Venous Thromboembolism Risk in Plastic Surgery Patients Using the 2005 and 2010 Caprini Risk Score. // *Plastic and Reconstructive Surgery*. - 2012. - V.130(2). - P.343-353. doi: 10.1097/prs.0b013e3182589e49
45. Barbar S., Noventa F., Rosetto V., Ferrari A., Brandolin B., Perlati M. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. - 2010. - V.8(11). - P.2450-2457. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x
46. Germini F., Agnelli G., Fedele M., Galli M.G., Giustozzi M., et al. Padua prediction score or clinical judgment for decision making on antithrombotic prophylaxis: a quasi-randomized controlled trial. // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. - 2016. - V.42(3). - P.336-339. doi: 10.1007/s11239-016-1358-z
47. Liu X., Liu C., Chen X., Wu W., Lu G. Comparison between Caprini and Padua risk assessment models for hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: a retrospective study. // *Interactive CardioVascular and*
- after elective hip arthroplasty. *Thrombosis Haemostasis*. 1997;78(3):993-6.
34. Szücs G., Ajzner É., Muszbek L., Simon T., Szepesi K., Fülesdi B. Assessment of thrombotic risk factors predisposing to thromboembolic complications in prosthetic orthopedic surgery. *Journal of Orthopaedic Science*. 2009;14(5):484-490. doi:10.1007/s00776-009-1368-1
35. Merriman L., Greaves M. Testing for thrombophilia: an evidence-based approach. *Postgraduate Medical Journal*. 2006;82(973):699-704. doi:10.1136/pgmj.2006.048090
36. De Stefano V., Rossi E., Paciaroni K., Leone G. De Screening for inherited thrombophilia: Indications and therapeutic implications. *Haematologica*. 2002;87(10):1095-1108
37. Zakai NA, Wright J, Cushman M. Risk factors for venous thrombosis in medical inpatients: validation of a thrombosis risk score. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2004;2(12):2156-2161. doi:10.1111/j.1538-7836.2004.00991.x
38. Arcelus JI, Candocia S, Traverso CI, Fabrega F, Caprini JA, Hasty JH. Venous thromboembolism prophylaxis and risk assessment in medical patients. *Seminars Thrombosis Hemostasis*. 1991;17 Suppl 3: 313-318. PMID: 1754887
39. Lutz LH, Hach - Wunderle V. Venous thromboembolism in internal medicine: risk assessment and pharmaceutical prophylaxis. *Med Welt*. 2002;53: 231-231
40. Thromboembolic Risk Factors (THRIFT) Consensus Group. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. *BMJ*. 1992;305(6853):567-574. doi:10.1136/bmj.305.6853.567
41. Mahan CE, Liu Y, Turpie AG, Vu JT, Heddle N, Cook RJ, et al. External validation of a risk assessment model for venous thromboembolism in the hospitalised acutely-ill medical patient (VTE-VALOURR). *Thrombosis and Haemostasis*. 2014; 112(4):692-699. doi:10.1160/th14-03-0239
42. Caprini JA. Risk assessment as a guide for the prevention of the many faces of venous thromboembolism. *The American Journal of Surgery*. 2010;199(1): S3-S10. doi:10.1016/j.amjsurg.2009.10.006
43. Caprini JA, Arcelus JI, Hasty JH, Tamhane AC, Fabrega F. Clinical assessment of venous thromboembolic risk in surgical patients. *Seminars Thrombosis Hemostasis*. 1991;17(3):304-12.
44. Pannucci CJ, Barta RJ, Portschi PR, Dreszer G, Hoxworth RE, Kalliainen LK, Wilkins EG. Assessment of Postoperative Venous Thromboembolism Risk in Plastic Surgery Patients Using the 2005 and 2010 Caprini Risk Score. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2012;130(2):343-353. doi:10.1097/prs.0b013e3182589e49
45. Barbar S, Noventa F, Rosetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(11):2450-2457. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x
46. Germini F, Agnelli G, Fedele M, Galli MG, Giustozzi M, Marcucci M, et al. Padua prediction score or clinical judgment for decision making on antithrombotic prophylaxis: a quasi-randomized controlled trial. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2016;42(3):336-339. doi:10.1007/s11239-016-1358-z
47. Liu X, Liu C, Chen X, Wu W, & Lu G. Comparison between Caprini and Padua risk assessment models for hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: a retrospective study. *Interactive CardioVascular and*
48. Decousus H, Tapson VF, Bergmann J-F, Chong BH, Froehlich JB, Kakkar AK, Anderson FA. Factors at Admission

- Thoracic Surgery*. - 2016. - V.23(4). - P.538-543. doi: 10.1093/icvts/ivw158
48. Decousus H., Tapson V.F., Bergmann J.-F., Chong B.H., Froehlich J.B., et al. Factors at Admission Associated With Bleeding Risk in Medical Patients. // *Chest*. - 2011. - V.139(1). - P.69-79. doi: 10.1378/chest.09-3081
49. Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaet, de Vos C.B., Crijns H.J.G.M., Lip G.Y.H. A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation. // *Chest*. - 2010. - V.138(5). - P.1093-1100. doi: 10.1378/chest.10-0134
50. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И., Андрияшкин А.В., Андрияшкин В.В., и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). // *Флебология*. - 2015. - Т. 9. - №4-2 - С. 1-52.
- Associated With Bleeding Risk in Medical Patients. *Chest*. 2011;139(1):69-79. doi:10.1378/chest.09-3081
49. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation. *Chest*. 2010;138(5):1093-1100. doi:10.1378/chest.10-0134
50. Bokerija LA, Zatevahn II, Kirienko AI, Andrijashkin AV, Andrijashkin VV, Arutjunov GP et al. Rossijskie klinicheskie rekomendacii po diagnostike, lecheniju i profilaktike venoznyh tromboembolicheskikh oslozhenij (VTEO). *Flebologija*. 2015;9(4-2):1-52. (In Russ).

Информация об авторах

Голубев Георгий Шотаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии, ЛФК и спортивной медицины ФПК и ППС, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-7107-2691. E-mail: ortho-rostgmu@yandex.ru.

Сасько Сергей Сергеевич, аспирант кафедры травматологии и ортопедии, ЛФК и спортивной медицины ФПК и ППС, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-9637-8950. E-mail: sergej-sasko@yandex.ru.

Бачурин Станислав Сергеевич, ассистент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-4349-5897. E-mail: bachurin.rostgmu@gmail.com.

Березовский Дмитрий Павлович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой судебной медицины, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-8767-8639. E-mail: dpb@mail.ru.

Information about the authors

Georgiy S. Golubev, PhD, prof., head of the Department of Traumatology and Orthopedics, Physical Fitness and Sports Medicine, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-7107-2691. E-mail: ortho-rostgmu@yandex.ru.

Sergey S. Sasko, graduate student, Department of Traumatology and Orthopedics, Physical Fitness and Sports Medicine, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-9637-8950. E-mail: sergej-sasko@yandex.ru.

Stanislav S. Bachurin, assistant, Department of pharmaceutical chemistry and pharmacognosy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-4349-5897. E-mail: bachurin.rostgmu@gmail.com.

Dmitry P. Berezovsky, PhD, assistant professor, head of the Department of forensic medicine, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-8767-8639. E-mail: dpb@mail.ru.

Получено / Received: 19.04.2018

Принято к печати / Accepted: 03.06.2018

© Коллектив авторов, 2018

УДК 616.34:612.39:616.1

DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-29-36

Молекулярные механизмы абсорбции длинноцепочечных жирных кислот в кишечнике

А.Х. Каде, А.И. Трофименко, П.П. Поляков, Л.Р. Гусарук, О.П. Ишевская, Е.А. Шадже

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

В статье представлены данные о роли находящихся на щеточной каемке энтероцита, липид-связывающих белков в кишечной абсорбции длинноцепочечных жирных кислот и об изменениях липидного обмена, возникающих в результате нарушений процесса абсорбции. Системный поиск литературы проведен по базам данных Scopus, Web of Science, MedLine.

Ключевые слова: липид-связывающие белки, энтероцит, длинноцепочечные жирные кислоты, обзор.

Для цитирования: Каде А.Х., Трофименко А.И., Поляков П.П., Гусарук Л.Р., Ишевская О.П., Шадже Е.А. Молекулярные механизмы абсорбции длинноцепочечных жирных кислот в кишечнике. *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(3):29-36. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-29-36

Контакты: Артем Иванович Трофименко, artemtrofimenko@mail.ru.

Molecular mechanisms of long-chain fatty acids absorption

A.Kh. Kade, A.I. Trofimenko, P.P. Polyakov, L.R. Gusaruk, O.P. Ishevskaya, E.A. Shadzhe

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

The article presents about the role of several lipid-binding proteins expressed by the small intestine brush border membrane in the main steps of intestinal absorption of long-chain fatty acids and about changes in lipid profile caused by failed absorption. The system literature search is performed on Scopus databases, Web of Science, MedLine.

Keywords: lipid-binding proteins, enterocyte, long-chain fatty acids, review.

For citation: Kade A.Kh., Trofimenko A.I., Polyakov P.P., Gusaruk L.R., Ishevskaya O.P., Shadzhe E.A. Molecular mechanisms of long-chain fatty acids absorption. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(3):29-36. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-29-36

Corresponding author: Artem I. Trofimenko, artemtrofimenko@mail.ru.

Введение

В Западных странах 35-40 % потребляемых калорий приходится на жиры, доля триглицеридов (ТГ) из них составляет 95 % [1]. Жирные кислоты (ЖК) являются главным метаболическим субстратом для образования клетками энергии (9 ккал/г), а также они сами или их дериваты (эйкозаноиды, простагландины, изопростаны, лейкотриены и другие) участвуют в дифференцировке и пролиферации клеток, в эндокринной и иммунной регуляции. Из этого следует, что процесс абсорбции длинноцепочечных жирных кислот (ДЖК) является чрезвычайно важным. Избыточное потребление и всасывание жиров ведут к ожирению и развитию инсулинорезистентности [1,2]. Из органов, участвующих в липидном гомеостазе, тонкий кишечник наименее изучен, хотя именно он отвечает за

биодоступность жиров и играет ведущую роль в регуляции постпрандиальной гипертриглицеридемии за счет продукции хиломикронов (ХМ). Изменения состава и количества ХМ ведут к замедлению их клиренса, что напрямую повышает атерогенность. Нарушение секреции ХМ после приема пищи также влияет на метаболизм других циркулирующих липопротеинов, особенно липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) [3]. Более того, клиренс триглицеридов (ТГ) и ХМ может отражать количественное содержание ЖК в крови, способствующее развитию инсулинорезистентности и стимуляции секреции ЛПОНП [4,5]. Упомянутые факты объясняют повышенный интерес к роли ХМ в возникновении дислипидемии, патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и инсулинорезистентности, которые часто ассоциируются с ожирением. Поэтому понимание молекулярных механизмов регуляции абсорбции ДЖК

важно для разработки новых подходов в терапии метаболического синдрома.

Цель обзора — описать роль липид-связывающих белков (ЛСБ) в тонкокишечной абсорбции ДЖК, включая молекулярные аспекты данного процесса.

Клеточные и молекулярные механизмы кишечной абсорбции ДЖК

По своей природе ТГ гидрофобны, но в пищеварительном тракте они становятся растворимыми под действием желчных кислот и липаз, превращающих их в две ЖК и моноацилглицерол. В нормальных условиях абсорбция ДЖК происходит преимущественно в тонкой кишке энтероцитами в верхней части ворсинок [6]. При избыточном потреблении богатой жирами пищи к абсорбции подключаются дистальные отделы тонкой кишки [7]. Кишечная абсорбция ДЖК включает три этапа: клеточный захват, транспорт, синтез и секрецию липопротеинов [8].

Роль липид-связывающих белков в захвате ДЖК энтероцитами

Энтероциты — высокополяризованные клетки, имеющие микроворсинки на апикальной мембране. Они называются щеточной каемкой (ЩК), которая значительно увеличивает абсорбционную поверхность тонкого кишечника. Микроворсинки и слой покрывающей их слизи образуют уникальный компартмент, имеющий низкую рН, генерируемую H^+/Na^+ антипортом на ЩК, необходимый для мицеллярной диссоциации и протонизации ДЖК [9]. Протонизация облегчает последующий клеточный захват, преимущественно путем пассивной диффузии [8]. Вышеперечисленное объясняет, почему при прерывистом поступлении жиров эффективна кишечная абсорбция ДЖК. Однако возникает вопрос о роли ЛСБ (FABPm, FATP4, CD36 и кавеолин-1) в механизмах абсорбции ДЖК.

FABPm

Экспрессия FABPm выявляется в органах с высоким метаболизмом липидов [10]. FABPm находится на ЩК и латеральной мембране энтероцитов [11]. Роль FABPm в абсорбции ДЖК подтверждается тем, что обработка тонкокишечных эксплантатов антителами против FABPm, приводит к прекращению захвата ДЖК [12]. Аминокислотная последовательность FABPm оказалась идентичной митохондриальной аспартат-аминотрансферазе, которая катализирует реакцию трансаминирования на внутренней мембране митохондрий [13], что отражает другую функцию этого белка — регуляцию цитоплазматического и митохондриального NADH/NAD⁺ соотношения. Данные этих исследований показывают, что двойное расположение FABPm возможно связано с абсорбцией жирных кислот и редокс-потенциалом митохондрий [14].

FATP4

FATP4 мембранный белок, относящийся к семейству FATP, которое включает пять изоформ у грызунов и шесть

изоформ у человека, каждая из которых экспрессируется различными тканями [15], но, главным образом, высоко дифференцированными энтероцитами тощей кишки. Первоначально FATP4 был обнаружен на ЩК [16], но дальнейшие исследования показали, что он преимущественно локализуется в эндоплазматическом ретикулуме (ЭПР) [17,18]. Исследования, проведенные на изолированных энтероцитах мышей нокаутных по FATP4, демонстрируют отсутствие у них слоя слизи и снижение транспорта ДЖК [16,19]. Однако трехмерная структура FATP4 доказывает, что белок находится на цитоплазматическом участке ЩК и имеет короткую внеклеточную последовательность N-концевого участка, не содержащего ДЖК-связывающего домена [20,21]. Эти свойства наряду с внутриклеточным расположением FATP4 вызывают споры о его роли в качестве транспортера ЖК на апикальной мембране, либо транслоказы в энтероцитах. Последние исследования выявили, что FATP4 имеет эндогенную ацил-КоА синтетазную активность в отношении ДЖК [22], за счет чего поддерживается низкая концентрация ЖК внутри энтероцитов [18,22]. Данная функция может объяснить вклад FATP4 в поглощение ДЖК и трансформацию ЖК в активированные промежуточные продукты, используемые в ходе метаболизма [23].

Несмотря на это у нокаутных по FATP4 мышей не выявлено нарушения всасывания ДЖК и сохраняется набор веса на богатой жирами диете. Только незначительная аккумуляция ТГ, наблюдаемая в энтероцитах FATP4-дефицитных мышей на высокожировой диете [24], предполагает, что FATP4 возможно участвует в процессинге ТГ через ацилирование ДЖК [18]. Вклад FATP4-Ацетил-КоА в активацию всасывания ДЖК в тонкой кишке неизвестен, потому что Ацетил-КоА активность не была подтверждена у FATP4-нокаутных мышей [24]. Однако показано, что FATP4 и длинная цепь 5-ацил-КоА синтетазы — белки с Ацетил-КоА активностью, имеют высокую экспрессию в тонком кишечнике [25]. Нокаутные по 5-ацил-КоА синтетазе мыши показывают снижение на 60% скорости активации тонкокишечных ДЖК, но делеция по FATP4 не влияет на их абсорбцию. Таким образом, FATP4 несущественен для липидной абсорбции, но может влиять на синтез и секрецию липопротеинов богатых ТГ за счет ацетил-КоА активности. В соответствии с этой гипотезой снижение экспрессии FATP4 в кишечнике у мышей [26] и глицин-209-серин полиморфизм FATP4 человека [20] приводят к снижению постпрандиальной гипертриглицеридемии. FATP4 играет ключевую роль в ЖК-индуцированной секреции глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) эндокринными клетками кишечника [27]. Это открывает новые перспективы, так как аналоги ГПП-1 снижают постпрандиальную гиперлипидемию путем уменьшения всасывания ТГ [28].

CD36

CD36 — многофункциональный гликопротеин, впервые обнаруженный в адипоцитах, распространен в органах с высоким метаболизмом липидов (адипоциты, миоциты). CD36 связывает ионизированные ДЖК со средством в наномолярном диапазоне концентраций со стехиометрией 3ЖК: 1CD36. CD36 также связывает

коллаген, анионные фосфолипиды, окисленные ЛПНП, тромбоспондин-1 и бета-амилоид [29]. Его многофункциональность объясняется отношением к группе скавенджер-рецепторов. В тонком кишечнике грызунов и человека CD36 находится преимущественно на ЩК в верхних двух третях ворсинки энтероцита проксимального участка тонкой кишки [30,32]. Уровень его экспрессии положительно коррелирует с количеством жиров в пище [33,34]. В противоположность активному участию CD36 в поглощении ДЖК миоцитами или адипоцитами, данная функция CD36 в кишечнике минимальна.

Делеция CD36 либо незначительно снижает абсорбцию ДЖК в энтероцитах [36], либо не влияет на неё [37]. Исследования с изолированным участком кишки показали, что нокаутинг CD36 у мышей не влияет на всасывание липидов в кишечнике [38]. Эти данные подтверждаются нормальным уровнем элиминации жиров с фекалиями у CD36-нокаутных мышей, за исключением очень ДЖК [36,39,40]. Это объясняется тем, что энтероциты подвергаются воздействию большого количества жиров в постпрандиальный период и просветный уровень ДЖК может превышать возможности CD36-абсорбции. При этом слой слизи поддерживает эффективную абсорбцию ЖК, в результате чего отпадает необходимость в белковом транспорте. Несмотря на несущественную роль CD36 в поглощении ЖК, его делеция значительно ухудшает включение ТГ в ХМ [40, 41]. Наряду с ЩК CD36 присутствует в ЭПР, который формирует большие везикулы, способные транспортировать пре-ХМ из ЭПР (прехиломикрон-транспортные везикулы - ПХТВ). Хотя точная функция CD36 на данном этапе не ясна, его вклад неоспорим, так как образование ПХТВ заблокировано у CD36-нокаутных мышей [42]. Таким образом, CD36 является ключевым элементом в механизме абсорбции ДЖК через активацию образования ХМ, но при этом он не самый эффективный транспортер ДЖК. Показано участие CD36 в поглощении небольшого количества ДЖК, особенно в начале абсорбции, до массивного их притока [39]. CD36, как и FATP4, также обнаруживается в эндокринных клетках проксимальной части кишечника и играет важную роль в ЖК-индуцированной секреции холецистокинина [43].

Кавеолин-1

Кавеолы (Cav) — небольшие мембранные белки (21-24 кД), связанные с липидными рафтами. Из данного семейства только кавеолы 1-3 экспрессируются кишечником [44]. Кавеолы, колбовидные инвагинации плазматической мембраны, выполняют множество функций в физиологии клетки, в том числе служат сигнальными платформами для клатрин-независимого механизма эндоцитоза [45]. Кавеолин-опосредованный эндоцитоз может включать внутриклеточный транспорт ЖК в энтероцитах [46]. Такая возможность поддерживается множеством аргументов: кавеолы находятся на ЩК [47], кавеолы являются детергент-устойчивым доменом ЩК и способны концентрировать большое количество ЖК, особенно после приема пищи [48], Cav-1 играет главную роль в формировании кавеолы [45,49], является ЖК-связывающим белком [50] и найден в кавеоляр-

ных внутриклеточных везикулах (КВВ) в цитозоле [51]. Эти находки объясняют, почему Cav-1-нокаутные мыши устойчивы к алиментарному ожирению и демонстрируют гипертриглицеридемию натощак, вместе с аномалиями адипоцитов [52]. Постпрандиальная гипертриглицеридемия у них не связана с мутациями липопротеинлипазы, что доказывает участие Cav-1 в кишечной абсорбции. При этом, Cav-1-дефицитные мыши имеют стеаторею на фоне высокожировой диеты [51]. Считается, что ЛСБ участвуют в кавеол-опосредованном эндоцитозе ЖК. В фибробластах Cav-1 обнаруживается вместе с CD36 на уровне липидных рафт [53], также CD36 ассоциирован с кавеолами на ЩК энтероцита [51,54]. Однако трансфекция кавеолина может быть эффективна и в отсутствии CD36 (например, в клетках НЕК-293) [55], также CD36 не интегрирован в КВВ [51].

Таким образом, присутствие слоя слизи на апикальном полюсе энтероцита вместе с мембранными ЛСБ и существование КВВ не вносят большого вклада в белко-опосредованный транспорт ДЖК. Это не относится к CAV-1, но его вовлечение в поглощение ЖК, возможно не благодаря функции ЛСБ, а ввиду ключевой роли в формировании кавеолы. CD36 (ЛСБ, считавшийся ранее основным транспортером ДЖК) играет другую роль в метаболизме жиров. И наоборот, пассивная диффузия, обладающая высокой емкостью и низкой аффинностью, играет ключевую роль в абсорбции ДЖК. Примечательно, что эффективность пассивной диффузии зависит от клеточной способности поддерживать градиент концентрации ДЖК внутри и вне клетки. Большое количество растворимых цитоплазматических ЛСБ и их участие в метаболизме липидов помогают поддерживать низкие концентрации ДЖК внутри энтероцита. Наряду с пассивной диффузией, существенный вклад в абсорбцию ДЖК вносит кавеолин-опосредованный транспорт. Защищая мембрану от действия детергентов и избытка ЖК, также направляя ЖК на этерификацию, этот механизм позволяет транспортировать большое их количество [47]. Везикуло-опосредованный транспорт не мешает пассивной диффузии ЖК и зависит от их поступления с пищей.

Заключение

Учитывая функциональные возможности мембранных ЛСБ и физиологические особенности тонкого кишечника, вряд ли ЛСБ могут играть ключевую роль в качестве транспортеров ДЖК в процессе абсорбции. Однако они могут косвенно способствовать захвату ДЖК, оптимизируя их последующую внутриклеточную утилизацию. Значительный прогресс достигнут в понимании функций FABP, особенно в формировании ПХТВ, лимитирующей стадии абсорбции жиров в кишечнике.

До настоящего момента описана лишь связь между поступлением ЖК в кишечник и секрецией гормонов энтероэндокринными клетками, регулирующими не только переваривание и всасывание, но и потребление пищи [56]. Недавно обнаружено, что два ЛСБ (FATP4 и CD36) вовлечены в рецепцию ДЖК энтероэндокринными клетками. Поэтому рецепция и метаболический ответ на поступившие липиды открывают путь для поиска новых

терапевтических подходов для лечения дислипидемии [37,41], инсулинорезистентности и ожирения [2]. Исследования показывают не только большое содержание жира в пище, но также эффективность постпрандиального обмена определяют их поступление в кровь. Так как CD36 и другие ЛСБ играют роль в балансе между накоплением ТГ и их секрецией энтероцитами, они могут яв-

ляться терапевтическими мишенями для создания нового класса гиполипидемических препаратов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zheng H., Lorenzen J.K., Astrup A., Larsen L.H., Yde C.C., et al. Metabolic effects of a 24-week energy-restricted intervention combined with low or high dairy intake in overweight women: an NMR-based metabolomics investigation // *Nutrients*. – 2016. – V. 8. – №. 3. – P. 108. DOI: 10.3390/nu8030108
2. De Wit N.J.W., Boekschoten M.V., Bachmair E.M., Hooiveld G.J., de Groot P.J., et al. Dose-dependent effects of dietary fat on development of obesity in relation to intestinal differential gene expression in C57BL/6J mice // *PLoS One*. – 2011. – V. 6. – №. 4. – P. e19145. DOI: 10.1371/journal.pone.0019145
3. Nordestgaard B.G., Langsted A., Mora S., Kolovou G., Baum H., Bruckert E. et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine // *Eur Heart J*. – 2016. – V. 37. – №. 25. – P. 1944-1958. doi: 10.1093/eurheartj/ehw152
4. Boden G., Chen X., Ruiz J., White J.V., Rossetti L. Mechanisms of fatty acid-induced inhibition of glucose uptake // *J Clin Invest*. – 1994. – V. 93. – №. 6. – P. 2438-2446. DOI: 10.1172/JCI117252
5. Ramasamy I. Update on the molecular biology of dyslipidemias // *Clin Chim Acta*. – 2016. – V. 454. – P. 143-185. DOI: 10.1016/j.cca.2015.10.033
6. Taskinen M.R., Borén J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes // *Atherosclerosis*. – 2015. – V. 239. – №. 2. – P. 483-495. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.039
7. Mozaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review // *Circulation*. – 2016. – V. 133. – №. 2. – P. 187-225. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018585
8. Gajda A.M., Storch J. Enterocyte fatty acid-binding proteins (FABPs): different functions of liver and intestinal FABPs in the intestine // *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)*. – 2015. – V. 93. – P. 9-16. DOI: 10.1016/j.plefa.2014.10.001
9. Buttet M., Traynard V., Tran T.T., Besnard P., Poirier H., Niot I. From fatty-acid sensing to chylomicron synthesis: role of intestinal lipid-binding proteins // *Biochimie*. – 2014. – V. 96. – P. 37-47. DOI: 10.1016/j.biochi.2013.08.011
10. Ge F., Walewski J.L., Torghabeh M.H., Lobdell H.4th, Hu C., Zhou S. et al. Facilitated long chain fatty acid uptake by adipocytes remains upregulated relative to BMI for more than a year after major bariatric surgical weight loss // *Obesity*. – 2016. – V. 24. – №. 1. – P. 113-122. DOI: 10.1002/oby.21249
11. Yen C.L.E., Nelson D.W., Yen M.I. Intestinal triacylglycerol synthesis in fat absorption and systemic energy metabolism // *Journal of lipid research*. – 2015. – V. 56. – №. 3. – P. 489-501. DOI: 10.1194/jlr.R052902
12. Esteves A., Knoll-Gellida A., Canclini L., Silvarrey M.C., André M., Babin P.J. Fatty acid binding proteins have the potential to channel dietary fatty acids into enterocyte nuclei

REFERENCES

1. Zheng H., Lorenzen J.K., Astrup A., Larsen L.H., Yde C.C., et al. Metabolic effects of a 24-week energy-restricted intervention combined with low or high dairy intake in overweight women: an NMR-based metabolomics investigation. *Nutrients*. 2016;8(3):108. DOI: 10.3390/nu8030108
2. De Wit N.J.W., Boekschoten M.V., Bachmair E.M., Hooiveld G.J., de Groot P.J., et al. Dose-dependent effects of dietary fat on development of obesity in relation to intestinal differential gene expression in C57BL/6J mice. *PLoS One*. 2011;6(4):e19145. DOI: 10.1371/journal.pone.0019145
3. Nordestgaard B.G., Langsted A., Mora S., Kolovou G., Baum H., Bruckert E. et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J*. 2016;37(25):1944-1958. doi: 10.1093/eurheartj/ehw152
4. Boden G., Chen X., Ruiz J., White J.V., Rossetti L. Mechanisms of fatty acid-induced inhibition of glucose uptake. *J Clin Invest*. 1994;93(6):2438-2446. DOI: 10.1172/JCI117252
5. Ramasamy I. Update on the molecular biology of dyslipidemias. *Clin Chim Acta*. 2016;4(54):143-185. DOI: 10.1016/j.cca.2015.10.033
6. Taskinen M.R., Borén J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2015;239(2):483-495. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.039
7. Mozaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review. *Circulation*. 2016;133(2):187-225. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018585
8. Gajda A.M., Storch J. Enterocyte fatty acid-binding proteins (FABPs): different functions of liver and intestinal FABPs in the intestine. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)*. 2015;(93):9-16. DOI: 10.1016/j.plefa.2014.10.001
9. Buttet M., Traynard V., Tran T.T., Besnard P., Poirier H., Niot I. From fatty-acid sensing to chylomicron synthesis: role of intestinal lipid-binding proteins. *Biochimie*. 2014;96:37-47. DOI: 10.1016/j.biochi.2013.08.011
10. Ge F., Walewski J.L., Torghabeh M.H., Lobdell H.4th, Hu C., Zhou S. et al. Facilitated long chain fatty acid uptake by adipocytes remains upregulated relative to BMI for more than a year after major bariatric surgical weight loss. *Obesity*. 2016;24(1):113-122. DOI: 10.1002/oby.21249
11. Yen C.L.E., Nelson D.W., Yen M.I. Intestinal triacylglycerol synthesis in fat absorption and systemic energy metabolism. *Journal of lipid research*. 2015;56(3):489-501. DOI: 10.1194/jlr.R052902
12. Esteves A., Knoll-Gellida A., Canclini L., Silvarrey M.C., André M., Babin P.J. Fatty acid binding proteins have the potential to channel dietary fatty acids into enterocyte nuclei

- // *Journal of lipid research*. – 2016. – V. 57. – №. 2. – P. 219-232. DOI: 10.1194/jlr.M062232
13. Glatz J.F.C., Luiken J.J.F.P., Bonen A. Membrane fatty acid transporters as regulators of lipid metabolism: implications for metabolic disease // *Physiological reviews*. – 2010. – V. 90. – №. 1. – P. 367-417. DOI: 10.1152/physrev.00003.2009
 14. Abumrad N.A., Davidson N.O. Role of the gut in lipid homeostasis // *Physiological reviews*. – 2012. – V. 92. – №. 3. – P. 1061-1085. DOI: 10.1152/physrev.00019.2011
 15. Doege H., Stahl A. Protein-mediated fatty acid uptake: novel insights from in vivo models // *Physiology*. – 2006. – V. 21. – №. 4. – P. 259-268. DOI: 10.1152/physiol.00014.2006
 16. Johnson A.R., Qin Y., Cozzo A.J., Freerman A.J., Huang M.J., Zhao L. Metabolic reprogramming through fatty acid transport protein 1 (FATP1) regulates macrophage inflammatory potential and adipose inflammation // *Molecular metabolism*. – 2016. – V. 5. – №. 7. – P. 506-526. DOI: 10.1016/j.molmet.2016.04.005
 17. Grevengoed T.J., Klett E.L., Coleman R.A. Acyl-CoA metabolism and partitioning // *Annu Rev Nutr.* – 2014. – V. 34. – P. 1-30. DOI: 10.1146/annurev-nutr-071813-105541
 18. Milger K., Herrmann T., Becker C., Gotthardt D., Zickwolf J., Ehehalt R. Cellular uptake of fatty acids driven by the ER-localized acyl-CoA synthetase FATP4 // *J Cell Sci.* – 2006. – V. 119. – №. 22. – P. 4678-4688. DOI: 10.1242/jcs.03280
 19. Gimeno R.E., Hirsch D.J., Punreddy S., Sun Y., Ortegon A.M., et al. Targeted deletion of fatty acid transport protein-4 results in early embryonic lethality // *J Biol Chem.* – 2003. – V. 278. – №. 49. – P. 49512-49516. DOI: 10.1074/jbc.M309759200
 20. Gertow K., Bellanda M., Eriksson P., Boquist S., Hamsten A., et al. Genetic and structural evaluation of fatty acid transport protein-4 in relation to markers of the insulin resistance syndrome // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2004. – V. 89. – №. 1. – P. 392-399. DOI: 10.1210/jc.2003-030682
 21. Stahl A., Gimeno R.E., Tartaglia L.A., Lodish H.F. Fatty acid transport proteins: a current view of a growing family // *Trends Endocrinol Metab.* – 2001. – V. 12. – №. 6. – P. 266-273.
 22. Hall A.M., Wiczner B.M., Herrmann T., Stremmel W., Bernlohr D.A. Enzymatic properties of purified murine fatty acid transport protein 4 and analysis of acyl-CoA synthetase activities in tissues from FATP4 null mice // *J Biol Chem.* – 2005. – V. 280. – №. 12. – P. 11948-11954. DOI: 10.1074/jbc.M412629200
 23. Bowman T.A., O'Keeffe K.R., D'Aquila T., Yan Q.W., Griffin J.D., et al. Acyl CoA synthetase 5 (ACSL5) ablation in mice increases energy expenditure and insulin sensitivity and delays fat absorption // *Mol Metab.* – 2016. – V. 5. – №. 3. – P. 210-220. DOI: 10.1016/j.molmet.2016.01.001
 24. Shim J., Moulson C.L., Newberry E.P., Lin M.H., Xie Y., et al. Fatty acid transport protein 4 is dispensable for intestinal lipid absorption in mice // *J Lipid Res.* – 2009. – V. 50. – №. 3. – P. 491-500. DOI: 10.1194/jlr.M800400-JLR200
 25. Meller N., Morgan M.E., Wong W.P., Altemus J.B., Sehayek E. Targeting of Acyl-CoA synthetase 5 decreases jejunal fatty acid activation with no effect on dietary long-chain fatty acid absorption // *Lipids Health Dis.* – 2013. – V. 12. – №. 1. – P. 88. DOI: 10.1186/1476-511X-12-88
 26. Frochot V., Alqub M., Cattin A.L., Carrière V., Houllier A., et al. The transcription factor HNF-4α: a key factor of the intestinal uptake of fatty acids in mouse // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2012. – V. 302. – №. 11. – P. G1253-G1263. DOI: 10.1152/ajpgi.00329.2011
 27. Poreba M.A., Dong C.X., Li S.K., Stahl A., Miner J.H., Brubaker P.L. Role of fatty acid transport protein 4 in oleic acid-induced glucagon-like peptide-1 secretion from murine intestinal L cells // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* – 2012. – V. 303. – №. 7. – P. E899-E907. DOI: 10.1152/ajpendo.00116.2012
 13. Glatz J.F.C., Luiken J.J.F.P., Bonen A. Membrane fatty acid transporters as regulators of lipid metabolism: implications for metabolic disease. *Physiological reviews*. 2010;90(1):367-417. DOI: 10.1152/physrev.00003.2009
 14. Abumrad N.A., Davidson N.O. Role of the gut in lipid homeostasis. *Physiological reviews*. 2012;92(3):1061-1085. DOI: 10.1152/physrev.00019.2011
 15. Doege H., Stahl A. Protein-mediated fatty acid uptake: novel insights from in vivo models. *Physiology*. 2006;21(4):259-268. DOI: 10.1152/physiol.00014.2006
 16. Johnson A.R., Qin Y., Cozzo A.J., Freerman A.J., Huang M.J., Zhao L. Metabolic reprogramming through fatty acid transport protein 1 (FATP1) regulates macrophage inflammatory potential and adipose inflammation. *Molecular metabolism*. 2016;5(7):506-526. DOI: 10.1016/j.molmet.2016.04.005
 17. Grevengoed T.J., Klett E.L., Coleman R.A. Acyl-CoA metabolism and partitioning. *Annu Rev Nutr.* – 2014;34:1-30. DOI: 10.1146/annurev-nutr-071813-105541
 18. Milger K., Herrmann T., Becker C., Gotthardt D., Zickwolf J., Ehehalt R. Cellular uptake of fatty acids driven by the ER-localized acyl-CoA synthetase FATP4. *J Cell Sci.* 2006;119(22):4678-4688. DOI: 10.1242/jcs.03280
 19. Gimeno R.E., Hirsch D.J., Punreddy S., Sun Y., Ortegon A.M., et al. Targeted deletion of fatty acid transport protein-4 results in early embryonic lethality. *J Biol Chem.* 2003;278(49):49512-49516. DOI: 10.1074/jbc.M309759200
 20. Gertow K., Bellanda M., Eriksson P., Boquist S., Hamsten A., et al. Genetic and structural evaluation of fatty acid transport protein-4 in relation to markers of the insulin resistance syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(1):392-399. DOI: 10.1210/jc.2003-030682
 21. Stahl A., Gimeno R.E., Tartaglia L.A., Lodish H.F. Fatty acid transport proteins: a current view of a growing family. *Trends Endocrinol Metab.* 2001;12(6):266-273.
 22. Hall A.M., Wiczner B.M., Herrmann T., Stremmel W., Bernlohr D.A. Enzymatic properties of purified murine fatty acid transport protein 4 and analysis of acyl-CoA synthetase activities in tissues from FATP4 null mice. *J Biol Chem.* 2005;280(12):11948-11954. DOI: 10.1074/jbc.M412629200
 23. Bowman T.A., O'Keeffe K.R., D'Aquila T., Yan Q.W., Griffin J.D., et al. Acyl CoA synthetase 5 (ACSL5) ablation in mice increases energy expenditure and insulin sensitivity and delays fat absorption. *Mol Metab.* 2016;5(3):210-220. DOI: 10.1016/j.molmet.2016.01.001
 24. Shim J., Moulson C.L., Newberry E.P., Lin M.H., Xie Y., et al. Fatty acid transport protein 4 is dispensable for intestinal lipid absorption in mice. *J Lipid Res.* 2009;50(3):491-500. DOI: 10.1194/jlr.M800400-JLR200
 25. Meller N., Morgan M.E., Wong W.P., Altemus J.B., Sehayek E. Targeting of Acyl-CoA synthetase 5 decreases jejunal fatty acid activation with no effect on dietary long-chain fatty acid absorption. *Lipids Health Dis.* 2013;12(1):88. DOI: 10.1186/1476-511X-12-88
 26. Frochot V., Alqub M., Cattin A.L., Carrière V., Houllier A., et al. The transcription factor HNF-4α: a key factor of the intestinal uptake of fatty acids in mouse. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012;302(11):G1253-G1263. DOI: 10.1152/ajpgi.00329.2011
 27. Poreba M.A., Dong C.X., Li S.K., Stahl A., Miner J.H., Brubaker P.L. Role of fatty acid transport protein 4 in oleic acid-induced glucagon-like peptide-1 secretion from murine intestinal L cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012;303(7):E899-E907. DOI: 10.1152/ajpendo.00116.2012
 28. Hermansen K., Bækdal T.A., Düring M., Pietraszek A., Mortensen L.S., et al. Liraglutide suppresses postprandial triglyceride and apolipoprotein B48 elevations after a fat-rich

28. Hermansen K., Bækdal T.A., Düring M., Pietraszek A., Mortensen L.S., et al. Liraglutide suppresses postprandial triglyceride and apolipoprotein B48 elevations after a fat-rich meal in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial // *Diabetes Obes Metab.* – 2013. – V. 15. – №. 11. – P. 1040-1048. DOI: 10.1111/dom.12133
29. Oberland S., Ackels T., Gaab S., Pelz T., Spehr J., et al. CD36 is involved in oleic acid detection by the murine olfactory system // *Front Cell Neurosci.* – 2015. – V. 9. – P. 366. DOI: 10.3389/fncel.2015.00366
30. Martin C., Chevrot M., Poirier H., Passilly-Degrace P., Niot I., Besnard P. CD36 as a lipid sensor // *Physiol Behav.* – 2011. – V. 105. – №. 1. – P. 36-42. DOI: 10.1016/j.physbeh.2011.02.029
31. Zani I.A., Stephen S.L., Mughal N.A., Russell D., Homer-Vanniasinkam S., et al. Scavenger receptor structure and function in health and disease // *Cells.* – 2015. – V. 4. – №. 2. – P. 178-201. DOI: 10.3390/cells4020178
32. Su X., Abumrad N.A. Cellular fatty acid uptake: a pathway under construction // *Trends Endocrinol Metab.* – 2009. – V. 20. – №. 2. – P. 72-77. DOI: 10.1016/j.tem.2008.11.001
33. Pepino M.Y., Kuda O., Samovski D., Abumrad N.A. Structure-function of CD36 and importance of fatty acid signal transduction in fat metabolism // *Annu Rev Nutr.* – 2014. – V. 34. – P. 281-303. DOI: 10.1146/annurev-nutr-071812-161220
34. Iqbal J., Hussain M.M. Intestinal lipid absorption // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* – 2009. – V. 296. – №. 6. – P. E1183-E1194. DOI: 10.1152/ajpendo.90899.2008
35. Sukhotnik I., Gork A.S., Chen M., Drongowski R.A., Coran A.G., Harmon C.M. Effect of low fat diet on lipid absorption and fatty-acid transport following bowel resection // *Pediatr Surg Int.* – 2001. – V. 17. – №. 4. – P. 259-264. DOI: 10.1007/s003830100590
36. Nassir F., Wilson B., Han X., Gross R.W., Abumrad N.A. CD36 is important for fatty acid and cholesterol uptake by the proximal but not distal intestine // *J Biol Chem.* – 2007. – V. 282. – №. 27. – P. 19493-19501. DOI: 10.1074/jbc.M703330200
37. Drover V.A., Ajmal M., Nassir F., Davidson N.O., Nauli A.M., et al. CD36 deficiency impairs intestinal lipid secretion and clearance of chylomicrons from the blood // *J Clin Invest.* – 2005. – V. 115. – №. 5. – P. 1290-1297. DOI: 10.1172/JCI21514
38. Tran T.T., Poirier H., Clément L., Nassir F., Pelsers M.M., et al. Luminal lipid regulates CD36 levels and downstream signaling to stimulate chylomicron synthesis // *J Biol Chem.* – 2011. – V. 286. – №. 28. – P. 25201-25210. DOI: 10.1074/jbc.M111.233551
39. Drover V.A., Nguyen D.V., Bastie C.C., Darlington Y.F., Abumrad N.A., et al. CD36 mediates both cellular uptake of very long chain fatty acids and their intestinal absorption in mice // *J Biol Chem.* – 2008. – V. 283. – №. 19. – P. 13108-13115. DOI: 10.1074/jbc.M708086200
40. Nauli A.M., Nassir F., Zheng S., Yang Q., Lo C.M., et al. CD36 is important for chylomicron formation and secretion and may mediate cholesterol uptake in the proximal intestine // *Gastroenterology.* – 2006. – V. 131. – №. 4. – P. 1197-1207. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.08.012
41. Masuda D., Hirano K., Oku H., Sandoval J.C., Kawase R., et al. Chylomicron remnants are increased in the postprandial state in CD36 deficiency // *J Lipid Res.* – 2009. – V. 50. – №. 5. – P. 999-1011. DOI: 10.1194/jlr.P700032-JLR200
42. Siddiqi S., Saleem U., Abumrad N.A., Davidson N.O., Storch J., et al. A novel multiprotein complex is required to generate the prechylomicron transport vesicle from intestinal ER // *J Lipid Res.* – 2010. – V. 51. – №. 7. – P. 1918-1928. DOI: 10.1194/jlr.M005611
43. Sundaresan S., Shahid R., Riehl T.E., Chandra R., Nassir F., et al. CD36-dependent signaling mediates fatty acid-induced gut meal in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(11):1040-1048. DOI: 10.1111/dom.12133
44. Oberland S., Ackels T., Gaab S., Pelz T., Spehr J., et al. CD36 is involved in oleic acid detection by the murine olfactory system. *Front Cell Neurosci.* 2015;9:366. DOI: 10.3389/fncel.2015.00366
45. Martin C., Chevrot M., Poirier H., Passilly-Degrace P., Niot I., Besnard P. CD36 as a lipid sensor. *Physiol Behav.* 2011;105(1):36-42. DOI: 10.1016/j.physbeh.2011.02.029
46. Zani I.A., Stephen S.L., Mughal N.A., Russell D., Homer-Vanniasinkam S., et al. Scavenger receptor structure and function in health and disease. *Cells.* 2015;4(2):178-201. DOI: 10.3390/cells4020178
47. Su X., Abumrad N.A. Cellular fatty acid uptake: a pathway under construction. *Trends Endocrinol Metab.* 2009;20(2):72-77. DOI: 10.1016/j.tem.2008.11.001
48. Pepino M.Y., Kuda O., Samovski D., Abumrad N.A. Structure-function of CD36 and importance of fatty acid signal transduction in fat metabolism. *Annu Rev Nutr.* 2014;34:281-303. DOI: 10.1146/annurev-nutr-071812-161220
49. Iqbal J., Hussain M.M. Intestinal lipid absorption. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;296(6):E1183-E1194. DOI: 10.1152/ajpendo.90899.2008
50. Sukhotnik I., Gork A.S., Chen M., Drongowski R.A., Coran A.G., Harmon C.M. Effect of low fat diet on lipid absorption and fatty-acid transport following bowel resection. *Pediatr Surg Int.* 2001;17(4):259-264. DOI: 10.1007/s003830100590
51. Nassir F., Wilson B., Han X., Gross R.W., Abumrad N.A. CD36 is important for fatty acid and cholesterol uptake by the proximal but not distal intestine. *J Biol Chem.* 2007;282(27):19493-19501. DOI: 10.1074/jbc.M703330200
52. Drover V.A., Ajmal M., Nassir F., Davidson N.O., Nauli A.M., et al. CD36 deficiency impairs intestinal lipid secretion and clearance of chylomicrons from the blood. *J Clin Invest.* 2005;115(5):1290-1297. DOI: 10.1172/JCI21514
53. Tran T.T., Poirier H., Clément L., Nassir F., Pelsers M.M., et al. Luminal lipid regulates CD36 levels and downstream signaling to stimulate chylomicron synthesis. *J Biol Chem.* 2011;286(28):25201-25210. DOI: 10.1074/jbc.M111.233551
54. Drover V.A., Nguyen D.V., Bastie C.C., Darlington Y.F., Abumrad N.A., et al. CD36 mediates both cellular uptake of very long chain fatty acids and their intestinal absorption in mice. *J Biol Chem.* 2008;283(19):13108-13115. DOI: 10.1074/jbc.M708086200
55. Nauli A.M., Nassir F., Zheng S., Yang Q., Lo C.M., et al. CD36 is important for chylomicron formation and secretion and may mediate cholesterol uptake in the proximal intestine. *Gastroenterology.* 2006;131(4):1197-1207. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.08.012
56. Masuda D., Hirano K., Oku H., Sandoval J.C., Kawase R., et al. Chylomicron remnants are increased in the postprandial state in CD36 deficiency. *J Lipid Res.* 2009;50(5):999-1011. DOI: 10.1194/jlr.P700032-JLR200
57. Siddiqi S., Saleem U., Abumrad N.A., Davidson N.O., Storch J., et al. A novel multiprotein complex is required to generate the prechylomicron transport vesicle from intestinal ER. *J Lipid Res.* 2010;51(7):1918-1928. DOI: 10.1194/jlr.M005611
58. Sundaresan S., Shahid R., Riehl T.E., Chandra R., Nassir F., et al. CD36-dependent signaling mediates fatty acid-induced gut

- release of secretin and cholecystokinin // *FASEB J.* – 2013. – V. 27. – №. 3. – P. 1191-1202. DOI: 10.1096/fj.12-217703
44. Fridolfsson H.N., Roth D.M., Insel P.A., Patel H.H. Regulation of intracellular signaling and function by caveolin // *FASEB J.* – 2014. – V. 28. – №. 9. – P. 3823-3831. DOI: 10.1096/fj.14-252320
 45. Johannes L., Parton R.G., Bassereau P., Mayor S. Building endocytic pits without clathrin // *Nat Rev Mol Cell Biol.* – 2015. – V. 16. – №. 5. – P. 311. DOI: 10.1038/nrm3968
 46. Pilch P., Meshulam T., Ding S., Liu L. Caveolae and lipid trafficking in adipocytes // *Clin Lipidol.* – 2011. – V. 6. – № 1. – P. 49-58. DOI: 10.2217/clp.10.80
 47. Otis J.P., Shen M.C., Quinlivan V., Anderson J.L., Farber S.A. Intestinal epithelial cell caveolin 1 regulates fatty acid and lipoprotein cholesterol plasma levels // *Dis Model Mech.* – 2017. – V. 10. – №. 3. – P. 283-295. DOI: 10.1242/dmm.027300
 48. Pilch P.F., Souto R.P., Liu L., Jedrychowski M.P., Berg E.A., et al. Cellular spelunking: exploring adipocyte caveolae // *J Lipid Res.* – 2007. – V. 48. – №. 10. – P. 2103-2111. DOI: 10.1194/jlr.R700009-JLR200
 49. Matsumura S., Kojidani T., Kamioka Y., Uchida S., Haraguchi T., et al. Interphase adhesion geometry is transmitted to an internal regulator for spindle orientation via caveolin-1 // *Nat Commun.* – 2016. – V. 7. – P. ncomms11858. DOI: 10.1038/ncomms11858
 50. Shvets E., Ludwig A., Nichols B.J. News from the caves: update on the structure and function of caveolae // *Curr Opin Cell Biol.* – 2014. – V. 29. – P. 99-106. DOI: 10.1016/j.ceb.2014.04.011
 51. Siddiqi S., Sheth A., Patel F., Barnes M., Mansbach C.M. 2nd. Intestinal caveolin-1 is important for dietary fatty acid absorption // *Biochim Biophys Acta.* – 2013. – V. 1831. – № 8. – P. 1311-1321. DOI: 10.1016/j.bbalip.2013.05.001
 52. Razani B., Combs T.P., Wang X.B., Frank P.G., Park D.S., et al. Caveolin-1-deficient mice are lean, resistant to diet-induced obesity, and show hypertriglyceridemia with adipocyte abnormalities // *J Biol Chem.* – 2002. – V. 277. – №. 10. – P. 8635-8647. DOI: 10.1074/jbc.M110970200
 53. Ring A., Le Lay S., Pohl J., Verkade P., Stremmel W. Caveolin-1 is required for fatty acid translocase (FAT/CD36) localization and function at the plasma membrane of mouse embryonic fibroblasts // *Biochim Biophys Acta.* – 2006. – V. 1761. – №. 4. – P. 416-423. DOI: 10.1016/j.bbalip.2006.03.016
 54. Ehehalt R., Sparla R., Kulaksiz H., Herrmann T., Füllekrug J., Stremmel W. Uptake of long chain fatty acids is regulated by dynamic interaction of FAT/CD36 with cholesterol/sphingolipid enriched microdomains (lipid rafts) // *BMC Cell Biol.* – 2008. – V. 9. – №. 1. – P. 45. DOI: 10.1186/1471-2121-9-45
 55. Meshulam T., Simard J.R., Wharton J., Hamilton J.A., Pilch P.F. Role of caveolin-1 and cholesterol in transmembrane fatty acid movement // *Biochemistry.* – 2006. – V. 45. – №. 9. – P. 2882-2893. DOI: 10.1021/bi051999b
 56. Кузьменко Н.А., Султанмурадова А.С. Особенности липидного профиля у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, осложненным жировым гепатозом // *Медицинский вестник Юга России.* – 2013. – №. 3. – С. 56-59. DOI:10.21886/2219-8075-2013-3-56-59
 - endocytic pits without clathrin. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2015;16(5):311. DOI: 10.1038/nrm3968
 46. Pilch P., Meshulam T., Ding S., Liu L. Caveolae and lipid trafficking in adipocytes. *Clin Lipidol.* 2011;6(1):49-58. DOI: 10.2217/clp.10.80
 47. Otis J.P., Shen M.C., Quinlivan V., Anderson J.L., Farber S.A. Intestinal epithelial cell caveolin 1 regulates fatty acid and lipoprotein cholesterol plasma levels. *Dis Model Mech.* 2017;10(3):283-295. DOI: 10.1242/dmm.027300
 48. Pilch P.F., Souto R.P., Liu L., Jedrychowski M.P., Berg E.A., et al. Cellular spelunking: exploring adipocyte caveolae. *J Lipid Res.* 2007;48(10):2103-2111. DOI: 10.1194/jlr.R700009-JLR200
 49. Matsumura S., Kojidani T., Kamioka Y., Uchida S., Haraguchi T., et al. Interphase adhesion geometry is transmitted to an internal regulator for spindle orientation via caveolin-1. *Nat Commun.* 2016;7:ncomms11858. DOI: 10.1038/ncomms11858
 50. Shvets E., Ludwig A., Nichols B.J. News from the caves: update on the structure and function of caveolae. *Curr Opin Cell Biol.* 2014;29:99-106. DOI: 10.1016/j.ceb.2014.04.011
 51. Siddiqi S., Sheth A., Patel F., Barnes M., Mansbach C.M. 2nd. Intestinal caveolin-1 is important for dietary fatty acid absorption. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1831(8):1311-1321. DOI: 10.1016/j.bbalip.2013.05.001
 52. Razani B., Combs T.P., Wang X.B., Frank P.G., Park D.S., et al. Caveolin-1-deficient mice are lean, resistant to diet-induced obesity, and show hypertriglyceridemia with adipocyte abnormalities. *J Biol Chem.* 2002;277(10):8635-8647. DOI: 10.1074/jbc.M110970200
 53. Ring A., Le Lay S., Pohl J., Verkade P., Stremmel W. Caveolin-1 is required for fatty acid translocase (FAT/CD36) localization and function at the plasma membrane of mouse embryonic fibroblasts. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1761(4):416-423. DOI: 10.1016/j.bbalip.2006.03.016
 54. Ehehalt R., Sparla R., Kulaksiz H., Herrmann T., Füllekrug J., Stremmel W. Uptake of long chain fatty acids is regulated by dynamic interaction of FAT/CD36 with cholesterol/sphingolipid enriched microdomains (lipid rafts). *BMC Cell Biol.* 2008;9(1):45. DOI: 10.1186/1471-2121-9-45
 55. Meshulam T., Simard J.R., Wharton J., Hamilton J.A., Pilch P.F. Role of caveolin-1 and cholesterol in transmembrane fatty acid movement. *Biochemistry.* 2006;45(9):2882-2893. DOI: 10.1021/bi051999b
 56. Kuzmenko N.A., Sultanmuradova A.S. Characteristics of the lipid profile at patients with type 2 diabetes mellitus complicated with steatosis. *Medical Herald of the South of Russia.* 2013;(3):56-59. (In Russ.) DOI: 10.21886/2219-8075-2013-3-56-59

Информация об авторах

Каде Азамат Халидович, д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической патологической физиологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0694-9984>. E-mail: akh_kade@mail.ru,

Information about the authors

Azamat K. Kade, Phd, MD, head of department of general and clinical pathophysiology Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0694-9984>. E-mail: akh_kade@mail.ru.

Трофименко Артем Иванович, к.м.н., ассистент кафедры общей и клинической патологической физиологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7140-0739>. E-mail: artemtrofimenko@mail.ru.

Поляков Павел Павлович, ассистент кафедры общей и клинической патологической физиологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9532-0626>. E-mail: palpal.p@yandex.ru.

Гусарук Любовь Рамазановна, к.б.н., доцент кафедры биологии с курсом медицинской генетики, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4316-3868>. E-mail: gusaruk@yandex.ru.

Ишевская Ольга Петровна, аспирант кафедры общей и клинической патологической физиологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0013-1425>. E-mail: ishevskaya@yandex.ru.

Шадже Евгения Азаматовна, к.м.н., ассистент кафедры общей и клинической патологической физиологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4514-9031>. E-mail: trofim2997@gmail.com.

Artem I. Trofimenko, Phd, teaching assistant of department of general and clinical pathophysiology Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7140-0739>. E-mail: artemtrofimenko@mail.ru.

Pavel P. Polyakov, teaching assistant of department of general and clinical pathophysiology Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9532-0626>. E-mail: palpal.p@yandex.ru.

Liubov R. Gusaruk, Phd, professor of department of biology with course of medical genetics, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4316-3868>. E-mail: gusaruk@yandex.ru.

Olga P. Ishevskaya, postgraduate student of department of general and clinical pathophysiology Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0013-1425>. E-mail: ishevskaya@yandex.ru.

Evgeniya A. Shadzhe, PhD, teaching assistant of department of general and clinical pathophysiology Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4514-9031>. E-mail: trofim2997@gmail.com.

Получено / Received: 25.02.2018

Принято к печати / Accepted: 02.04.2018

© Коллектив авторов, 2018

УДК 616.2-002.6:612.017.11

DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-37-43

Современный взгляд на проблему «дети с рекуррентными инфекциями» (часто болеющие дети) и их иммунный статус

М.А. Казумян¹, А.В. Василенок^{2,3}, Е.Д. Теплякова^{1,4}¹Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия²Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Россия³Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия⁴Детская городская поликлиника №4, Ростов-на-Дону, Россия

В статье представлен обзор отечественных и международных исследований, посвященных одному из наиболее «проблемных» аспектов педиатрии – пациентам с рекуррентными инфекциями (часто болеющим детям) и их иммунному статусу (иммунному дисбалансу). Дети с рекуррентными инфекциями (часто болеющие дети) характеризуются более высоким уровнем заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРЗ), чем их сверстники. Частота ОРЗ до 8 раз в год при благоприятном течении может являться вариантом нормы, при этом иммунный дисбаланс компенсируется иммунной системой.

Ключевые слова: дети, часто болеющие дети, рекуррентная инфекция, иммунодефицит, иммунотерапия.

Для цитирования: Казумян М.А., Василенок А.В., Теплякова Е.Д. Современный взгляд на проблему «дети с рекуррентными инфекциями» (часто болеющие дети) и их иммунный статус. *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(3):37-43. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-37-43

Контактное лицо: Мария Аркадьевна Казумян, kazumianm@yandex.ru.

Modern view on a problem «children with recurrent infections» (frequently ill children) and their immune status

М.А. Kazumian¹, А.В. Vasilenok^{2,3}, E.D. Teplyakova^{1,4}¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia²Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia⁴Children's Municipal Polyclinic No. 4, Rostov-on-Don, Russia

The article presents the review of the domestic and international researches devoted to one of the most «problem» aspects of pediatrics – to patients with recurrent infections (frequently ill children) and to their immune status (an immune imbalance). Children with recurrent infections (frequently ill children) are characterized by higher, than their peers, incidence of acute respiratory infection (ARI). ARI frequency up to 8 times a year can be a normal variant at favorable course, at the same time an immune imbalance is compensated by immune system.

Keywords: children, frequently ill children, a recurrent infection, an immunodeficiency, an immunotherapy.

For citation: Kazumyan M.A., Vasilenok A.V., Teplyakova E.D. Modern view on a problem «children with recurrent infections» (frequently ill children) and their immune status. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(3):37-43. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-37-43

Corresponding author: Mariya A. Kazumyan, kazumianm@yandex.ru.

Актуальность

Проблема, формулируемая как «часто болеющие дети (ЧБД)», несмотря на ее активное изучение с многочисленных сторон (инфекционной, иммунологической, экологической и др.) [1], остаётся важной задачей педиатрии в связи с возросшей заболеваемостью среди детского населения [2]. Вопросы о необходимости и недостаточной эффективности современных методов профилактики и лечения остаются спорными, несмотря на научные достижения. ЧБД — проблема, которая может быть рассмотрена в медицинском, социальном и экономическом аспектах, так как она приводит к «хроническим» «больничным листам», снижению уровня здоровья детей, которые являются значимым ресурсом страны, обеспечивающим её будущее [3]. В современной педиатрии, детей с рекуррентными инфекциям принято называть часто болеющими [4]. Эта группа диспансерного наблюдения в зарубежной литературе соответствует понятию «пациенты с рекуррентными острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ)». Таким образом, состояние, где имеется констатация факта повторных инфекций, начинает восприниматься как диагноз [5].

Широко используемый в России термин «ЧБД» не является нозологической единицей, что подтверждается отсутствием данного термина в Международной классификации болезней X пересмотра. В группу диспансерного наблюдения, входят дети с рекуррентными инфекциями, возникающими вследствие как частых, по сравнению со взрослыми, заболеваний детей раннего возраста, которые могут являться анатомо-физиологические особенности респираторного тракта, так и транзиторных нарушений в защитных системах организма [6]. Например, мукоцилиарная система, особенности строения бронхов [7]. В практике педиатра амбулаторно-поликлинического звена в группу ЧБД в основном входят пациенты с различной патологией. Группа ЧБД может состоять как из практически здоровых детей, так и из детей с хронической патологией. В первом случае практически здоровый ребенок подвергается гипердиагностике и, как правило, неадекватной иммунокоррекции, во втором, в связи с некорректной постановкой правильно поставленного диагноза, отсутствует своевременное назначение патогенетической терапии [8]. Феномену «ЧБД» в течение последних десятилетий было посвящено значительное количество исследований. Однако до настоящего времени, несмотря на достигнутые успехи мирового научного сообщества, не удалось выявить общих закономерностей предрасположенности таких детей к респираторным инфекциям [9]. Не задумываясь о причинах вторичного иммунодефицита у детей, зачастую педиатры бессистемно назначают иммуномодуляторы, антибиотики, вызывая настороженность. Анализ исследований, проводимых на протяжении последних 5 лет [10], показал, что первичная патология у детей с рекуррентными инфекциями носит конкретный характер и может быть обнаружена уже при первичном обследовании на амбулаторном этапе.

В Российской педиатрической практике к группе «ЧБД» детей определяют по критериям, предложенным А.А. Барановым и В.Ю. Альбицким в 1986 г. Ими было предложено дифференцировать детей, учитывая их возраст [11]. По определению ВОЗ, один из критериев присвоения статуса «ЧБД» — частота эпизодов ОРЗ за год (не менее пяти) [12]. Эти критерии позволяют причислить детей к группе часто болеющих до года, если они болеют ОРЗ 4 и более раз в год; от 1 до 3 лет — если частота эпизодов превышает 6 и более раз в год; в возрастной категории от 3 до 5 лет — в случае регистрации ОРЗ 5 и более раз в год; а для детей старше 5 лет — 4 и более перенесенных ОРЗ в год [13]. Ряд отечественных исследователей считает, что при благоприятном течении частота ОРЗ до 8 раз в год может являться вариантом нормы [14]. В категории часто болеющих детей исследователи выделяют две группы пациентов — дети, часто болеющие транзиторно (4-5 раз в году), и истинно часто болеющие (6 и более раз в году) [15]. В зарубежных странах критерии иные. В США детей, перенесших ОРЗ до 8 раз в год в возрастной категории от 1 до 3 лет, считают здоровыми [16]. Иные критерии частоты заболевания детей респираторными инфекциями выделяют для детей, посещающих дошкольные образовательные учреждения, такие как детские сады, развивающие центры. У этих пациентов возрастает риск инфицирования при частых контактах с другими детьми, они могут переносить более 6 респираторных эпизодов в год, из них 4 и более раз эти заболевания могут протекать тяжелее, чем у их сверстников, не посещающих образовательные учреждения [17,7]. Вместе с тем, самый высокий уровень респираторных заболеваний регистрируется у детей дошкольного и младшего школьного возраста в течение первого года посещения образовательных учреждений [18]. Выявлено, что дети первых трех лет жизни болеют острыми респираторными инфекциями в 2-2,5 раза чаще, чем дети 10 лет и старше. Однако частые и повторные респираторные заболевания способствуют сенсibilизации организма, и приводят к снижению иммунного статуса, что способствует образованию хронических воспалительных процессов респираторного тракта, а также замедлению физического и нервно-психического развития детей [18]. Вместе с тем, в немецкой педиатрической практике пациентов с рекуррентными инфекциями делят на две группы: детей, болеющих ОРЗ до 4 раз в год, относят к «инфекционно стабильным», а к «инфекционно лабильным» относят детей, болеющих 4 и более раз в год [19].

В зависимости от присутствия и выраженности факторов риска, предрасполагающих к усилению воздействия инфекционного агента (наличия в семье других детей школьного возраста, посещения детского сада, пассивного курения) частота эпизодов ОРЗ у здорового ребенка может варьироваться от 4 до 8 раз в год [20,21]. У детей, страдающих атопией, чаще развиваются повторные и персистирующие инфекции верхних дыхательных путей. Это может быть обусловлено повышенной восприимчивостью воспаленного эпителия дыхательных путей к патогенным микроорганизмам [22]. Многолетние исследования позволили выявить критерии определения

детей в группу ЧБД. Для установления данной категории необходимо учитывать не только частоты эпизодов в год, но и по возрастной уровень заболеваемости, территорию проживания ребенка, уровень социализации, а пересматривать эти критерии необходимо не менее, чем раз в 5-7 лет [23]. Таким образом, в настоящее время группа ЧБД не является заболеванием или нозологической единицей. Это условная группа детей для диспансерного наблюдения в амбулаторном звене для проведения лечебных, реабилитационных мероприятий, в которую «прикрепляют» детей с частыми рецидивами острых респираторных эпизодов. ОРЗ у них возникают в результате транзиторных отклонений в системах защиты организма ребенка, и не имеющих стойких органических нарушений [24-26]. Именно рецидивы респираторных инфекций приводят к дисбалансу иммунного статуса организма и могут вызвать развитие хронического течения болезни. Показателем оздоровления часто болеющих детей является эффективность реабилитационных и лечебных мероприятий [27]. У детей с нормальным иммунным статусом эти инфекции не нарушают роста и развития организма. Дети быстро реагируют на лечение, выздоровление бывает полным, в периоды между заболеваниями дети совершенно здоровы [22].

К факторам, способствующим формированию часто болеющих детей, описанных в различной литературе относят задержку развития иммунной системы, анатомо-физиологические особенности дыхательных путей у детей (особенности строения бронхов), питание, бытовые условия [28]. Считают, что часто рецидивирующие или стойкие инфекционные состояния являются основным проявлением первичного иммунодефицита. Хотя большинство детей с рекуррентными инфекциями имеют нормальный иммунитет, важно вовремя распознать, не является ли причиной частых инфекционных заболеваний ребенка иммунная недостаточность, чтобы обеспечить правильное обследование и лечение [29]. В современном мире существует незначительное количество информации о вовлеченности полиморфных генов в формировании иммунного ответа на острые инфекции у детей. Несмотря на то что мировое научное сообщество совершило большой скачок в области изучения генома человека и в разработке методов анализа ДНК, до сих пор выявлено относительно небольшое число генов, которые в совокупности могут объяснить лишь отдельные звенья патогенеза развития острых инфекций.

Значительное количество исследований в течение последних десяти лет было направлено на изучение механизмов приобретенного компонента иммунной системы. А изучению функционирования врожденного иммунитета на молекулярном уровне уделялось гораздо меньшее внимание.

Иммунодефицит может быть вторичным или первичным. Вторичный иммунодефицит (ВИД) обычно имеет место значительно позднее младенческого возраста; первичный иммунодефицит (ПИД) в большинстве случаев является наследственным и проявляется в первые годы жизни. Две самые частые причины ВИД: плохое питание и ВИЧ-инфекция [21]. Иные причины — прием иммуно-

супрессорных препаратов, злокачественные заболевания (лимфома, лейкомия), недостаток протеина, включая энтеропатию с белковой дистрофией (целиакия). ВИД также появляется у пациентов с аплазией селезенки, серповидноклеточной анемии, сахарном диабете, тяжелых поражениях печени и почечной недостаточности [30].

ПИД — это группа наследственных заболеваний с нарушением функции иммунной системы, которые предрасполагают пациента к повышенной частоте заболевания различными инфекциями, с более тяжелым протеканием, с нарушением иммунного ответа с развитием аутоиммунных заболеваний, и к развитию злокачественных заболеваний. ПИД встречается с частотой 1 на 2000 живых новорожденных [31]. Аномалии развития, приводящие к иммунодефициту, могут быть примерно классифицированы на дефекты гуморального (В-клеточного) иммунитета, клеточного (Т-клеточного) иммунитета, системы комплемента и фагоцитарной системы. Дефекты, при которых поражается гуморальный иммунитет, встречаются чаще других иммунных аномалий. На них приходится более 50 % всех диагностированных случаев первичного иммунодефицита [32]. Пациент, анамнез которого внушает подозрение на наличие иммунодефицита, должен быть немедленно направлен для дополнительного обследования. Характерные признаки, внушающие подозрение на наличие ПИД или ВИД:

1. Шесть или более новых инфекционных заболеваний за 12 месяцев.
2. Два или более случаев серьезных инфекционных заболеваний пазух носа или пневмонии в течение года.
3. Два или более эпизодов сепсиса или менингита.
4. Два или более месяцев прием антибиотика с незначительным эффектом.
5. Необходимость внутривенного введения антибиотиков и или госпитализации по поводу инфекции.
6. Оппортунистическая инфекция, например, пневмония, вызванная *Pneumocystis jiroveci* (carinii), осложнения после введения живых вакцин, например, после пероральной прививки от полиомиелита, кори, краснухи или БЦЖ.
7. Наличие в семейном анамнезе случаев иммунодефицита или необъяснимых случаев ранней смерти.
8. Аутоиммунитет неясной этиологии.
9. Лимфопения в младенческом возрасте [33,21].

Основная цель наблюдения и лечения детей из группы ЧБД — предотвращения последующих респираторных эпизодов. Каждый клинический случай требует анализа с выявлением факторов риска и причин учащения частоты респираторной заболеваемости. Без их тщательного изучения и способствования снижению уровню неблагоприятного воздействия сложнее прийти к эффективному оздоровлению. Основа диспансеризации группы ЧБД — это не приём каких-либо медикаментов, а реабилитация, включающая немедикаментозные мероприятия, такие как оптимальная организация режима дня, занятий и от-

дыха в соответствии с возрастом ребенка, максимальное исключение раздражителей, создание благоприятного психологического климата, закаливание, а так же рациональное питание, поливитамиотерапия [28]. Проводить данные мероприятия необходимо не только в организованном коллективе, но и в семье.

Применение иммуномодулирующих лекарственных препаратов — одно из наиболее сложных сторон педиатрии. Вирусные инфекции дыхательных путей — самые распространенные детские инфекционные заболевания; почти 100 % детей во всех странах мира в первые годы жизни переносят подобные заболевания. Хотя в значительном большинстве случаев вирусные респираторные инфекции протекают в мягкой форме, с самопроизвольным излечением, примерно у 3 % детей во всех возрастных группах заболевания эти протекают более тяжело и требуют госпитализации [34]. Выбор противовирусных препаратов для лечения детей с ОРЗ весьма сложен, так как ряд препаратов эффективны только в отношении определенных вирусов, например, гриппа, у других же нет достаточного количества исследований в отношении безопасного использования их у детей, в том числе младшего возраста, их токсичности, побочного действия, резистентности к ним вирусов [35].

Сложность объясняется обилием на фармакологическом рынке подобных средств [36]. Выделение ЧБД в особую диспансерную группу наблюдения способствуют снижению неоправданной лекарственной нагрузки на ребенка. Именно при лечении таких пациентов чаще всего применяют большое число лекарственных препаратов, включая антибиотики, так называемые иммунокорректоры, из-за чего в дальнейшем и возникают осложнения и отрицательные последствия, как для ребенка, так и для детской популяции в целом [37].

При назначении иммуностимулирующей терапии важно принимать во внимание «точки приложения» препаратов и патогенетические основы заболевания [38]. Для принятия решения о назначении иммунотерапии необходимо выявление четких клинико-иммунологических показаний. А терапия, безусловно, должна осуществляться с мониторингом клинических и лабораторных показателей, включая иммунологический контроль, так как применение «вслепую» таких иммуностимуляторов, как производные цитокиновых препаратов и других, приводят к еще большему дисбалансу в иммунной системе [39]. Множество препаратов обладают побочными и нежелательными эффектами и, следовательно, не допускаются к применению в педиатрической практике. Исходя из этого, нельзя недооценивать важность выбора лекарственного препарата для иммунокоррекции ребенка [40]. По классификации, предложенной J.W. Hadden и дополненной отечественными иммунологами, иммуномодуляторы разделяют на следующие группы: тимические, микробные, костномозговые, индукторы интерферонов, нуклеиновые кислоты, растительные, химически чистые иммуномодуляторы [38].

В настоящее время в России зарегистрировано 468 препаратов для иммунокоррекции, производимых 26 странами. Из них в Федеральном руководстве по исполь-

зованию лекарственных средств (формулярная система), зарегистрировано 60 иммуномодуляторов. При этом четвертый примерный перечень ВОЗ основных лекарственных средств для детей от апреля 2013 г. не включает рекомендации по использованию иммуномодуляторов у детей. Учитывая ограниченность клинических данных и доказательной базы, многих препаратов для иммунокоррекции в настоящее время применение их остается дискуссионным. Перечень препаратов для иммунотерапии постоянно растет. Схема рационального использования лекарств, которую рекомендует ВОЗ, стала наиважнейшей в развитии и улучшении медицинской и фармацевтической помощи практически во всем мире [41]. По мнению Юшкова В.В., к нерациональному использованию иммуномодуляторов относится «применение иммуномодуляторов при выявлении изменения отдельных показателей иммунограммы без клинических проявлений вторичной иммунной недостаточности, одновременное применение нескольких иммуномодуляторов с одинаковым механизмом действия (индукторы интерферона и интерфероны), использование иммуномодуляторов с недоказанной эффективностью и безопасностью, использование иммуномодуляторов без учета возрастных ограничений, применение иммуномодуляторов в лекарственных формах, противопоказанных детям (например, настойки), несоблюдение дозирования режимов приема иммуномодуляторов» [42].

Единых подходов к современной иммунотерапии в настоящее время нет. Иммунотерапия может применяться в настоящее время в группе ЧБД, при затяжных, рецидивирующих и хронических инфекциях, по эпидемиологическим показаниям.

При подборе препарата для иммунотерапии следует обязательно учитывать следующие условия: препарат должен быть разрешен к использованию в педиатрии, иметь уровень А доказательности, использоваться строго по клиническим показаниям без предварительного анализа иммунограммы, должен применяться как в разгар заболевания, так и для профилактики. В настоящее время активно изучается эффективность иммуномодулирующих лекарственных средств бактериального происхождения, обладающих также вакцинальным эффектом, которые помимо повышения активности неспецифических факторов иммунной защиты, еще образуют специфический иммунный ответ к наиболее значимым пневмотропным бактериальным возбудителям [43]. Проведенные в РФ и странах Европы неоднократные клинические исследования эффективности и безопасности данных препаратов выявили, что данные препараты наиболее эффективны и безопасны для лечения детей с рекуррентными инфекциями [38].

Одним из неотъемлемых условий снижения уровня заболеваемости является иммунопрофилактика. Частые ОРЗ не являются противопоказанием к проведению прививок по национальному календарю, и не должны являться поводом для медицинских отводов. Помимо плановых прививок таким детям требуется предлагать иммунизацию против гриппа, гепатита А, ветряной оспы [44].

Заключение

Дети с наличием в анамнезе частых повторных, или тяжелых, или необычных инфекционных заболеваний (ЧБД), требуют высокую степень настороженности в отношении диагноза иммунодефицита. Рекуррентная, или персистирующая, инфекция является основным проявлением ПИД. Хотя у большинства детей с рекуррент-

ными инфекциями иммунитет в норме, важно сохранять бдительность при необычно частом или тяжелом протекании инфекций. Раннее обращение к клиническому иммунологу в случаях подозрения на иммунодефицит играет ключевую роль, поскольку раннее выявление и лечение ПИД позволяет предупредить значительное поражение органа-мишени и улучшает выживание и длительный прогноз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Канкасова М.Н., Мохова О.Г., Поздеева О.С. Часто болеющие дети: взгляд инфекциониста. // *Практическая медицина*. - 2014. - № 9 (85). - С. 67-71
2. Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Ревенко И.М. Современное состояние проблемы рекуррентных респираторных инфекций. // *Актуальные вопросы респираторной медицины: тезисы докладов VI науч.-практической конференции*. - М., 2014. - С.11—12.
3. Василевский И.В. *Реабилитация часто болеющих детей*. - Минск: БелМАПО; 2006.
4. Знаменская А.А., Фомина В.Л., Учайкин В.Ф., Фетисова Л.Я., Кладова О.В., Харламова Ф.С. Лечение и профилактика острых респираторных инфекций у часто болеющих детей. // *Лечащий врач*. - 2011. - № 1. - С. 13-20
5. Делягин В.М. Повторные респираторные инфекции у детей (часто болеющие дети). // *РМЖ*. - 2013. - Т.21. - № 25. - С. 1237-1240.
6. Бабаян М.Л. Часто болеющие дети: проблемы терапии острых респираторных инфекций у детей. // *Медицинский совет*. - 2014. - №14 - С.11-13
7. Зиновьева Н.В., Давыдова Н.В., Шербина А.Ю., Продеус А.П., Румянцев А.Г. Часто болеющие дети: чем они больны на самом деле? // *Трудный пациент*. - 2007. - Т.5. - №2. - С.25-27.
8. Мигачева Н.Б., Каганова Т.И. Рецидивирующие респираторные инфекции у детей: дифференциальный подход к тактике ведения. // *Вопросы современной педиатрии*. - 2012. - Том1. - №4. - С. 99-105
9. Голыченко О.А. Обоснование метода оценки индивидуальной предрасположенности к острым респираторным инфекциям детей группы диспансерного наблюдения «часто болеющие дети». // *Вестник ВГМУ (Витебского государственного медицинского университета)*. - 2015. - Т. 14. - №5. - С. 78-86
10. Мамаева М.А. *Часто болеющие дети: программа обследования, лечения и оздоровления (методическое пособие для врачей-педиатров)*. - СПб: Издательский Дом СТЕЛЛА; 2011.
11. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. *Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления*. - Саратов: Саратовский университет; 1986.
12. Корнеева Л.Н., Казберук Н.А. К вопросу о критериях определения категории «часто болеющие дети». // *Современная медицина: актуальные вопросы. Сборник статей по материалам XXV международной научно-практической конференции*. - 2013. - № 11(25). - С. 93-97
13. Заплатников А.Л., Гирина А.А. К проблеме «Часто болеющих детей». // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. - 2015. - Т 94. - №4. - С.215 - 221
14. Романцов М.Г., Мельникова И.Ю. Часто болеющие дети: актуальная проблема педиатрии. // *Успехи современного естествознания*. - 2014. - №10. - С. 16-18
15. Румянцев А.Г., Касаткин В.Н. Часто болеющие дети. Традиционный взгляд. // *Школа здоровья*. - 1996. - Т. 3 - № 2. - С. 41-47.

REFERENCES

1. Kankasova MN, Mokhova OG, Pozdeyeva OS Frequently ill children: the view of the infectious diseases. *Practical medicine*. 2014;9(85):67-71. (in Russ.)
2. Bulgakova VA, Balabolkin II, Revenko IM. Current state of the problem of recurrent respiratory infections. *Actual questions of respiratory medicine: abstracts of the VI scientific-practical conference*. M.;2014. (in Russ.)
3. Vasilevsky IV. *Rehabilitation of often ill children*. Minsk: BelMAPO; 2006. (in Russ.)
4. Znamenskaya AA, Fomina LV, Uchaikin VF, Fetisov LY, Kladova OV, Kharlamova FS. Treatment and prevention of acute respiratory infections in sickly children. *Attending physician*. 2011;1:13-20. (in Russ.)
5. Delyagin VM. Repeated respiratory infections in children (often ill children). *RMJ*. 2013;21(25):1237-1240. (in Russ.)
6. Babayan ML. Frequently ill children: problems of therapy of acute respiratory infections in children. *Medical Council* 2014;14:11-13. (in Russ.)
7. Zinoviev NI, Davydova NI, Shcherbina AY, Prodeus AP, Rumyantsev AG. Often ill children: what are they really sick? *Difficult patient*. 2007;5(2):25-27. (in Russ.)
8. Migatcheva NB, Kaganova TI. Relapsing respiratory infections in children: differential approach to management. *Questions of modern pediatrics*. 2012;1(4):99-105. (in Russ.)
9. Golyuchenko O.A. The substantiation of a method to evaluate individual predisposition to acute respiratory infections in children of the dispensary observation group «frequently ill children». *Vestnik VSMU*. 2015;14(5):78-86. (in Russ.)
10. Mamaeva MA. *Often ill children: a program of examination, treatment and recovery (a methodical guide for pediatricians)*. SPb: Publishing House STELLA; 2011. (in Russ.)
11. Albitsky VYu, Baranov AA. *Often ill children. Clinical and social aspects. Ways of recovery*. Saratov: Saratov University; 1986. (in Russ.)
12. Korneeva LN, Kazberyuk NA The question of the criteria of the definition of «frequently ill children». *Modern medicine: topical issues. - collection of articles on materials of the XXV international scientific.- practical conference*. 2013;11(25):93-97. (in Russ.)
13. Zaplatnikov AL, Girina AA. More on frequently ill children problematics. *Pediatrics. Magazine them. G. N. Speransky*. 2015;94(4):215-221. (in Russ.)
14. Romantsov MG, Melnikova IY. Frequently ill children: the actual problem of pediatrics. *The successes of modern natural science*. 2014;(10):16-18. (in Russ.)
15. Rumyantsev AG, Kasatkin VN. Often ill children. Traditional view. *School of Health*. 1996;3(2):41-47. (in Russ.)
16. Samsygina GA, Koval GS. Problems of diagnosis and treatment of often ill children at the present stage. *Pediatrics. Magazine them. N. D. Speransky*. 2010;89(2):137-147. (in Russ.)
17. Soloshenko MA, Alekseeva EI, Bzarova TM, Isayeva KB, Denisova RV, et al. Pneumococcal Vaccination of Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis: Review of International

16. Самсыгина Г.А., Коваль Г.С. Проблемы диагностики и лечения часто болеющих детей на современном этапе. // *Педиатрия. Журнал им. Н.Г. Сперанского* - 2010. - Т. 89. - № 2. - С.137-147
17. Солошенко М.А., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Исаева К.Б., Денисова Р.В. и др. Вакцинация пациентов с ювенильным идиопатическим артритом против пневмококка: обзор международного опыта // *Вопросы современной педиатрии* - 2017. - Том 16. - №1. С.24-28. DOI: 10.15690/vsp.v16i1.1691
18. Безруков К.Ю., Стернин Ю.И. *Часто и длительно болеющий ребенок*. - СПб: ИнформМед; 2008.
19. Дрозденко Т.С., Харит С.М., Довганок И.Ф. *Способ вакцинопрофилактики управляемых инфекций у детей с локальными формами первичного туберкулеза*. Патент Российской Федерации № 2444373 от 10.03.2012
20. Gruber C., Keil T., Kulig M., Roll S., Wahn U. et al. History of respiratory infections in the first 12 yr among children from a birth cohort. // *Pediatr Allergy Immunol.* - 2008. - V.19(6). - P.505-12. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00688.x
21. Woroniecka M, Ballow M. Office evaluation of children with recurrent infection. // *Pediatr Clin North Am.* - 2000. - V. 47. - P.1211-24
22. Suzan A. Approach to the child with recurrent infections. // *Journal of Family & Community Med.* - 2009. - V. 16(3). - P. 77-82
23. Гапархоева З.М., Селиверстова Е.Н., Башкина О.А. Часто болеющие дети: проблемы диагностики и терапии. // *International scientific review.* - 2015. - № 4 (5) - С.71-75
24. Василевский И.В. *Реабилитация часто болеющих детей*. - Минск: БелМАПО; 2006.
25. Зайцева О.В. Часто болеющие дети: некоторые аспекты профилактики и лечения // *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum.* - 2004. - № 3. - С. 3-7.
26. Таточенко В.К. Рачинский С.В., Волков И.К., Федоров А.М. *Практическая пульмонология детского возраста*. - М.: Медицина; 2006.
27. Струков В.И., Астафьева А.Н., Галеева Р.Т., Долгушкина Г.В. Актуальные проблемы профилактики и лечения часто болеющих детей. // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки.* - 2009. - № 1. - С. 121-135
28. Крамарь Л. В., Хлынина Ю. О. Часто болеющие дети: проблемы и пути решения. // *Вестник ВолгГМУ.* - 2010. - №2. - С. 9-13
29. Geha R.S., Notarangelo L.D., Casanova J., Chapel H., Conley M.E. et al. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. // *J Allergy Clin Immunol.* - 2007. - V.120(4). - P.776-794
30. Stiehm E.R., Ochs H.D., Winkelstein J.A. *Immunodeficiency disorders: general considerations.* - Saunders/Elsevier; 2004.
31. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Chinen J., Frank M.M, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. // *Ann Allergy Asthma Immunol.* - 2015. - V.136(5). - P.1186-205.e1-78. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.049.
32. Ballow M. Approach to the patient with recurrent infections. // *Clin Rev Allergy Immunol.* - 2008. - V.34(2). - P.129-40. doi: 10.1007/s12016-007-8041-2.
33. Slatter M.A, Gennery A.R. Clinical immunology review series: An approach to the patient with recurrent infections in childhood. // *Clin Exp Immunol.* - 2008. - V.52(3). - P.389-96. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03641.x
34. Asgari S., Schlapbach L.J., Anchisi S., Hammer C., Bartha I., et al. Severe viral respiratory infections in children with IFIH1 loss-of-function mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(31):8342-8347. doi: 10.1073/pnas.1704259114.
35. Geppé NA, Teplyakova ED, Shuldyakov AA, Lyapina EP, Perminova OA, et al. Innovations in pediatrics: the optimal clinical effect in acute respiratory viral infections treatment in children with complex action drug. *Pediatrics Magazine them. G. N. Speransky.* 2016;95(2):96-103. (in Russ.)
36. Feleszko W, Ruszczyński M, Zalewski BM. Non-specific immune stimulation in respiratory tract infections. Separating the wheat from the chaff. *Paediatr Respir Rev.* 2014;15(2):200-6. doi: 10.1016/j.prrv.2013.10.006
37. Yulish EI, Yaroshenko SYa. Frequently ill children and Experience. *Problems of modern Pediatrics.* 2017;16(1):24-28. (in Russ.) DOI: 10.15690/vsp.v16i1.1691
18. Bezrukov KYu, Sternin YuI. *Often and long-term sick child.* SPb: InformMed; 2008. (In Russ.)
19. Drozdhenko TS, Kharit SM, Dovganok IF. *The method of vaccine prophylaxis of administered infections in children with local forms of primary tuberculosis.* The patent of the Russian Federation No. 2444373 dated 10.03.2012
20. Gruber C, Keil T, Kulig M, Roll S, Wahn U, et al. History of respiratory infections in the first 12 yr among children from a birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008;19(6):505-12. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00688.x
21. Woroniecka M, Ballow M. Office evaluation of children with recurrent infection. *Pediatr Clin North Am.* 2000;47(6):1211-24.
22. Suzan A. Approach to the child with recurrent infections. *Journal of Family & Community Med.* 2009;16(3):77-82.
23. Gaparkhoyeva ZM, Seliverstova EN, Bashkina OA. Often-ill children: problems of diagnosis and therapy *International scientific review.* 2015;4(5):71-75. (in Russ.)
24. Vasilevsky IV. *Rehabilitation of often ill children.* Minsk: BelMAPO; 2006. (in Russ.)
25. Zaitseva OV. Frequently ill children: some aspects of prevention and treatment *Pediatrics. The Supplement to the journal Consilium Medicum.* 2004;(3):3-7. (in Russ.)
26. Tatchenko VK, Raczynski SV, Volkov IK, Fedorov AM. *Practical pulmonology of childhood.* M.: Medicine; 2006. (in Russ.)
27. Strukov VI, Astaf'eva AN, Galeeva RT, Dolgushkina GV. Actual problems of prevention and treatment of often ill children. *News of higher educational institutions. The Volga region. Medical sciences.* 2009;1:121-135. (in Russ.)
28. Kramar LV, Khlynina YuO. Sickly children: problems and ways of solving them. *Bulletin of VolgGМУ.* 2010;2:9-13. (in Russ.)
29. Geha RS, Notarangelo LD, Casanova J, Chapel H, Conley ME, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(4):776-94.
30. Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA. *Immunodeficiency disorders: general considerations.* Saunders/Elsevier; 2004.
31. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Chinen J., Frank M.M, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;136(5):1186-205.e1-78. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.049.
32. Ballow M. Approach to the patient with recurrent infections. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2008;34(2):129-40. doi: 10.1007/s12016-007-8041-2.
33. Slatter MA, Gennery AR. Clinical immunology review series: An approach to the patient with recurrent infections in childhood. *Clin Exp Immunol.* 2008;152(3):389-96. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03641.x
34. Asgari S, Schlapbach LJ, Anchisi S, Hammer C, Bartha I, et al. Severe viral respiratory infections in children with IFIH1 loss-of-function mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(31):8342-8347. doi: 10.1073/pnas.1704259114.
35. Geppé NA, Teplyakova ED, Shuldyakov AA, Lyapina EP, Perminova OA, et al. Innovations in pediatrics: the optimal clinical effect in acute respiratory viral infections treatment in children with complex action drug. *Pediatrics Magazine them. G. N. Speransky.* 2016;95(2):96-103. (in Russ.)
36. Feleszko W, Ruszczyński M, Zalewski BM. Non-specific immune stimulation in respiratory tract infections. Separating the wheat from the chaff. *Paediatr Respir Rev.* 2014;15(2):200-6. doi: 10.1016/j.prrv.2013.10.006
37. Yulish EI, Yaroshenko SYa. Frequently ill children and

- with IFIH1 loss-of-function mutations. // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2017. – V.114(31). – P.8342-8347. doi: 10.1073/pnas.1704259114.
35. Теппе Н.А., Теплякова Е.Д., Шульдяков А.А., Ляпина Е.П., Перминова О.А. и др. Инновации в педиатрии: оптимальный клинический эффект при лечении ОРВИ у детей препаратом комплексного действия. // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* - 2016. - # 95(2). – С. 96-103
 36. Feleszko W., Ruszczyński M., Zalewski B.M. Non-specific immune stimulation in respiratory tract infections. Separating the wheat from the chaff. // *Paediatr. Respir. Rev.* - 2014. Vol. 15. - № 2. - P. 200–206. doi: 10.1016/j.prrv.2013.10.006
 37. Юлиш Е.И., Ярошенко С.Я. Часто болеющие дети и тактика педиатра. // *Здоровье ребенка*. - 2013. - № 6(49). – С. 70-76
 38. Сапожников В.Г. *Избранные главы детских болезней. Монография*. – Тула: Полиграфинвест; 2016.
 39. Михайлов И.Б. *Коррекция вторичного приобретенного иммунодефицита у детей и взрослых*. – СПб.; 2007.
 40. Намазова Л.С., Ботвиньева В.В., Вознесенская Н.И. Современные возможности иммунотерапии у часто болеющих детей с аллергией. // *Педиатрическая фармакология*. — 2007. - Т 4. - № 1. – С. 27–32.
 41. Почивалов А.В., Погорелова Е.И. Часто болеющие дети и новые возможности иммуномодулирующей терапии. // *Детские инфекции*. – 2010. - №1. – С. 50-53
 42. Юшков В.В., Юшкова Т.А. Рациональное использование иммуномодуляторов детей. // *Лечащий врач*. — 2009. — № 4. — С. 55–60.
 43. Доценко Э.А., Рождественский Д.А., Юпатов Г.И. Иммунодефициты и некоторые средства иммуномодулирующие. // *Вестник ВГМУ*. – 2014. - Т.13. - №3. - С. 103-120
 44. Харит С.М., Черныяева Т.В., Лакоткина Е.А. Структура заболеваний поствакцинального периода (Анализ наблюдений за 40 лет). // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. – 2010. – 2(51). – С. 64-69.
 - pediatrician tactics. *Child's health*. 2013;6(49):70-76. (in Russ.)
 38. Sapozhnikov VG. *Selected chapters of childhood diseases. Monograph*. Tula: Polygraphinvest; 2016. (in Russ.)
 39. Mikhailov IB. *Correction of secondary acquired immunodeficiency in children and adults. Methodical manual for doctors*. St. Petersburg; 2007. (in Russ.)
 40. Namazova LS, Botvineva VV, Voznesenskaya NI. *Modern means of immune therapy for sickly children with allergic diseases. Pediatric Pharmacology*. 2007;4(1):27-32. (in Russ.)
 41. Pochivalov AV, Pogorelova EI. Sickly children and new possibilities of immunomodulatory therapy. *Children's infections*. 2010;1:50-54. (in Russ.)
 42. Yushkov VV, Yushkova TA. Rational use of immunomodulators of children. *Therapist*. 2009;(4):55-60. (in Russ.)
 43. Dotsenko EA, Rozhdestvensky DA, Yupatov GI. Immunodeficiencies and some immunomodulating agents. *Vestnik VSMU*. 2014;13(3):103-120. (in Russ.)
 44. Harit SM, Chernyaeva TV, Lakotkina EA. The structure of the disease post-vaccination period (Analysis of observations over 40 years). *Epidemiology and vaccine prevention*. 2010;2(51):64-69. (in Russ.)

Информация об авторах

Казумян Мария Аркадьевна, аспирант кафедры детских болезней №3, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней, специалист Учебного управления, сектор практики, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: kazumianm@yandex.ru

Василенок Александр Васильевич, к.м.н., старший научный сотрудник отдела междисциплинарной онкологии, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Россия, доцент кафедры онкологии, гематологии, лучевой терапии ПФ, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия. E-mail: aleksdokk@mail.ru

Теплякова Елена Дмитриевна, д.м.н., доцент кафедры детских болезней №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. Главный врач, Детская городская поликлиника №4, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: elenatepl@rambler.ru

Information about the authors

Maria A. Kazumian, post-graduate student of the department of children's diseases №3, assistant Professor Department of propaedeutics of children's diseases, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. kazumianm@yandex.ru.

Alexander V. Vasilenok, PhD, senior researcher, Department of interdisciplinary Oncology, national medical research center of pediatric Hematology, Oncology and immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russia, associate Professor of Oncology, Hematology, radiotherapy PF, the Russian national research medical University named after N. And. Pirogov, Moscow, Russia. aleksdokk@mail.ru.

Elena D. Teplyakova, MD, associate Professor of children's diseases Department №3, Rostov state medical University, Rostov-on-Don, Russia. Chief physician, children's city polyclinic №4, Rostov-on-Don, Russia. elenatepl@rambler.ru.

Получено / Received: 13.04.2018

Принято к печати / Accepted: 13.08.2018

© Стрельцов Е.А., 2018
УДК 615.038
DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-44-49

Безопасность и эффективность терапии генно-инженерно-биологическими препаратами ревматоидного артрита

Е.А. Стрельцов

Карагандинский государственный медицинский университет, Караганда, Казахстан

В настоящем обзоре литературы рассмотрены вопросы эффективности и безопасности терапии генно-инженерно-биологическими препаратами при ревматоидном артрите. Подробно освещены результаты рандомизированных исследований последних лет. Системный поиск литературы проводился по базам данных Scopus, Web of Science, MedLine, eLibrary и др.

Ключевые слова: генно-инженерные-биологические препараты, ревматоидный артрит, тоцилизумаб, ритуксимаб, инфликсимаб, этанерцепт.

Для цитирования: Стрельцов Е.А. Безопасность и эффективность терапии генно-инженерно-биологическими препаратами ревматоидного артрита. *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(3):44-49. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-44-49

Контакты: Евгений Александрович Стрельцов, lidigi@mail.ru.

Safety and efficiency of therapy by gene-engineering-biological preparations of rheumatoid arthritis

E.A. Strelcov

Karaganda State Medical University, Karaganda, Kazakhstan

In this review of the literature, questions of the efficacy and safety of therapy with genetically engineered biological preparations for rheumatoid arthritis are discussed. The results of randomized trials of recent years are described in detail. Systematic literature search was conducted on the databases Scopus, Web of Science, MedLine, eLibrary and others.

Keywords: genetically engineered biological preparations, rheumatoid arthritis, tocilizumab, rituximab, infliximab, etanercept.

For citation: Strelcov E.A. Safety and efficiency of therapy by gene-engineering-biological preparations of rheumatoid arthritis. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(3):44-49. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-44-49

Corresponding author: Evgenij A. Strelcov, lidigi@mail.ru.

Введение

Ревматоидный артрит (РА) является хроническим, прогрессирующим и симметричным заболеванием соединительной ткани, которое включает такие специфические симптомы, как отек, скованность и боль в суставах. РА часто приводит к инвалидизации и затрудняет функциональную адаптацию пациентов [1]. У пациентов с РА часто отмечают депрессии, тревогу и стресс [2].

РА — аутоиммунное заболевание, при котором иммунная система поражает весь организм, особенно синовиальные соединения суставов. РА приводит к хроническому воспалению в суставах и инвалидности, если

лечение не получается в полном объеме. Хотя точные причины РА не известны, многие ученые считают, что комбинация генетических признаков и триггеры окружающей среды ответственны за возникновение заболевания [3-5].

Эпидемиология

РА страдают больше 1 % населения всего мира. У женщин РА встречается в 3 раза чаще по сравнению с мужчинами [6]. РА наиболее часто возникает у людей в возрасте от 40 до 65 лет. На Тайване распространенность и заболеваемость РА среди китайских мужчин и женщин намного ниже, по сравнению с остальными странами. Ежегодная

заболеваемость РА составила 15,8 случаев на 100 тыс. населения. Смертность у мужчин была выше, чем у женщин. Пациенты с РА имели более высокий риск смерти, особенно от заболеваний желудочно-кишечного тракта и инфекций, чем общее население Тайваня [7-8].

В развитие аутоиммунных реакций при РА важную роль играют гены, характерные для различных популяций. Более высокая распространенность РА в европейской популяции по сравнению с азиатской популяцией. Среди генетических факторов, идентифицированных в настоящее время, ген HLA-DRB1 играет важную роль фактора предрасположенности РА в многочисленных этнических группах. Для европейской популяции специфическим геном является PTPN22, а для азиатской популяции — PADI4 [9].

Патогенез

Фибробласты играют важную роль в патогенезе РА. Фибробласты — это тип мезенхимальной клетки с иммуномодулирующими способностями. Фибробласты участвуют в экспрессии генов и способны устанавливать специфичные для ткани «адресные коды». «Адресные коды» активно регулируют миграцию лейкоцитов на воспаленные участки. Фибробласты регулируют адгезию лейкоцитов при помощи эндотелиальных клеток [10]. По ходу течения РА фибробласты претерпевают изменения своих функций: в начале заболевания они утрачивают иммуносупрессивный ответ, а затем фибробласты приобретают стимулирующий фенотип. В первые 3 месяца заболевания фибробласты имеют переходный функциональный фенотип, что проявляется накоплением стойких инфильтратов [11].

В последнее время выявлено большое число генов с потенциальной восприимчивостью к РА. Пептидиларгинин-деиминаза 4 (PADI4) является одним из таких генов. Ген PADI4 распределяется в клетках различных гемопоэтических линий и определяется у большого количества людей с РА. Ген PADI4 расположен на хромосоме 1p36, где идентифицировано несколько полиморфизмов. Одним из наиболее исследованных полиморфизмов является PADI4-92 C/G. В ходе метаанализа, проведенного в Китае, установлена связь между полиморфизмом PADI4-92 C/G и риском РА, особенно в Южном Китае [12].

Остеопонтин (OPN) представляет собой иммунорегуляторный белок, который повышается при РА и остеоартрите. Фосфолированный остеопонтин повышает активацию макрофагов и остеокластов. Этот процесс регулируется внеклеточной резистентной к тартрату кислотой фосфатазой. При РА синовиальная жидкость содержит недостаточное количество внеклеточной резистентной к тартрату кислотой фосфатазы 5B, что ведет к увеличению фосфолированного остеопонтина и локального воспаления кости [13].

При РА фактор некроза опухоли (TNF) активирует фибробластоподобные синовиоциты (FLS), что увеличивает синовиальное воспаление. Фактор некроза опухоли индуцирует экспрессию генов двухфазно. Сначала преобладают нестабильные транскрипты, которые впоследствии замещаются стабильными транскриптами. Стабилизация транскриптов, индуцированная с факто-

ром некроза опухоли, происходит в течение суток [14]. Фибробластоподобные синовиоциты являются наиболее распространенным типом клеток в местах воспаления при РА. Фибробластоподобные синовиоциты способствуют разрушению суставов цитокинами, хемокинами и молекулами, разрушающими матрикс. Фибробластоподобные синовиоциты отличаются от здоровых синовиальных фибробластов экспрессией маркеров, генетическими изменениями и внутриклеточным метаболизмом. Метаболические изменения происходят из-за воспаления в суставе, при котором концентрации питательных веществ, таких как глюкоза, кислород и глутамин, пространственно и временно гетерогенны. Эти метаболические изменения повышают обмен метаболитов между фибробластами и другими синовиальными клетками. Метаболические изменения глюкозы, фосфолипидов, биоактивных липидов (сфингозин-1-фосфат, лизофосфатидная кислота) участвуют в активации фибробластоподобных синовиоцитов, что ведет к их вовлечению в аспекты инициации иммунного ответа или аномальных иммунных реакций [15].

Генно-инженерные-биологические препараты при РА Тоцилизумаб

Тоцилизумаб — рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, которое связывается с рецепторами интерлейкина-6 человека [16]. Для сравнения эффективности и безопасности применения тоцилизумаба и метотрексата было проведено 24-недельное рандомизированное двойное слепое исследование, в ходе которого 673 пациента поделили на несколько групп. Первая группа получала тоцилизумаб по 8 мг/кг каждые 4 недели, вторая группа получала метотрексат, начиная с 7,5 мг, с титрованием дозы до 20 мг в неделю в течение 8 недель, а третья группа получала плацебо. С 12-й недели исследования уровень С-реактивного белка пришел в норму в группе с тоцилизумабом, в то время, как его уровень оставался выше нормы в группе с метотрексатом и плацебо [17].

В ходе изучения эффективности и безопасности применения тоцилизумаба было выяснено, что самой частой причиной прекращения лечения у пациентов было повышение ферментов печени: аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). Среди инфекционных заболеваний часто встречалась пневмония (12 случаев) [18].

В Японии было проведено исследование, в ходе которого ученые изучали безопасность применения тоцилизумаба в течение 3-х лет. Наиболее частой причиной смерти была инфекция (28,47 % случаев). В 14,58 % случаев причиной смерти были новообразования, среди которых часто встречалась лимфома. Это исследование показало, что профиль безопасности тоцилизумаба не ухудшался в течение 3 последующих лет лечения в отношении общей смертности, развития бактериальных инфекций, новообразований, перфорации желудка и сердечной недостаточности. Полученные данные подтверждают долгосрочную безопасность применения препарата у пациентов с РА в реальной клинической практике [19].

Ритуксимаб

Ритуксимаб — моноклональное антитело, которое направляет трансмембранный белок CD20 на поверхность некоторых В-клеток. Связывание CD20 с В-клетками приводит к апоптозу В-клеток. Этот механизм приводит к селективному периферическому истощению В-клеток [20].

Эффективность ритуксимаба исследовалась в двух группах: получавших препарат в дозе 2х500 мг и 2х1000 мг. Клиническая эффективность в двух группах не отличалась, но во второй группе отмечалось рентгенологически значительное снижение повреждения через 1 год. Однако через 2 года в группе, применявшей более низкую дозу препарата, рентгенологически отмечалось также значительное снижение повреждения [21]. Обзор исследований показал, что ритуксимаб в сочетании с метотрексатом или лефлуномидом эффективнее монотерапии ритуксимабом. Таким образом, монотерапия ритуксимабом не рекомендуется в большинстве тактик лечения [22].

Инфликсимаб

Инфликсимаб — химерное моноклональное антитело, которое специфически связывает как растворимый, так и связанный с мембраной факторы некроза опухоли (TNF-α) [23].

В ходе исследования изучались ранние факторы, по которым можно судить об эффективности лечения инфликсимабом. 35 пациентов с РА, у которых не было эффекта от применения метотрексата, вошли в исследование. Пациентам вводили инфликсимаб в дозе 3-9 мг каждые 4-8 недель. Для оценки эффективности лечения у пациентов измеряли уровень сывороточного инфликсимаба и 9 цитокинов через 3, 6 и 12 месяцев применения препарата. Было установлено, что уровень интерлейкина-6 и интерлейкина-10 напрямую связаны с эффективностью лечения и достижением ремиссии. Уровни интерлейкина-6 и интерлейкина-10 до начала лечения предсказывают эффективность терапии через 1 год. Пациенты с высоким уровнем интерлейкина-6 и интерлейкина-10 в сыворотке крови до начала лечения нуждаются в более интенсивной терапии инфликсимабом для достижения клинического улучшения и ремиссии заболевания через 1 год [24].

Инфликсимаб не оказывает генотоксического эффекта у пациентов с РА, что было установлено в исследовании у 40 пациентов. Пациенты были случайно распределены на две группы. В первой группе пациенты получали лечение метотрексатом, а во второй — инфликсимабом. В течение 24-х недель оценивалось влияние инфликсимаба на цитогенетические биомаркеры в периферических лимфоцитах пациентов с РА. После 24-х недель цитогенетические маркеры у пациентов с РА не увеличились [25].

Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты при терапии инфликсимабом артралгия, головная боль, инфекции верхних дыхательных путей [26].

Этанерцепт

Этанерцепт — первый одобренный ингибитор фактора некроза опухоли, который позволил добиться значительного прогресса в лечении РА [27].

В ходе изучения эффективности и безопасности лечения этанерцептом у взрослых пациентов с РА средней и тяжелой степени, которые не могли принимать адалимумаб из-за наличия к нему антител или потери адекватного ответа на лечение. Всем пациентам был отменен адалимумаб и назначен этанерцепт с метотрексатом в дозировке 50 мг в неделю. Первой конечной точкой исследования было улучшение 20 % по критериям американской коллегии ревматологии (ACR20) на 12-й неделе лечения. 30 пациентов (35,7 % от общего числа участников) достигли ACR20 к 12-й неделе [28].

В ходе изучения эффективности и безопасности приема этанерцепта было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. Пациенты были поделены на две группы. В течение 12 недель первая группа получала 50 мг этанерцепта, вторая — плацебо. С 12-й по 24-ю неделю обе группы стали получать этанерцепт в дозе 50 мг. Через 12 недель о побочных эффектах в группе плацебо сообщили 61 % пациентов, а в группе с этанерцептом — 67 % пациентов. Наиболее частыми побочными эффектами были эритема в месте инъекции, головная боль, сыпь в месте инъекции. Через 24 недели о побочных эффектах сообщили 78% от всех участников исследования. Наиболее частыми побочными эффектами были: эритема в месте инъекции, головная боль и инфекции верхних дыхательных путей. Серьезные побочные эффекты были зарегистрированы у 7 пациентов (3 из группы плацебо и 4 из группы с этанерцептом) через 24 недели с момента начала исследования. За время исследования не было зарегистрировано случаев оппортунистических инфекций, летального исхода и злокачественных новообразований [29].

Заключение

Генно-инженерные-биологические препараты влияют на патогенез РА, что следует из обзора литературы последних лет. Препараты снижают активность заболевания, количество обострений и позволяют улучшить качество жизни пациентов. Частым побочным эффектом при приеме тоцилизумаба, из-за которого пациенты были вынуждены прекратить лечение препаратом, было повышение активности ферментов печени. Побочные эффекты, связанные с приемом инфликсимаба, которые встречались наиболее часто — артралгия, головная боль и инфекции верхних дыхательных путей. Наиболее частыми побочными эффектами приема этанерцепта были эритема в месте инъекции, головная боль, сыпь в месте инъекции.

Тоцилизумаб показал долгосрочную безопасность применения препарата у пациентов с РА в реальной клинической практике. Ритуксимаб показал хорошую эффективность только в комбинации с метотрексатом и лефлуномидом, что не позволяет его рекомендовать в качестве монотерапии РА в большинстве тактик лечения. Пациенты с высоким уровнем интерлейкина-6 и интерлейкина-10 в сыворотке крови до начала лечения нуждаются в более интенсивной терапии инфликсимабом для достижения клинического улучшения и ремиссии заболевания через 1 год.

Полученные результаты позволяют рекомендовать проведение дальнейших исследований генно-инженерных-биологических препаратов для поиска максимально эффективного препарата для лечения РА.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. // *Lancet*. – 2016. – V.388(10055). – P.2023-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
2. Vriezekolk J.E., van Lankveld W.G., Geenen R., van den Ende C.H. Longitudinal association between coping and psychological distress in rheumatoid arthritis: a systematic review. // *Ann Rheum Dis*. – 2011. – V.70(7). – P.1243-50. doi: 10.1136/ard.2010.143271
3. Rodríguez L.A., Tolosa L.B., Ruigomez A., Johansson S., Wallander M.A. Rheumatoid arthritis in UK primary care: incidence and prior morbidity. // *Scand J Rheumatol*. – 2009. – V.38(3). – P.173-7. doi: 10.1080/03009740802448825
4. Gabriel S.E., Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. // *Arthritis Res Ther*. – 2009. – V.11(3). – P.229. doi: 10.1186/ar2669
5. Scott D.L., Wolfe F., Huizinga T.W. Rheumatoid arthritis. // *Lancet*. – 2010. – V.376(9746). – P.1094-108. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60826-4
6. Huang C.M., Chen H.H., Chen D.C., Huang Y.C., Liu S.P., Lin Y.J. Rheumatoid arthritis is associated with rs17337023 polymorphism and increased serum level of the EGFR protein. // *PLoS One*. – 2017. – V.12(7). – P.e0180604. doi: 10.1371/journal.pone.0180604
7. Lai C.H., Lai M.S., Lai K.L., Chen H.H., Chiu Y.M. Nationwide population-based epidemiologic study of rheumatoid arthritis in Taiwan. // *Clin Exp Rheumatol*. – 2012. – V.30(3). – P. 358–363.
8. Kuo C.F., Luo S.F., See L.C., Chou I.J., Chang H.C., Yu K.H. Rheumatoid arthritis prevalence, incidence, and mortality rates: a nationwide population study in Taiwan. // *Rheumatol Int*. – 2013. – V.33(2). – P.355-60. doi: 10.1007/s00296-012-2411-7
9. Zhu H., Xia W., Mo X.B., Lin X., Qiu Y.H., Yi N.J. Gene-Based Genome-Wide Association Analysis in European and Asian Populations Identified Novel Genes for Rheumatoid Arthritis. // *PLoS One*. – 2016. – V.11(11). – P.e0167212. doi: 10.1371/journal.pone.0167212
10. McGettrick H.M., Butler L.M., Buckley C.D., Rainger G.E., Nash G.B. Tissue stroma as a regulator of leukocyte recruitment in inflammation. // *J Leukoc Biol*. – 2012. – V.91(3). – P.385-400. doi: 10.1189/jlb.0911458
11. Filer A., Ward L.S.C., Kemble S., Davies C.S., Munir H., Rogers R. Identification of a transitional fibroblast function in very early rheumatoid arthritis. // *Ann Rheum Dis*. – 2017. – V.76(12). – P.2105-2112. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211286
12. Guo Z.Y., Zhang J.X., Wu M., Mei Y.F., Lin X.J., Bu C. Meta-analysis of the association between PADI4 -92C/G polymorphism and rheumatoid arthritis in the Chinese population. // *Braz J Med Biol Res*. – 2017. – V.50(10). – P.e6115. doi: 10.1590/1414-431X20176115
13. Luukkonen J., Pascual L.M., Patlaka C., Lang P., Turunen S., Halleen J. Increased amount of phosphorylated proinflammatory osteopontin in rheumatoid arthritis synovia is associated to decreased tartrate-resistant acid phosphatase 5B/5A ratio. // *PLoS One*. – 2017. – V.12(8). – P.e0182904. doi: 10.1371/journal.pone.0182904

REFERENCES

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
2. Vriezekolk JE, van Lankveld WG, Geenen R, van den Ende CH. Longitudinal association between coping and psychological distress in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(7):1243-50. doi: 10.1136/ard.2010.143271
3. Rodríguez LA, Tolosa LB, Ruigomez A, Johansson S, Wallander MA. Rheumatoid arthritis in UK primary care: incidence and prior morbidity. *Scand J Rheumatol*. 2009;38(3):173-7. doi: 10.1080/03009740802448825
4. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):229. doi: 10.1186/ar2669
5. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010;376(9746):1094-108. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60826-4
6. Huang CM, Chen HH, Chen DC, Huang YC, Liu SP, Lin YJ et al. Rheumatoid arthritis is associated with rs17337023 polymorphism and increased serum level of the EGFR protein. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180604. doi: 10.1371/journal.pone.0180604
7. Lai CH, Lai MS, Lai KL, Chen HH, Chiu YM. Nationwide population-based epidemiologic study of rheumatoid arthritis in Taiwan. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(3):358–363
8. Kuo CF, Luo SF, See LC, Chou IJ, Chang HC, Yu KH. Rheumatoid arthritis prevalence, incidence, and mortality rates: a nationwide population study in Taiwan. *Rheumatol Int*. 2013;33(2):355-60. doi: 10.1007/s00296-012-2411-7
9. Zhu H, Xia W, Mo XB, Lin X, Qiu YH, Yi NJ et al. Gene-Based Genome-Wide Association Analysis in European and Asian Populations Identified Novel Genes for Rheumatoid Arthritis. *PLoS One*. 2016;11(11):e0167212. doi: 10.1371/journal.pone.0167212
10. McGettrick HM, Butler LM, Buckley CD, Rainger GE, Nash GB. Tissue stroma as a regulator of leukocyte recruitment in inflammation. *J Leukoc Biol*. 2012;91(3):385-400. doi: 10.1189/jlb.0911458
11. Filer A, Ward LSC, Kemble S, Davies CS, Munir H, Rogers R et al. Identification of a transitional fibroblast function in very early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(12):2105-2112. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211286
12. Guo ZY, Zhang JX, Wu M, Mei YF, Lin XJ, Bu C et al. Meta-analysis of the association between PADI4 -92C/G polymorphism and rheumatoid arthritis in the Chinese population. *Braz J Med Biol Res*. 2017;50(10):e6115. doi: 10.1590/1414-431X20176115
13. Luukkonen J, Pascual LM, Patlaka C, Lang P, Turunen S, Halleen J et al. Increased amount of phosphorylated proinflammatory osteopontin in rheumatoid arthritis synovia is associated to decreased tartrate-resistant acid phosphatase 5B/5A ratio. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182904. doi: 10.1371/journal.pone.0182904
14. Loupasakis K, Kuo D, Sokhi UK, Sohn C, Syracuse B, Giannopoulou EG et al. Tumor Necrosis Factor dynamically regulates the mRNA stabilome in rheumatoid arthritis fibro-

14. Loupasakis K., Kuo D., Sokhi U.K., Sohn C., Syracuse B., Giannopoulou E.G. Tumor Necrosis Factor dynamically regulates the mRNA stabilome in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. // *PLoS One*. – 2017. V.12(7). – P.e0179762. doi: 10.1371/journal.pone.0179762
15. Bustamante M.F., Garcia-Carbonell R., Whisenant K.D., Guma M. Fibroblast-like synoviocyte metabolism in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. // *Arthritis Res Ther*. – 2017. – V.19(1). – P.110. doi: 10.1186/s13075-017-1303-3
16. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. Anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, for the treatment of autoimmune diseases. // *FEBS Lett*. – 2011. – V.585(23). – P.3699-709. doi: 10.1016/j.febslet.2011.03.023
17. Jones G., Sebba A., Gu J., Lowenstein M.B., Calvo A., Gomez-Reino J.J. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. // *Ann Rheum Dis*. – 2010. – V.69(1). – P.88-96. doi: 10.1136/ard.2008.105197
18. Burmester G.R., Rigby W.F., van Vollenhoven R.F., Kay J., Rubbert-Roth A., Kelman A. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. // *Ann Rheum Dis*. – 2016. – V.75(6). – P.1081-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207628
19. Yamamoto K., Goto H., Hirao K., Nakajima A., Origasa H., Tanaka K. Longterm Safety of Tocilizumab: Results from 3 Years of Followup Postmarketing Surveillance of 5573 Patients with Rheumatoid Arthritis in Japan. // *J Rheumatol*. – 2015. – V.42(8). – P.1368-75. doi: 10.3899/jrheum.141210
20. Schioppo T., Ingegnoli F. Current perspective on rituximab in rheumatic diseases. // *Drug Des Devel Ther*. – 2017. – V.11. – P.2891-2904. doi: 10.2147/DDDT.S139248
21. Tak P.P., Rigby W., Rubbert-Roth A., Peterfy C., van Vollenhoven R.F., Stohl W. Sustained inhibition of progressive joint damage with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: 2-year results from the randomised controlled trial IMAGE. // *Ann Rheum Dis*. – 2012. – V.71(3). – P.351-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200170
22. Chatzidionysiou K., Lie E., Nasonov E., Lukina G., Hetland M.L., Tarp U., van Riel P.L. Effectiveness of disease-modifying antirheumatic drug co-therapy with methotrexate and leflunomide in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients: results of a 1-year follow-up study from the CERERRA collaboration. // *Ann Rheum Dis*. – 2012. – V.71(3). – P.374-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200003
23. Wolbink G.J., Vis M., Lems W., Voskuyl A.E., de Groot E., Nurmohamed M.T. Development of antiinfiximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. // *Arthritis Rheum*. – 2006. – V.54(3). – P.711-5.
24. Hayashi S., Suzuki K., Yoshimoto K., Takeshita M., Kurasawa T., Yamaoka K. Early Prognostic Factors Associated with the Efficacy of Infiximab Treatment for Patients with Rheumatoid Arthritis with Inadequate Response to Methotrexate. // *Rheumatol Ther*. – 2016. V.3(1). – P.155-166.
25. Atteritano M., Mazzaferro S., Mantuano S., Bagnato G.L., Bagnato G.F. Effects of infliximab on sister chromatid exchanges and chromosomal aberration in patients with rheumatoid arthritis. // *Cytotechnology*. – 2016. – V.68(2). – P.313-8. doi: 10.1007/s10616-014-9782-4
26. Thorne C., Bensen W.G., Choquette D., Chow A., Khraishi M., Atkins C.J. Effectiveness and safety of infliximab in rheumatoid arthritis: analysis from a Canadian multicenter prospective observational registry. // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2014. – V.66(8). – P.1142-51. doi: 10.1002/acr.22290
- blast-like synoviocytes. *PLoS One*. 2017;12(7):e0179762. doi: 10.1371/journal.pone.0179762
27. Bustamante MF, Garcia-Carbonell R, Whisenant KD, Guma M. Fibroblast-like synoviocyte metabolism in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):110. doi: 10.1186/s13075-017-1303-3
28. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, for the treatment of autoimmune diseases. *FEBS Lett*. 2011;585(23):3699-709. doi: 10.1016/j.febslet.2011.03.023
29. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):88-96. doi: 10.1136/ard.2008.105197
30. Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, Kay J, Rubbert-Roth A, Kelman A et al. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1081-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207628
31. Yamamoto K, Goto H, Hirao K, Nakajima A, Origasa H, Tanaka K et al. Longterm Safety of Tocilizumab: Results from 3 Years of Followup Postmarketing Surveillance of 5573 Patients with Rheumatoid Arthritis in Japan. *J Rheumatol*. 2015;42(8):1368-75. doi: 10.3899/jrheum.141210
32. Schioppo T, Ingegnoli F. Current perspective on rituximab in rheumatic diseases. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:2891-2904. doi: 10.2147/DDDT.S139248
33. Tak PP, Rigby W, Rubbert-Roth A, Peterfy C, van Vollenhoven RF, Stohl W et al. Sustained inhibition of progressive joint damage with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: 2-year results from the randomised controlled trial IMAGE. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(3):351-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200170
34. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, Lukina G, Hetland ML, Tarp U, van Riel PL et al. Effectiveness of disease-modifying antirheumatic drug co-therapy with methotrexate and leflunomide in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients: results of a 1-year follow-up study from the CERERRA collaboration. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(3):374-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200003
35. Wolbink GJ, Vis M, Lems W, Voskuyl AE, de Groot E, Nurmohamed MT et al. Development of antiinfiximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(3):711-5
36. Hayashi S, Suzuki K, Yoshimoto K, Takeshita M, Kurasawa T, Yamaoka K et al. Early Prognostic Factors Associated with the Efficacy of Infiximab Treatment for Patients with Rheumatoid Arthritis with Inadequate Response to Methotrexate. *Rheumatol Ther*. 2016;3(1):155-166
37. Atteritano M, Mazzaferro S, Mantuano S, Bagnato GL, Bagnato G.F. Effects of infliximab on sister chromatid exchanges and chromosomal aberration in patients with rheumatoid arthritis. *Cytotechnology*. 2016;68(2):313-8. doi: 10.1007/s10616-014-9782-4
38. Thorne C, Bensen WG, Choquette D, Chow A, Khraishi M, Atkins CJ et al. Effectiveness and safety of infliximab in rheumatoid arthritis: analysis from a Canadian multicenter prospective observational registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(8):1142-51. doi: 10.1002/acr.22290
39. Scott LJ. Etanercept: a review of its use in autoimmune inflammatory diseases. *Drugs*. 2014;74(12):1379-410. doi: 10.1007/s40265-014-0258-9
40. Bessette L, Khraishi M, Kivitz AJ, Kaliyaperumal A, Grantab R, Poulin-Costello M et al. Single-Arm Study of Etanercept in Adult Patients with Moderate to Severe Rheumatoid

27. Scott L.J. Etanercept: a review of its use in autoimmune inflammatory diseases. // *Drugs*. – 2014. – V.74(12). – P.1379-410. doi: 10.1007/s40265-014-0258-9
28. Bessette L., Khraishi M., Kivitz A.J., Kaliyaperumal A., Grantab R., Poulin-Costello M. Single-Arm Study of Etanercept in Adult Patients with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Who Failed Adalimumab Treatment. // *Rheumatol Ther.* – 2017. – V.4(2). – P. 391-404. doi: 10.1007/s40744-017-0079-x
29. Hobbs K., Deodhar A., Wang B., Bitman B., Nussbaum J., Chung J. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of etanercept in patients with moderately active rheumatoid arthritis despite DMARD therapy. // *Springerplus*. – 2015. – V.4. – P.113. doi: 10.1186/s40064-015-0895-9
- Arthritis Who Failed Adalimumab Treatment. *Rheumatol Ther.* 2017;4(2):391-404. doi: 10.1007/s40744-017-0079-x
29. Hobbs K, Deodhar A, Wang B, Bitman B, Nussbaum J, Chung J et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of etanercept in patients with moderately active rheumatoid arthritis despite DMARD therapy. *Springerplus*. 2015;4:113. doi: 10.1186/s40064-015-0895-9

Информация об авторе

Стрельцов Евгений Александрович, врач-интерн, внутренние болезни, Карагандинский государственный медицинский университет, Караганда, Казахстан. ORCID: 0000-0002-5129-0402. E-mail: lidigi@mail.ru

Information about the author

Evgeniy A. Strel'tsov, internal illnesses, intern doctor. Karaganda State Medical University, Karaganda, Kazakhstan. ORCID: 0000-0002-5129-0402. E-mail: lidigi@mail.ru

Получено / Received: 20.02.2018

Принято к печати / Accepted: 05.03.2018

© Коллектив авторов, 2018

УДК 616.31/.327-006.6-06: 616.98: 578.827.1]-07

DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-50-57

Молекулярно-генетический профиль плоскоклеточного рака головы и шеи

А.И. Стукань^{1,2}, В.А. Порханов^{2,3}, В.Н. Бодня^{2,3}, О.Ю. Чухрай¹,
Ю.М. Макарова¹, И.С. Элизбарян²

¹Клинический онкологический диспансер № 1, Краснодар, Россия

²Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

³Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1
им. профессора С.В. Очаповского», Краснодар, Россия

Все больше исследований проводится с целью выявления молекулярных путей канцерогенеза при плоскоклеточном раке головы и шеи (ПРГШ). Обсуждаются новые модели терапии ПРГШ с учетом генетических и биохимических особенностей и акцентом на значимые научные разработки. Разделение ПРГШ на две большие группы в зависимости от ассоциации с вирусом папилломы человека (ВПЧ) с различными показателями выживаемости является значимым достижением последних десятилетий в исследовании канцерогенеза и лечении рака головы и шеи. Известно, что ВПЧ-негативные опухоли возникают при воздействии химических канцерогенов. Патогенез ВПЧ-позитивного ПРГШ связан с воздействием вирусных белков ВПЧ Е6 и Е7. Серьезный интерес вызывают результаты полноэкзомного секвенирования этих опухолей. Паттерн экспрессии молекулярного профиля, характеризующего пути Rb-E2F/p53 различались при ВПЧ-позитивных и ВПЧ-негативных опухолях. При анализе уровня фосфорилированных белков pRb и p16 образцов ПРГШ ВПЧ-позитивные опухоли имели меньшие уровни протеина pRb и высокий уровень p16, в отличие от ВПЧ-негативных образцов ввиду возможности белка ВПЧ Е7 вызывать повреждение Rb. Экспрессия p16 была выше в ВПЧ-позитивных опухолях, что является подтверждением ВПЧ-позитивного статуса опухоли при иммуногистохимическом анализе. Также установлен уровень экспрессии белка p53 с целью уточнения механизма деградации в ВПЧ-позитивных опухолях. В связи с тем что ВПЧ проявляет канцерогенные свойства путем инактивации регуляторов клеточного цикла p53 и pRb, используя экспрессию онкопротеинов Е6 и Е7, мутации p53 не должны играть ведущую роль в ВПЧ-индуцированном туморогенезе. Тем не менее, в отношении ВПЧ-позитивных опухолей ПРГШ имеются противоречивые данные, указывающие на наличие интегрированной ДНК онкогенного штамма, и часть этих опухолей имеет мутации p53. Также экспрессия p53 в ВПЧ-позитивных образцах соответствовала среднему значению экспрессии в ВПЧ-негативных опухолях.

Ключевые слова: рак головы и шеи, плоскоклеточный рак, вирус папилломы человека, p53, p16.

Для цитирования: Стукань А.И., Порханов В.А., Бодня В.Н., Чухрай О.Ю., Макарова Ю.М., Элизбарян И.С. Молекулярно-генетический профиль плоскоклеточного рака головы и шеи. *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(3):50-57. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-50-57

Контактное лицо: Стукань Анастасия Игоревна, jolie86@bk.ru.

Molecular and genetic profile of head and neck squamous cell carcinoma

A.I. Stukan^{1,2}, V.A. Porkchanov^{2,3}, V. N. Bodnya^{2,3}, O.Y. Chjukchray¹,
Y.M. Makarova¹, I.S. Elizbaryan²

¹Clinical Dispensary of Oncology of Ministry of health care of Krasnodar region, Krasnodar, Russia

²Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

³Scientific Investigational Institute State Clinical Hospital №1 n.a. prof. S.V. Ochapovsky, Krasnodar, Russia

To determine the molecular pathways of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) tumorigenesis there are held a great amount of investigations. New therapeutic models for HNSCC are discussed considering genetic and biochemical specifications and taking in account significant scientific strategies. Dividing HNSCC into 2 large groups in accordance to human papilloma virus (HPV) association with different survival rates is a great achievement of the last decades in carcinogenesis researching and treatment of HNSCC. It is well known that chemical carcinogens are the main cause of HPV-negative tumors development. HPV-positive HNSCC is associated with E6 and E7 HPV proteins. The results of whole exome sequencing of HNSCC are of the great interest. Molecular expression profile of Rb-E2F/p53 were different in HPV-positive and HPV-negative tumors. The phosphorylated pRb and p16 proteins analysis showed low pRb and high p16 levels in HPV-positive tumors in

contrast to HPV-negative samples due to the HPV E7 ability to degrade Rb. P16 expression was higher in HPV-positive tumors, so it is immunohistochemical marker of HPV-positive status. The p53 expression pattern is determined also to identify its mechanism of degradation in HPV-positive tumors. Due to carcinogenic HPV ability by inactivation of cell cycle regulators p53 and pRb with the help of E6 and E7 oncoproteins, mutations of TP 53 shouldn't play leading role in HPV-induced tomorogenity. Nevertheless, there are controversial data concerning HPV-positive tumors that part of them gain p53-mutations at the same time having integrated HPV-genome. The p53 expression in HPV-positive samples was the same as if in the absence of HPV.

Keywords: head and neck cancer, squamous cell cancer, human papilloma virus, p53, p16.

For citation: Stukan A.I., Porkchanov V.A., Bodnya V. N., Chjukhray O.Y., Makarova Y.M., Elizbaryan I.S. Molecular and genetic profile of head and neck squamous cell carcinoma. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(3):50-57. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-50-57

Corresponding author: Anastasiya I. Stukan, jolie86@bk.ru.

Введение

Плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) занимает пятое место по частоте распространённости среди раковых заболеваний в мире и восьмое место в структуре смертности от онкологических заболеваний [1,2]. За последние десятилетия отмечено улучшение показателей выживаемости при некоторых видах рака, но показатели выживаемости при ПРГШ остались на низком уровне. В мире пятилетняя выживаемость для ПРГШ остаётся менее 50 % [3]. В настоящее время в литературе широко обсуждается вопрос о выделении различных патогенетических подгрупп плоскоклеточного рака головы и шеи, что может привести к персонализации лечения органов головы и шеи и внедрению дополнительных профилактических мероприятий по его предупреждению [4]. Недавно опубликованные данные группой по изучению генома рака The Cancer Genome Atlas (TCGA), где исследованы 279 образцов опухолей ПРГШ, позволили идентифицировать генетические и клинические подтипы рака. Выявлены различия в механизмах и путях регуляции клеточного цикла [5]. Разделение подтипов рака ПРГШ сведено к формированию двух подгрупп на основании ассоциации с вирусом папилломы человека (ВПЧ) — ВПЧ-позитивного и ВПЧ-негативного рака. Это связано с уникальными мутационными профилями и различными механизмами регуляции клеточного цикла.

Путь супрессора опухолевого роста — белка ретинобластомы (pRb)

Комплекс Rb-E2F является значимой системой регуляции клеточного цикла и основной мишенью для канцерогенеза, ассоциированного с вирусом папилломы человека [6,7]. Транскрипционный фактор E2F в норме связан и представлен в комплексе с белком pRb. E2F выполняет функцию контроля транскрипции значительного числа генов, вовлеченных в регулирование клеточного цикла, апоптоза и поддержания стабильности генома. Кроме того, E2F также вовлечен в регуляцию структуры хроматина и старение клетки. Циклин-зависимые киназы 4 и 6 (CDK4 и CDK6), которые активируются циклинами D-типа фосфорилируют pRb, что вызывает высвобождение E2F и транскрипцию E2F-ассоциированных генов. Существует обратная положительная связь, когда при

E2F-опосредованной транскрипции происходит увеличение количества циклинов A-типа и последовательная активация CDK2. Активированная CDK2 далее фосфорилирует pRb, что ведет к высвобождению дополнительного E2F и к прохождению «ограничивающей точки» клеточного цикла. Также в этом процессе присутствует отрицательная обратная связь, когда активация E2F ведет к увеличению pRb вследствие транскрипции гена RB1 и изоляции E2F. Ингибиторы циклин-зависимых киназ (CDK-ингибиторы) p16INK4a и p21Cip1/Waf1 имеют огромное значение в регулировании пути pRb, ингибируя CDK4/CDK6 и CDK2/CDK1-циклиновые комплексы соответственно [7]. Значимая роль пути белка ретинобластомы (Rb) базируется на обнаружении инактивации гена CDKN2A, который кодирует регуляторы клеточного цикла p16/INK4A и p14/Arf/INK4B при ПРГШ. Мутации CDKN2A обнаружены в 7 % опухолей при экзомном секвенировании. Ранее показано, что инактивация CDKN2A при мутации — значительно более редкое событие, чем делеция или эпигенетическая инактивация, что в совокупности ведет к инактивации гена в 75 % ПРГШ. Хотя потеря функции p16/INK4A (генетическая или функциональная) сочетается с плохим прогнозом, данные о потере функции p14/Arf/INK4B (к примеру, метилиция, когда геномный локус не поврежден) разноречивы ввиду повышения чувствительности к радиотерапии. В этом случае при ВПЧ-позитивном ПРГШ инактивация пути Rb достигается посредством экспрессии протеина ВПЧ E7, который связывается с RB1 и отменяет необходимость остановки механизма p16/INK4A. Как результат, происходит экспрессия белка p16 в опухолевых клетках, что является подтверждением ВПЧ-позитивного статуса опухоли при иммуногистохимическом анализе [8].

Супрессор опухолевого роста p53

Мутации в гене-супрессоре опухолевого роста TP53 — наиболее часто встречающееся и раннее генетическое повреждение при ПРГШ. Как и при других раковых опухолях, миссенс-мутации преимущественно ДНК-связанного домена составляют 75 % всех мутаций в гене TP53 и подтверждают доминирующее негативное влияние и усиление активности белка. В иных случаях при ПРГШ дикий тип p53 может быть инактивирован другими механизмами — экспрессией онкопротеина ВПЧ E6, который при связывании с p53 вызывает его протеасом-

ную деградацию, гиперэкспрессией или амплификацией MDM2, которые также вызывают протеасомную деградацию p53. Также это возможно при делеции CDKN2A, что может элиминировать p14/ARF, негативный регулятор белка MDM2. В общем, данные свидетельствуют о том, что путь p53 деактивирован как минимум в 80 % случаев ПРГШ [7].

На протяжении десятилетия изучения белка p53 многочисленные исследования описывали его пролиферативную и трансформирующую активность, так как p53 считался продуктом онкогена. Эта ошибка в первичной классификации p53 была результатом того, что ген TP53, который был клонирован и использован в первичных экспериментах кодировал мутированный вариант гена дикого типа. Супрессорная функция дикого типа p53 опухолевого роста не вызывает сомнений. Таким образом, эти ранние исследования предположили, что мутации p53 могут приводить как к потере функции гена дикого типа и приобретению новых трансформирующих свойств. Таким образом, предполагается, что мутированный p53 выступает в роли онкопротеина. TP53 — наиболее часто мутированный ген при раковых заболеваниях человека различных локализаций [9]. Повреждения найдены в каждом регионе белка [10]. Тем не менее, наиболее часто опухоль-ассоциированные повреждения p53 реализуются в миссенс-мутациях, что приводит к замене единственной аминокислоты в белке p53, который может быть стабильно экспрессирован в опухолевой клетке. Эти мутации, в основном, приводят к потере или ослаблению активности p53. А поскольку p53 в норме выступает как тетрамер, эти мутированные белки также могут функционировать как доминирующие негативные ингибиторы любых оставшихся белков p53 дикого типа. На экспериментальных моделях мышей экспрессия мутированного p53 уменьшает, но не предупреждает терапевтический ответ на восстановление дикого типа белка p53 [11]. Тем не менее, очевидно, что некоторые мутантные формы белка порождают более агрессивный профиль опухоли, подтверждая свои канцерогенные эффекты в прогрессии опухоли.

Ген TP53 локализован в 17p13.1 хромосоме. Он выступает супрессором опухолевого роста посредством нескольких механизмов, а именно при активации временного торможения клеточного цикла, при индукции постоянной остановки клеточного цикла или при запуске запрограммированной клеточной гибели. P53 активирует транскрипцию семейства miR34 микроРНК. Мишенями miR34 являются пролиферативные гены — циклины и антиапоптотические гены, к примеру, BCL2. Потеря функции p53 приводит к тому, что повреждения ДНК не подвергаются репарации; аккумулируются мутации в делящихся клетках, и клетка претерпевает злокачественную трансформацию [12]. Известно, что многие мутации, к примеру, у белков теплового шока, ассоциированы с мутированными формами p53 и приводят к увеличению периода полураспада протеина p53. Мутированный p53 может связываться с диким типом p53 и менять его структуру.[13] Поскольку конформация и олигомеризация p53 весьма важны для функционирования белка, то в этом случае меняются и свойства p53[14].

Увеличение активности мутированного p53

Увеличение активности мутированного p53 отмечено в случае миссенс-мутации p53, что приводит к экспрессии p53 белка в исходных опухолевых клетках. При этом больные имеют более раннее начало опухолевого процесса, чем пациенты с мутацией p53, приводящей к потере экспрессии p53 [15,16]. На биологических моделях мышей показано, что клетки, экспрессирующие профиль мутированного p53 в опухоли, ведут себя более агрессивно и имеют более высокий метастатический потенциал, нежели клетки с диким типом белка или вообще его не экспрессирующие [17-19]. В исследованиях указывается, что наличие мутированного p53 запускает инвазивность и подвижность клетки, то есть усиливает сигналы через соответствующие рецепторы — рецептор трансформирующего фактора роста b (TGF-b), рецептор эпидермального фактора роста и MET [20-26]. Частично эти ответы отражают способность мутантного p53 промотировать запуск интегрином /RCP клеточный цикл [22,23] или повышать экспрессию рецепторов факторов роста [24,25]. Этот тип белка p53 имеет способность прямого регулирования экспрессии генов [27], хотя цитоплазматическая и митохондриальная активность мутированного p53 в регуляции апоптоза и аутофагии также описана [27-29]. Различные мутированные белки p53 могут напрямую связываться с ДНК с разной степенью селективности [30] и могут прямо контролировать транскрипцию некоторых генов [27]. Но всё больше данных указывает на не прямое воздействие протеинов p53. К примеру, несколько исследований выявили роль TAp63, белка семейства p53 и транскрипционного фактора, который взаимодействует с мутированной формой p53, но не с диким типом белка [31,32].

Различия экспрессии молекулярных маркеров ВПЧ-позитивного и ВПЧ-негативного ПРГШ

Паттерн экспрессии путей Rb-E2F/p53 различен при ВПЧ-позитивных и ВПЧ-негативных опухолях. В исследовании Johnson M.E. и др. для анализа выбраны 25 генов, представленные ключевыми взаимодействующими группами молекул в путях Rb-E2F/p53 (циклины/CDKS, CKI, E2F, RB и TP53), и гены, имеющие отношение к Rb-E2F и p53 по осям (CDKN2A/p14ARF and MDM2). Обработана информация транскриптомного секвенирования TCGA (RNA-seq) 499 опухолей и 43 гистоблоков опухолевой ткани. Визуализировался уровень клеточной мРНК ВПЧ-позитивных и ВПЧ-негативных образцов. ВПЧ-негативные опухоли и подгруппа ВПЧ-позитивных опухолей имели повреждённую экспрессию генов, регулируемую фактором E2F. При исследовании ВПЧ-позитивных образцов ПРГШ подтверждена высокая частота активации генов, что предполагает воздействие ВПЧ на путь Rb-E2F. В ВПЧ-негативных опухолях выявилось значимое различие в распределении активации генов ERG. Таким образом, две подгруппы в этой когорте были различны. Предполагается, что гиперактивация комплекса генов ERG указывает на наличие трёх групп опухолей ПРГШ по профилю активации генов ERG: ВПЧ-позитивные опухоли с высоким уровнем ERG (выраженная регуляция

более 175 генов ERG), ВПЧ-негативные опухоли с высоким уровнем ERG (выраженная регуляция 175 генов ERG), и ВПЧ-негативные опухоли с низким уровнем ERG (выраженная регуляция менее 175 генов ERG).

При анализе уровня фосфорилированных белков pRb и p16 образцов ПРГШ ВПЧ-позитивные опухоли имели меньшие уровни протеина pRb и высокий уровень p16, в отличие от ВПЧ-негативных образцов. Ввиду возможности белка ВПЧ E7 вызывать повреждение Rb, выявлено, что фосфорилированный белок pRb представлен в небольших количествах в ВПЧ-позитивных опухолях в сравнении с ВПЧ-негативными. Экспрессия p16 выше в ВПЧ-позитивных опухолях. Также установлен уровень экспрессии белка p53 для уточнения механизма деградации в ВПЧ-позитивных опухолях. Тем не менее, экспрессия p53 в ВПЧ-позитивных образцах соответствовала среднему значению экспрессии в ВПЧ-негативных опухолях. Мутационный профиль согласовывался с функцией генов ВПЧ E6 E7. E7 инактивирует функцию Rb путем связывания с белком, вызывая его деградацию. Следовательно, присутствие E7 ВПЧ и активированных генов ERG в ВПЧ-позитивных опухолях указывает на то, что транскрипционное угнетение Rb белком ослаблено. Кроме этого, протеин E6 ВПЧ в этих опухолях должен блокировать функцию p53. Это вытекает из профиля экспрессии генов, описанного выше. Что интересно, не выявлено значимой разницы в уровне белка p53 между ВПЧ-позитивными и ВПЧ-негативными опухолями, хотя уровень p53 мРНК был повышен в группе ВПЧ-позитивных опухолей. Остаётся неясным, указывает ли это на то, что протеин ВПЧ E6 не разрушает p53 в этих опухолях или уровень белка p53 в общем снижены как в ВПЧ-позитивных, так в ВПЧ-негативных опухолях ПРГШ. Последнее заключение согласуется с данными указанными ниже, что отчетливо показывает отсутствие активности p53 практически во всех опухолях ПРГШ. Антитело против p53, которое использовалось в анализе всех гистологических блоков опухоли TCGA RPPA связывается как с мутированной, так и немутированной формами белка p53. Факт гиперэкспрессии белка p16 в ВПЧ-позитивных опухолях согласуется с данными всех репортированных исследований [5].

Экспрессия p16 INK4a как суррогатный маркер ВПЧ-статуса при ПРГШ

Параллельно с диагностированием ВПЧ иммуногистохимическое определение экспрессии p16 часто используется как суррогатный биомаркер для выявления ВПЧ-инфекции и активности вирусных онкопротеинов. P16 является геном-супрессором опухолевого роста, который ингибирует циклин-зависимую киназу 4A. В присутствии транскрипционно активного вируса ВПЧ, гипофосфорилированный белок ретинобластомы связывается с онкопротеином ВПЧ E7, что позволяет активатору транскрипции E2F быть конституционально активным, эффективно блокирующим отрицательную обратную связь свободного pRb на ген p16. Происходит гиперэкспрессия p16. Независимо от вариантов терапии, пациенты с ОФПКК и гиперэкспрессией p16 имеют лучший прогноз и клинические исходы. ИГХ P16, в ос-

новном, доступная процедура и стоимость технического исследования существенно дешевле ВПЧ-специфичных тестов. Несколько исследований демонстрируют сложности в ВПЧ-диагностике и при ИГХ p16, так как нет единого подхода к определению гиперэкспрессии p16 по четкому указанию процентов клеток, и критерии позитивности варьирует от 5-75 % до многочисленных менее специфичных вербальных показателей, к примеру, диффузное и сильное ядерное и цитоплазматическое окрашивания. Это может быть проблематично, так как различная степень окрашивания может коррелировать по-разному с ВПЧ-позитивностью и негативностью. Паттерны окрашивания могут четко разделить транскрипционно-активную и неактивную ВПЧ-инфекцию. При этом возможно установить прогноз и клинические исходы. Недавние исследования продемонстрировали значимую корреляцию между экспрессией p16INK4a в качестве суррогатного маркера ВПЧ-инфекции и прогноза при ОФПКК с выявлением ВПЧ в опухолях.

Паттерн экспрессия p53 при ПРГШ

Известно, что ВПЧ проявляет канцерогенные свойства путем инактивации регуляторов клеточного цикла p53 и pRb, используя экспрессию онкопротеинов E6 и E7. Это указывает на то, что мутации p53 не должны играть ведущую роль в ВПЧ-индуцированном туморогенезе. Тем не менее, в отношении ВПЧ-позитивных опухолей ПРГШ имеются противоречивые данные, указывающие на наличие интегрированной ДНК онкогенного штамма, и часть этих опухолей имеют мутации p53. В исследовании Hafkamp H.C. проанализирована частота выявления ДНК ВПЧ, исследованная методом флуоресцентной гибридизации in situ (FISH), где изучен мутационный статус белка p53 иммуногистохимическим методом и анализ на одноцепочечный конформационный полиморфизм (SSCP) 5-8 экзонов TP53. Исследованы 27 гистоблоков предраковых образований слизистой и 47 случаев ПРГШ. Десять из 47 (21 %) ПРГШ показали наличие ДНК ВПЧ 16 типа в геноме, в том числе, 8 из 12 (67 %) образований небных миндалин. Это подтверждено ИГХ — выявлением гиперэкспрессии p16(INK4A) во всех 10 ВПЧ-позитивных опухолях. В 30 (64 %) из 47 случаях ПРГШ выявлена экспрессия p53, включая и 8 из 10 ВПЧ-позитивных карцином. Тем не менее, в указанных опухолях мутации в 5-8 экзонах гена p53 не идентифицированы.

Выявление экспрессии белка p53 в исследованиях может свидетельствовать о наличии как мутированного, так и дикого типов протеина p53 поскольку используемое во многих исследованиях моноклональное антитело для детекции p53 (DO7) способно связываться с мутированным и немутированным типами белка p53. Тем не менее, предполагается, что ИГХ-детекция p53 с использованием МКА DO7 (Dako Co., Denmark), в основном, ассоциирована с присутствием мутированных форм аллелей TP53. Это обосновано с позиций биологии дикого белка p53, у которого короткий период полураспада, длящийся до 30 мин., ввиду чего он не накапливается до уровня выявления методом ИГХ. В то же время мутированные формы имеют более продолжительный период полураспада, что

обосновывает выявление их иммуногистохимическим методом. Различия в продолжительности периода полураспада форм белка p53 реализуются также в действии на ген TP53 химических веществ, которые повреждают или разрушают ДНК при функциональной деактивации путем связывания протеина p53 другими клеточными белками (mdm-2), а также при воздействии вирусных антигенов ВПЧ Е6 и Е7. По этой причине можно предположить, что 38 % p53-негативных опухолей ПРГШ в исследовании Badulescu Fl. и соавт. могли появиться ввиду биаллельного разрушения гена TP53, низких уровнях мутированного или дикого белка p53, нонсенс-мутациях или повреждении TP53, что невозможно распознать реактивом DO7. Другим возможным объяснением может служить накопление протеина mdm2, что вызвано амплификацией гена, которая провоцирует разрушение p53 и отсутствие иммунореактивности белка p53. Дикий тип белка p53 может увеличиться количественно до уровня выявления его ИГХ-методом во время повреждения клетки при стабилизации немутированного p53 белком mdm2 или вирусными протеинами Т-антигеном SV40 и/или недостаточной функциональной экспрессии белка ВПЧ Е6 [36].

Согласно опубликованным данным, гиперэкспрессия p53, выявленная методом ИГХ при ПРГШ, коррелирует с неблагоприятным прогнозом в отношении показателей

выживаемости. Необходимо отметить, что гиперэкспрессия p53 коррелирует с наличием мутированного p53 при уровне экспрессии 2+ (положительное окрашивание 25–50 % опухолевых клеток) или 3+ (окрашено более 50 % опухолевых клеток); единственным исключением является вариант мутированного p53 -ΔNp63, что говорит о чувствительности к цисплатину и благоприятном прогнозе [37]. В исследовании Wang Z. и соавт., где выявлялась степень экспрессии p53 у 188 больных ВПЧ-положительной ОФПКК в Китае, обнаружено, что 22 ВПЧ-положительных образца были p53-негативными при ИГХ и отсутствовали мутации TP53. Все пациенты без мутаций в экзонах 5-8 гена TP53 имели лучший прогноз ($p = 0.031$) среди 43 секвенированных образцов [38]. Учитывая противоречивые данные по уровням экспрессии молекулярных маркеров ВПЧ-положительного и ПЧ-негативного ПРГШ, целесообразно проведение дополнительных исследований по изучению патогенеза развития рака этой локализации на региональном уровне. Представляет интерес ко-экспрессия протеинов p16 и p53, а также выявление мутаций в гене-супрессоре опухолевого роста p53 в ВПЧ-положительных опухолях.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ЛИТЕРАТУРА

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2015. // *CA Cancer J Clin.* - 2015. - V.65(1). - P.5–29. doi: 0.3322/caac.21254
2. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics 2012. // *CA Cancer J Clin.* - 2012. - V.62(1). - P.10–29. doi: 10.3322/caac.20138
3. Ragin C.C., Modugno F., Gollin S.M. The epidemiology and risk factors of head and neck cancer: a focus on human papillomavirus. // *J Dent Res.* - 2007. - V. 86. - P.104–14. doi: 10.1177/154405910708600202
4. Brockstein B.E., Vokes E.E. Head and neck cancer in 2010: Maximizing survival and minimizing toxicity. // *Nat Rev Clin Oncol.* - 2011. - V.8(2). - P.72–74. doi: 10.1038/nrclinonc.2010.226
5. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive genomic characterization of head and neck cancer. // *Nature.* - 2015. - V.517. - P.576–582. doi: 10.1038/nature14129.
6. Galloway D.A., Laimins L.A. Human papillomaviruses: shared and distinct pathways for pathogenesis. // *Curr Opin Virol.* - 2015. - V.14. - P.87–92. doi: 10.1016/j.coviro.2015.09.001.
7. Johnson M.E., Cantalupo P.G., Pipas J.M. Identification of head and neck cancer subtypes based on human papillomavirus presence and E2F-regulated gene expression. // *mSphere.* - 2018. - V.3(1). - P.pii: e00580-17. doi: 10.1128/mSphere.00580-17.
8. Rothenberg S.M., Ellisen L.W. The molecular pathogenesis of head and neck squamous cell carcinoma. // *J Clin Invest.* - 2012. - V.122(6). - P.1951. doi: 10.1172/JCI59889
9. Kandath C., McLellan M.D., Vandin F., Ye K., Niu B., et al. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. // *Nature.* - 2013. - V.502. - P.333–339. doi: 10.1038/nature12634
10. Leroy B., Fournier J.L., Ishioka C., Monti P., Inga A., et al. The TP53 website: an integrative resource centre for the TP53 mutation database and TP53 mutant analysis. // *Nucleic Ac-*

REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(1):5–29. doi: 0.3322/caac.21254
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62(1):10–29. doi: 10.3322/caac.20138
3. Ragin CC, Modugno F, Gollin SM. The epidemiology and risk factors of head and neck cancer: a focus on human papillomavirus. *J Dent Res.* 2007; 86:104–14. doi: 10.1177/154405910708600202
4. Brockstein BE, Vokes EE. Head and neck cancer in 2010: Maximizing survival and minimizing toxicity. *Nat Rev Clin Oncol.* 2011;8(2):72–74. doi: 10.1038/nrclinonc.2010.226
5. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive genomic characterization of head and neck cancer. *Nature.* 2015;517:576–582. doi: 10.1038/nature14129.
6. Galloway DA, Laimins LA. Human papillomaviruses: shared and distinct pathways for pathogenesis. *Curr Opin Virol* 2015;14:87–92. doi: 10.1016/j.coviro.2015.09.001.
7. ohnson ME, Cantalupo PG, Pipas JM. Identification of head and neck cancer subtypes based on human papillomavirus presence and E2F-regulated gene expression. *mSphere.* 2018;3(1):pii: e00580-17. doi: 10.1128/mSphere.00580-17.
8. Rothenberg SM, Ellisen LW. The molecular pathogenesis of head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Invest.* 2012;122(6):1951. doi: 10.1172/JCI59889
9. Kandath C, McLellan MD, Vandin F, Ye K, Niu B, et al. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature.* 2013;502:333–339. doi: 10.1038/nature12634
10. Leroy B, Fournier J.L, Ishioka C, Monti P, Inga A, et al. The TP53 website: an integrative resource centre for the TP53 mutation database and TP53 mutant analysis. *Nucleic Acids Res. Nucleic Acids Res.* 2013;41(Database issue):D962–9. doi: 10.1093/nar/gks1033
11. Wang Y, Suh YA, Fuller MY, Jackson J.G, Xiong S, et al. Restoring expression of wild-type p53 suppresses tumor growth but does not cause tumor regression in mice with a p53

- ids Res. Nucleic Acids Res.* - 2013. - V.41(Database issue). - P.D962-9. doi: 10.1093/nar/gks1033
11. Wang Y., Suh Y.A., Fuller M.Y., Jackson J.G., Xiong S, et al. Restoring expression of wild-type p53 suppresses tumor growth but does not cause tumor regression in mice with a p53 missense mutation. // *J. Clin. Invest.* - 2011. - V.121. - P.893–904. doi: 10.1172/jci44504
 12. Stricker T.P., Neoplasia K.V. In: Kumar V., Abbas A.K., Fausto N., Aster J.C., editors. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 8th ed. - Philadelphia, PA: Elsevier. - V. 2010.
 13. Vogelstein B., Kinzler K.W. P53 function and dysfunction. // *Cell.* - 1992. - V.70. - P.523–526. doi: 10.1016/0092-8674(92)90421-8
 14. Bougeard G., Sesboue R., Baert-Desurmont S., Vasseur S., Martin C., et al. Molecular basis of the Li-Fraumeni syndrome: an update from the French LFS families. // *J. Med. Genet.* - 2008. - V.45. - P.535–538. doi: 10.1136/jmg.2008.057570
 15. Zerdoumi Y., Aury-Landas J., Bonai'ti-Pellie C., Derambure C., Sesboue R., et al. Drastic effect of germline TP53 missense mutations in Li-Fraumeni patients. // *Hum. Mutat.* - 2013. - V.34. - P.453–461. doi: 10.1002/humu.22254
 16. Doyle B., Morton J.P., Delaney D.W., Ridgway R.A., Wilkins J.A., Sansom O.J. p53 mutation and loss have different effects on tumorigenesis in a novel mouse model of pleomorphic rhabdomyosarcoma. // *J. Pathol.* - 2010. - V.222. - P.129–137. doi: 10.1002/path.2748
 17. Morton J.P., Timpson P., Karim S.A., Ridgway R.A., Athineos D., et al. Mutant p53 drives metastasis and overcomes growth arrest/senescence in pancreatic cancer. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* - 2010. - V.107. - P.246–251. doi: 10.1073/pnas.0908428107
 18. Olive K.P., Tuveson D.A., Ruhe Z.C., Yin B., Willis N.A., et al. Mutant p53 gain of function in two mouse models of Li-Fraumeni syndrome. // *Cell.* - 2004. - V.119. - P.847–860. doi: 10.1016/j.cell.2004.11.004
 19. Adorno M., Cordenonsi M., Montagner M., Dupont S., Wong C., et al. A Mutant- p53/Smad complex opposes p63 to empower TGFbeta-induced metastasis. // *Cell.* - 2009. - V.137. - P.87–98. doi: 10.1016/j.cell.2009.01.039
 20. Grugan K.D., Vega M.E., Wong G.S., Diehl J.A., Bass A.J., et al. A common p53 mutation (R175H) activates c-Met receptor tyrosine kinase to enhance tumor cell invasion. // *Cancer Biol. Ther.* - 2013. - V.14(9). - P.853–859. doi: 10.4161/cbt.25406
 21. Muller P.A., Caswell P.T., Doyle B., Iwanicki M.P., Tan E.H., et al. Mutant p53 drives invasion by promoting integrin recycling. // *Cell.* - 2009. - V.139. - P.1327–1341. doi: 10.1016/j.cell.2009.11.026
 22. Muller P.A., Trinidad A.G., Timpson P., Morton J.P., Zanivan S., et al. Mutant p53 enhances MET trafficking and signalling to drive cell scattering and invasion. // *Oncogene.* - 2012. - V.32. - P.1252–1265. doi: 10.1038/onc.2012.148
 23. Sauer L., Gitenay D., Vo C., Baron V.T. Mutant p53 initiates a feedback loop that involves Egr-1/EGF receptor/ERK in prostate cancer cells. // *Oncogene.* - 2010. - V.29. - P.2628–2637. doi: 10.1038/onc.2010.24
 24. Wang W., Cheng B., Miao L., Mei Y., Wu M. Mutant p53-R273H gains new function in sustained activation of EGFR signaling via suppressing miR-27a expression. // *Cell Death Dis.* - 2013. - V.4. - P.e574. doi: 10.1038/cddis.2013.97
 25. Weisz L., Oren M., Rotter V. Transcription regulation by mutant p53. // *Oncogene.* - 2007. - V.26. - P.2202–2211. doi: 10.1038/sj.onc.1210294
 26. Chee J.L., Saidin S., Lane D.P., Leong S.M., Noll J.E., et al. Wild-type and mutant p53 mediate cisplatin resistance through interaction and inhibition of active caspase-9. // *Cell Cycle.* - 2013. - V.12. - P.278–288. doi: 10.4161/cc.23054
 - missense mutation. *J. Clin. Invest.* 2011;121:893–904. doi: 10.1172/jci44504
 12. Stricker TP, Neoplasia KV. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, editors. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2010.
 13. Vogelstein B, Kinzler KW. P53 function and dysfunction. *Cell.* 1992;70:523–526. doi: 10.1016/0092-8674(92)90421-8
 14. Bougeard G, Sesboue R, Baert-Desurmont S, Vasseur S, Martin C, et al. Molecular basis of the Li-Fraumeni syndrome: an update from the French LFS families. *J. Med. Genet.* 2008;45:535–538. doi: 10.1136/jmg.2008.057570
 15. Zerdoumi Y, Aury-Landas J, Bonai'ti-Pellie C, Derambure C, Sesboue R, et al. Drastic effect of germline TP53 missense mutations in Li-Fraumeni patients. *Hum. Mutat.* 2013;34:453–461. doi: 10.1002/humu.22254
 16. Doyle B, Morton JP, Delaney DW, Ridgway RA, Wilkins JA, Sansom OJ. p53 mutation and loss have different effects on tumorigenesis in a novel mouse model of pleomorphic rhabdomyosarcoma. *J. Pathol.* 2010;222:129–137. doi: 10.1002/path.2748
 17. Morton JP, Timpson P, Karim SA, Ridgway RA, Athineos D, et al. Mutant p53 drives metastasis and overcomes growth arrest/senescence in pancreatic cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2010;107:246–251. doi: 10.1073/pnas.0908428107
 18. Olive KP, Tuveson DA, Ruhe ZC, Yin B, Willis NA, et al. Mutant p53 gain of function in two mouse models of Li-Fraumeni syndrome. *Cell.* 2004;119:847–860. doi: 10.1016/j.cell.2004.11.004
 19. Adorno M, Cordenonsi M, Montagner M, Dupont S, Wong C, et al. A Mutant- p53/Smad complex opposes p63 to empower TGFbeta-induced metastasis. *Cell.* 2009;137:87–98. doi: 10.1016/j.cell.2009.01.039
 20. Grugan KD, Vega ME, Wong GS, Diehl JA, Bass AJ, et al. A common p53 mutation (R175H) activates c-Met receptor tyrosine kinase to enhance tumor cell invasion. *Cancer Biol. Ther.* 2013;14(9):853–859. doi: 10.4161/cbt.25406
 21. Muller PA, Caswell PT, Doyle B, Iwanicki MP, Tan EH, et al. Mutant p53 drives invasion by promoting integrin recycling. *Cell.* 2009;139:1327–1341. doi: 10.1016/j.cell.2009.11.026
 22. Muller PA, Trinidad AG, Timpson P, Morton JP, Zanivan S, et al. Mutant p53 enhances MET trafficking and signalling to drive cell scattering and invasion. *Oncogene.* 2012;32:1252–1265. doi: 10.1038/onc.2012.148
 23. Sauer L, Gitenay D, Vo C, Baron VT. Mutant p53 initiates a feedback loop that involves Egr-1/EGF receptor/ERK in prostate cancer cells. *Oncogene.* 2010;29:2628–2637. doi: 10.1038/onc.2010.24
 24. Wang W, Cheng B, Miao L, Mei Y, Wu M. Mutant p53-R273H gains new function in sustained activation of EGFR signaling via suppressing miR-27a expression. *Cell Death Dis.* 2013;4:e574. doi: 10.1038/cddis.2013.97
 25. Weisz L, Oren M, Rotter V. Transcription regulation by mutant p53. *Oncogene.* 2007;26:2202–2211. doi: 10.1038/sj.onc.1210294
 26. Chee JL, Saidin S, Lane DP, Leong SM, Noll JE, et al. Wild-type and mutant p53 mediate cisplatin resistance through interaction and inhibition of active caspase-9. *Cell Cycle.* 2013;12:278–288. doi: 10.4161/cc.23054
 27. Frank AK, Pietsch EC, Dumont P, Tao J, Murphy ME. Wild-type and mutant p53 proteins interact with mitochondrial caspase-3. *Cancer Biol. Ther.* 2011;11:740–745. doi: 10.4161/cbt.11.8.14906
 28. Morselli E, Tasdemir E, Maiuri MC, Galluzzi L, Kepp O, et al. Mutant p53 protein localized in the cytoplasm inhibits autophagy. *Cell Cycle.* 2008;7:3056–3061. doi: 10.4161/cc.7.19.6751
 29. Brazdova M, Navratilova L, Tichy V, Némecova K, Lexa M,

27. Frank A.K., Pietsch E.C., Dumont P., Tao J., Murphy M.E. Wild-type and mutant p53 proteins interact with mitochondrial caspase-3. // *Cancer Biol. Ther.* - 2011. - V.11. - P.740–745. doi: 10.4161/cbt.11.8.14906
28. Morselli E., Tasdemir E., Maiuri M.C., Galluzzi L., Kepp O., et al. Mutant p53 protein localized in the cytoplasm inhibits autophagy. // *Cell Cycle.* - 2008. - V.7. - P.3056–3061. doi: 10.4161/cc.7.19.6751
29. Brazdova M., Navratilova L., Tichy V., Němcova K., Lexa M., et al. Preferential binding of hot spot mutant p53 proteins to supercoiled DNA in vitro and in cells. // *PLoS ONE.* - 2013. - V.8. - P.e59567. doi: 10.1371/journal.pone.0059567
30. Gaididon C., Lokshin M., Ahn J., Zhang T., Prives C. A subset of tumor-derived mutant forms of p53 down-regulate p63 and p73 through a direct interaction with the p53 core domain. // *Mol. Cell. Biol.* - 2001. - V.21. - P.1874–1887. doi: 10.1128/mcb.21.5.1874-1887.2001
31. Strano S., Fontemaggi G., Costanzo A., Rizzo M.G., Monti O., et al. Physical interaction with human tumor-derived p53 mutants inhibits p63 activities. // *J. Biol. Chem.* - 2002. - V.277. - P.18817–18826. doi: 10.1074/jbc.m201405200
32. McLaughlin-Drubin M.E., Crum C.P., Mürner K. Human papillomavirus E7 oncoprotein induces KDM6A and KDM6B histone demethylase expression and causes epigenetic reprogramming. // *Proc Natl Acad Sci USA.* - 2011. - V.108. - P.2130–2135. doi: 10.1073/pnas.1009933108.
33. Reed A.L., Califano J., Cairns P., Westra W.H., Jones R.M., et al. High frequency of p16 (CDKN2/MTS-1/INK4A) inactivation in head and neck squamous cell carcinoma. // *Cancer Res.* 1996. - V.56. - P.3630–3633. doi: 10.1016/s0194-5998(97)80093-9
34. Witkiewicz A.K., Knudsen K.E., Dicker A.P., Knudsen E.S. The meaning of p16(ink4a) expression in tumors: functional significance, clinical associations and future developments. // *Cell Cycle.* - 2011. - V.10. - P.2497–2503. doi: 10.4161/cc.10.15.16776.
35. Saad H.M., Al-Hijazi A.Y., Khashman B.M. P53-tumor suppressor gene overexpression in human papilloma virus-infected patients with oral squamous cell carcinoma. // *J Bagh College Dentistry.* - 2011. - V.23. - P.70–76.
36. Badulescu F., Badulescu A., Crisan A., Popescu F.C. Study of the diagnosis and treatment of cancer located in the head and neck and correlation with expression of prognostic markers. // *Rom J Morphol Embryol.* - 2013. - V.54(3). - P.487–497.
37. Wang Z., Xia R.-H., Ye D.-X., Li J. Human Papillomavirus 16 Infection and TP53 Mutation: Two Distinct Pathogeneses for Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma in an Eastern Chinese Population. // *PLoS ONE.* - 2016. - V.11(10). - P.e0164491. doi: 10.1371/journal.pone.0164491
- et al. Preferential binding of hot spot mutant p53 proteins to supercoiled DNA in vitro and in cells. *PLoS ONE.* 2013;8:e59567. doi: 10.1371/journal.pone.0059567
30. Gaididon C., Lokshin M., Ahn J., Zhang T., Prives C. A subset of tumor-derived mutant forms of p53 down-regulate p63 and p73 through a direct interaction with the p53 core domain. *Mol. Cell. Biol.* 2001;21:1874–1887. doi: 10.1128/mcb.21.5.1874-1887.2001
31. Strano S., Fontemaggi G., Costanzo A., Rizzo M.G., Monti O., et al. Physical interaction with human tumor-derived p53 mutants inhibits p63 activities. *J. Biol. Chem.* 2002;277:18817–18826. doi: 10.1074/jbc.m201405200
32. McLaughlin-Drubin M.E., Crum C.P., Mürner K. Human papillomavirus E7 oncoprotein induces KDM6A and KDM6B histone demethylase expression and causes epigenetic reprogramming. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108:2130–2135. doi: 10.1073/pnas.1009933108.
33. Reed A.L., Califano J., Cairns P., Westra W.H., Jones R.M., et al. High frequency of p16 (CDKN2/MTS-1/INK4A) inactivation in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res.* 1996;56:3630–3633. doi: 10.1016/s0194-5998(97)80093-9
34. Witkiewicz A.K., Knudsen K.E., Dicker A.P., Knudsen E.S. The meaning of p16(ink4a) expression in tumors: functional significance, clinical associations and future developments. *Cell Cycle.* 2011;10:2497–2503. doi: 10.4161/cc.10.15.16776.
35. Saad H.M., Al-Hijazi A.Y., Khashman B.M. P53-tumor suppressor gene overexpression in human papilloma virus-infected patients with oral squamous cell carcinoma. *J Bagh College Dentistry.* 2011;23:70–76.
36. Badulescu F., Badulescu A., Crisan A., Popescu F.C. Study of the diagnosis and treatment of cancer located in the head and neck and correlation with expression of prognostic markers. *Rom J Morphol Embryol.* 2013;54(3):487–497.
37. Wang Z., Xia R.-H., Ye D.-X., Li J. Human Papillomavirus 16 Infection and TP53 Mutation: Two Distinct Pathogeneses for Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma in an Eastern Chinese Population. *PLoS ONE.* 2016;11(10):e0164491. doi: 10.1371/journal.pone.0164491

Информация об авторах

Анастасия Игоревна Стукань, аспирант кафедры онкологии, ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350040 Краснодар, ул. Димитрова, 146; Кафедра онкологии с курсом торакальной хирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 350029 Краснодар, ул. Российская, 140; e-mail: jolie86@bk.ru.

Владимир Алексеевич Порханов, заведующий кафедрой онкологии с курсом торакальной хирургии факультета повышения квалификации и профессиональной

Information about the authors

Anastasiya I. Stukan, Department of Oncology with Course of Thoracic Surgery of Kuban State Medical University Ministry of Healthcare of Russia Ministry of Healthcare of Russia, 140, Rossiyskaya str., Krasnodar, 350029, Russia; SBEH «Clinical Dispensary of Oncology of Ministry of health care of Krasnodar region, 146, Dimitrova str., Krasnodar, 312510, Russia; e-mail: jolie86@bk.ru.

Vladimir A. Porhanov, Department of Oncology with Course of Thoracic Surgery of Kuban State Medical University Ministry of Healthcare of Russia Ministry of Healthcare of Russia, 140, Rossiyskaya str., Krasnodar, 350029, Russia; SBEH «Scientific Investigational Institute State Clinical Hospital #1 named by professor S.V. Ochapovsky» Ministry of Healthcare

переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 350029 Краснодар, ул. Российская, 140; e-mail: vadimbodnya@rambler.ru.

Вадим Николаевич Бодня, доцент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 350029 Краснодар, ул. Российская, 140; ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. профессора С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167; e-mail: vadimbodnya@rambler.ru.

Ольга Юрьевна Чухрай, ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350040 Краснодар, ул. Димитрова, 146; e-mail: lecabel@rambler.ru.

Юлия Михайловна Макарова, ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350040 Краснодар, ул. Димитрова, 146; e-mail: bestmakarova@mail.ru.

Игорь Семенович Элизбарян, ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 350029 Краснодар, ул. Российская, 140; e-mail: ise95@mail.ru.

of Russia, 167,1 May str., Krasnodar,350086, Russia; e-mail: vadimbodnya@rambler.ru.

Vadim N. Bodnya, Department of Oncology with Course of Thoracic Surgery of Kuban State Medical University Ministry of Healthcare of Russia Ministry of Healthcare of Russia,140, Rossiyskaya str., Krasnodar, 350029, Russia; SBEH «Scientific Investigational Institute State Clinical Hospital #1 named by professor S.V. Ochapovsky» Ministry of Healthcare of Russia, 167,1 May str., Krasnodar,350086, Russia; e-mail: vadimbodnya@rambler.ru.

Olga Yu. Chuhraj, SBEH «Clinical Dispensary of Oncology of Ministry of health care of Krasnodar region, 146, Dimitrova str., Krasnodar, 312510, Russia; lecabel@rambler.ru.

Yuliya M. Makarova, SBEH «Clinical Dispensary of Oncology of Ministry of health care of Krasnodar region, 146, Dimitrova str., Krasnodar, 312510, Russia; e-mail: bestmakarova@mail.ru.

Igor S. Ehlibaryan, FGBEU of HE Kuban State Medical University Ministry of Healthcare of Russia,4, Sedina str., Krasnodar, 350063, Russia; e-mail: ise95@mail.ru.

Получено / Received: 18.04.2018

Принято к печати / Accepted: 10.07.2018

© Т.О. Абдулмуталимова, Г.Д. Мамашева, 2018
УДК 613.32:615.91
DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-58-64

Качество питьевой воды как фактор риска возникновения кожных патологий у жителей Северного Дагестана

Т.О. Абдулмуталимова^{1,2}, Г.Д. Мамашева³

¹Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью,
Москва, Россия

²Институт геологии Дагестанского научного центра Российской академии наук, Махачкала, Россия

³Дагестанский государственный медицинский университет, Махачкала, Россия

Цель: изучение эпидемиологических особенностей распространения арсенодерматитов среди населения Северного Дагестана с выявлением групп населения, наиболее подверженных экспозиции по мышьяку. **Материалы и методы:** в ходе данного исследования проанализированы 915 историй болезней пациентов Республиканского кожно-венерологического диспансера, проживающих более 5 лет на территории гидрогеохимической аномалии. Изучение этнической предрасположенности к развитию кожных патологий проводилось на основе анализа имеющихся литературных данных. **Результаты:** 40,6 % населения исследованных территорий используют для питья артезианскую воду с содержанием мышьяка в 20-50 раз выше гигиенического норматива. Преобладающей локализацией в анализе общей структуры кожных заболеваний неинфекционной природы по районам исследований являются различные формы псориазического процесса, которые были выявлены у половины пациентов (51,6 %). Распространение кожных патологий среди разных этнических групп населения Северного Дагестана не выявило различий. **Выводы:** выявленные среди населения клинические случаи дерматитов у пациентов Республиканского кожно-венерологического диспансера характеризуются симптомами, характерными для описанных в литературе арсенодерматитов. Для верификации данных необходимо проведение детальных исследований с использованием биомаркеров (волосы, моча) у экспонированных групп населения с выявленными кожными патологиями, потребляющих для питья воду с разным уровнем содержания мышьяка.

Ключевые слова: артезианские воды, питьевое водоснабжение, мышьяк, арсенозы, кожные патологии, арсенодерматиты.

Для цитирования: Абдулмуталимова Т.О., Мамашева Г.Д. Качество питьевой воды как фактор риска возникновения кожных патологий у жителей Северного Дагестана. *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(3):58-64. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-58-64

Контактное лицо: Абдулмуталимова Тамила Омариевна, tamila4@mail.ru.

The quality of drinking water as a risk-factor of skin lesions among the North Dagestan population

T.O. Abdulmutalimova^{1,2}, G.D. Mamasheva³

¹Center for Strategic Planning and Management of Medical and Biological Health Risks, Moscow, Russia

²Institute of Geology, Dagestan Scientific Center, Russian Academy of Sciences, Makhachkala, Russia

³Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

Objective: to study the epidemiological features of the spread of arsenodermatitis among the population of Northern Dagestan with the identification of populations most exposed to arsenic. **Materials and methods:** in the course of this study, 915 case histories of patients of the Republic Dermatovenerologic Dispensary, who have lived for more than 5 years in the territory of the hydrogeochemical anomaly, were analyzed. The study of ethnic predisposition to the development of skin pathologies was carried out on the basis of an analysis of available literature data. **Results:** 40.6 % of the population use artesian water with arsenic contamination 20-50 times higher than the permissible level for drinking. The prevailing localization in the analysis of the general structure of skin diseases of a noninfectious nature by study areas is the various forms of the psoriasis, which were detected in half of the patients (51.6%). The spread of skin pathologies among different ethnic groups in North Dagestan did not reveal any differences. **Conclusions:** the clinical cases of dermatitis among the patients of the Republic Dermatovenerologic Dispensary revealed in the population are characterized by symptoms similar to those described in the literature of arsenodermatitis. To verify the data, it is necessary to conduct detailed studies using biomarkers (hair, urine) in exposed groups of the population with

identified skin pathologies consuming water with different levels of arsenic for drinking.

Keywords: artesian water; drinking water; arsenic; arsenoses, dermatitis, arsenodermatitis.

For citation: Abdulmutalimova T.O., Mamasheva G.D. The quality of drinking water as a risk-factor of skin lesions among the north daghestan population. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(3):58-64. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-58-64

Corresponding author: Tamila O. Abdulmutalimova, tamila4@mail.ru.

Введение

В настоящее время проблема установления связи между химическим составом окружающей среды и состоянием здоровья населения является актуальной для всего мира. Одним из главных факторов окружающей среды, который может оказывать как положительное, так и отрицательное влияние на здоровье населения является питьевая вода, и обеспечение населения доброкачественной питьевой водой относится к числу важнейших факторов охраны здоровья. Во многих странах источниками питьевого водоснабжения являются подземные воды, которые, как правило, считаются приоритетным источником.

На территории Северного Дагестана единственным источником хозяйственно-питьевого водоснабжения являются подземные воды артезианского бассейна. Ранее было проведено исследование качественного состава артезианских вод Северного Дагестана [1,2], используемого населением для питьевых целей. В ходе анализа было выявлено высокое содержание мышьяка, содержание которого в питьевой воде превышает допустимые нормы в десятки раз, что создает неблагоприятную обстановку с риском для здоровья населения. Рассматривая загрязнение мышьяком питьевых вод с позиций охраны здоровья населения, следует сравнивать его содержание с гигиеническими требованиями безопасности для человека потребляемой питьевой воды, которые устанавливают данный норматив¹ на уровне 0,01 мг/л, соответствующий общемировым нормативам содержания мышьяка в питьевой воде.

Согласно Международному агентству изучения рака (МАИР), мышьяк и его соединения являются доказанными канцерогенами и отнесены к 1-му классу опасности. Даже небольшие его концентрации при длительном поступлении в организм человека способны явиться причиной развития ряда заболеваний, в том числе рака [3]. Применение методологии оценки риска для выявления ущерба здоровью населения, вызванного пероральным воздействием мышьяка, позволило рассчитать индивидуальные и популяционные канцерогенные риски для экспонируемого населения Северного Дагестана при хроническом пероральном воздействии мышьяка [4]. Полученные данные свидетельствуют о высокой канцерогенной опасности потребляемой питьевой воды для населения, так как индивидуальный канцерогенный риск (ICR) для жителей исследованных населенных пунктов Северного Дагестана в условиях перорального поступления мышьяка с питьевой водой при среднем значении (0,19 мг/л) составляет $8,1 \times 10^{-3}$ при допустимом «целевом» уровне 1×10^{-5} . Популяционные канцерогенные риски для исследованного экспонированного населения

численностью 309,7 тыс. человек при средней концентрации мышьяка (0,19 мг/л) составят 36 дополнительных случаев заболеваний в год. Учитывая опасное для здоровья человека воздействие мышьяка при его длительном поступлении с питьевой водой, что было доказано в ходе многих зарубежных эпидемиологических исследований, можно предположить, что экспонированное население исследованных районов находится в зоне риска. Это может явиться причиной развития ряда мышьяк-ассоциированных заболеваний — арсенозов.

В настоящее время природные особенности подземных питьевых вод артезианского бассейна практически не могут быть изменены без дополнительной очистки и на безальтернативной основе в течение многих лет обеспечивают население питьевой водой. В связи с этим оценка риска здоровью населения Северного Дагестана и изучение эпидемиологических особенностей развития арсенозов при хроническом пероральном воздействии мышьяка крайне актуальна.

Главным органом-мишенью при хронической интоксикации даже малых доз мышьяка является кожа [5-9] которая реагирует возникновением ряда кожных заболеваний, а в самом худшем случае — раком кожи. Заболевания, в частности арсенодерматиты, могут трудно дифференцироваться или быть отнесены к другим дерматитам со схожими клиническими симптомами. Это осложняет анализ имеющихся первичных данных по кожным заболеваниям. В зарубежных литературных источниках есть ряд работ по влиянию хронического перорального воздействия мышьяка на развитие кожных заболеваний, клинические симптомы которых схожи с некоторыми кожными патологиями, описанными в отечественной медицинской литературе. Сходные с арсенодерматитами клинические симптомы проявляются у таких групп кожных поражений, как псориаз (в том числе, фоточувствительный псориаз), нейродермит, токсикодерматит, болезнь Аддисона, эритродермия, кератодермия (пятнистый и диффузный кератозы), экзематоидные поражения кожи [10].

В литературных источниках отсутствуют данные по распространению арсенозов, в частности арсенодерматитов, в России и также в Дагестане.

Цель исследования — анализ имеющихся литературных данных и предварительное изучение эпидемиологических особенностей распространения кожных патологий (арсенодерматитов) среди населения Северного Дагестана, проживающего в зоне риска.

Материалы и методы

В ходе данного исследования были выявлены и дифференцированы группы экспонированного населения,

использующие для питьевых целей артезианскую воду с разным уровнем содержания мышьяка.

Для выявления различных форм кожных заболеваний неинфекционной природы, возникновение которых может быть связано с хроническим пероральным воздействием мышьяка, были проанализированы 915 историй болезней пациентов-жителей Северного Дагестана из архива Республиканского кожно-венерологического диспансера с 2000 по 2014 гг. включительно. Случаи заболеваний у населения учитывали с помощью показателя первичной заболеваемости. Данные о регистрируемой заболеваемости были дифференцированы по полу: мужчины и женщины и по двум возрастным группам: дети (0-17 лет) и взрослые (18 и более лет).

Также на основании существующих литературных данных изучена этническая предрасположенность населения Северного Дагестана к развитию кожных патологий неинфекционной природы.

Результаты

Изученная в ходе данного исследования экспонированная часть населения была дифференцирована по уровню содержания мышьяка в питьевой воде (табл. 1).

59,4 % населения потребляют питьевую воду с содержанием мышьяка до 0,1 мг/л, что превышает допустимый уровень до 10 раз, 40,6 % — с содержанием мышьяка в 20-50 раз выше гигиенического норматива. Около 3 % населения используют для питья воду с содержанием мышьяка в 40-50 раз выше допустимого норматива и находятся в зоне наивысшего риска.

Общее количество больных кожными заболеваниями неинфекционной природы за исследуемый период составило 915 человек (551 мужчина, 364 женщины). По результатам анализа первичной заболеваемости населения разных возрастных групп, за 15 лет наблюдения были установлены приоритетные нозологические группы возможных мышьяк-ассоциированных кожных патологий. Анализ общей структуры кожных заболеваний неинфекционной природы по районам исследований выявил следующую структуру: преобладающей локализацией являются различные формы псориазического процесса,

который выявлен у половины пациентов (51,6 %), среди которых у 17 % больных псориаз осложнен эритродермией и 31 % — артропатией. Дерматиты были выявлены у 24,4 % пациентов, у 18 % — экзема. Кератодермия конечностей была зафиксирована у 4 % пациентов и у 2 % — нейродермит. Среди всех нозологических форм кожных патологий наибольший интерес представляет фоточувствительная форма псориаза, которая имеет высокую частоту распространения в общей структуре кожных патологий (в том числе псориаза), распространенных среди жителей Северного Дагестана. Выявленный Эфендиевой Г.А. [11] повышенный уровень уропорфиринов и копропорфиринов (биомаркеров ранних изменений в организме при избыточном пероральном поступлении мышьяка [12]) в моче пациентов районов Северного Дагестана, вероятно всего, обусловлен хроническим воздействием неорганического мышьяка. В возникновении фоточувствительных псориазов провоцирующим фактором является подверженность населения повышенной инсоляции. Однако данные исследований противоречивы, так как свидетельствуют о высоком проценте заболевших (58,2 %) на равнинной территории Северного Дагестана, нежели в горной (21,4 %), климато-географические особенности которой, напротив, характеризуются высоким уровнем солнечной активности и, соответственно, число пациентов с симптомами фоточувствительного псориаза должно было бы быть выше в горной части. Немаловажным фактором являются полученные в ходе исследования данные, свидетельствующие о низком показателе семейных псориазов, таким образом, исключая фактор наследственности в возникновении данной мультифакторной кожной патологии.

В ряде случаев длительная экспозиция мышьяка и его соединений может явиться пусковым механизмом к развитию ряда заболеваний, в том числе кожных, при других сопутствующих факторах. Обострение или осложнения некоторых уже имеющихся у пациентов кожных заболеваний также могут быть спровоцированы пероральным действием мышьяка и его соединений. Для верификации данных необходимо также проведение детальных обследований лиц, потребляющих воду с повышенным

Таблица / Table 1

Содержание мышьяка в артезианской питьевой воде и численность экспонированного населения *The arsenic contamination in artesian drinking water and exposed population*

Район Region	Содержание мышьяка в питьевой воде, мг/л (ПДК 0,01мг/л) <i>Arsenic contamination in drinking water, mg/L (permissible limit — 0.01 mg/L)</i>	Численность экспониро- ванного населения, тыс. чел. <i>Population</i>	Доля от общей численности населения исследованных районов Северного Дагестана (309,7 тыс. чел.), % <i>The share of the total population of the North Dagestan studied regions (309.7 thousand people), %</i>
1	0,01-0,04	167134	53,9
2	0,05-0,09	16985	5,5
3	0,1 – 0,19	108147	34,9
4	0,2 – 0,3	9023	2,9
5	0,4 – 0,5	8444	2,8

содержанием мышьяка, с использованием биомаркеров (волосы, ногти, моча), осмотр дерматологом по алгоритму выявления арсенозов, в том числе арсенодерматитов, разработанного и предложенного экспертами ВОЗ [13].

Анализ распространения кожных заболеваний неинфекционной природы среди пациентов по половой структуре не выявил значительных различий. Наиболее распространенной формой кожных заболеваний как у мужчин, так и у женщин является псориаз, который часто осложнен артропатией. У женщин на долю псориазических форм заболеваний приходится 45 %, дерматитов — 33 %, экземы — 16%, нейродермита — 4 %, кератодермии конечностей — 2 % пациентов. Среди мужчин псориазом болеют 56 %, среди которых у 27 % он осложнен артропатией. Дерматиты зарегистрированы у 19 %, экзема — у 20 %, кератодермия конечностей — у 5 % больных. В возрастной структуре преобладают пациенты в возрасте 45-70 лет (68%), 25% пациентов в возрасте 18-45 лет и 7 % в возрасте 70 лет и старше. Средний возраст больных составил 56,4 года. Высокий процент пациентов среди взрослого населения, возможно, также обусловлен кумулятивными свойствами мышьяка, как следствие, проявлениями кожных патологий (арсенодерматитов) в более зрелом возрасте.

Известно, что у человека существует жесткий генетический контроль метаболизма поступающих в организм химических соединений. Анализ ряда зарубежных литературных источников [14-17] свидетельствует о влиянии этнических особенностей на реакции метаболизма мышьяка в организме человека, а именно лежащих в их основе генетических особенностей исследуемой популяции. Генетические особенности оказывают влияние на процессы метаболизма мышьяка, что, в свою очередь, сказывается на процессах кумуляции мышьяка в организме и, в результате, на развитии предпатологических и патологических изменений [18,19]. В настоящее время предполагается, что три различных гена вовлечены в биотрансформацию мышьяка. Это — As (III) метилтрансфераза (CYT19), пуриннуклеозидфосфорилаза (PNP), глутатион-S-трансфераза омега (GSTO) [20].

Учитывая, что северная часть Республики Дагестан представлена большим количеством этнических групп (аварцы, ногайцы, даргинцы, кумыки, русские, лакцы), изучение генетической компоненты как одного из факторов, влияющих на предрасположенность организма к развитию арсенозов, очевидно. Подобных исследований Дагестана, к сожалению, нет, и оценить степень изученности данного аспекта не представляется возможным. Существует ряд научных работ, связанных с исследованием распространения псориаза в Республике Дагестан. Так, например, в работе Бигвава С.Г. [21] рассматривался факт генетической предрасположенности к развитию псориаза. А сопоставление частоты заболеваемости псориазом с географическим положением исследуемых регионов на примере районов Дагестана позволили сделать вывод, что самый низкий процент заболеваемости обнаруживался в высокогорьях (0,15 %), а самый высокий процент — на равнинных участках (0,44 %), которые приурочены к территории мышьяковистой гидрогеохимической аномалии. Следует учитывать, что в генетическом смысле истоки всех коренных этносов Дагестана едины

и генофонд каждого отдельно взятого этноса является составной и неотъемлемой частью структуры генофонда всех коренных народов Дагестана. Этот вывод также подтверждается работами генетиков [22,23], в работах которых был сделан вывод, что показатель популяционной заболеваемости псориазом в различных этнических группах Дагестана для большинства этнических групп сходен. Таким образом, на данном этапе исследования, можно предположить, что различия в степени проявления разных форм кожных заболеваний неинфекционной природы (арсенодерматитов) в зависимости от генетических особенностей этнических групп, проживающих на территории районов исследований, минимальны. Возможно, одной из причин высоких показателей заболеваемости псориазом именно в северной (равнинной) части РД является длительная пероральная интоксикация населения мышьяком, который может также явиться триггером, запускающим механизм развития псориаза.

Обсуждение

Полученные результаты анализа питьевых артезианских вод, используемых населением районов Северного Дагестана в качестве источников питьевого водоснабжения, и выявление наиболее подверженных воздействию мышьяка групп населения свидетельствуют о несоответствии качества питьевой воды по содержанию высокотоксичного мышьяка: 40,6 % экспонированного населения потребляют воду с содержанием мышьяка в 20-50 раз выше гигиенического норматива. Высокие концентрации мышьяка в питьевых водах артезианского бассейна обуславливают высокий риск развития мышьяк-ассоциированных заболеваний неинфекционной природы, что, в свою очередь, определяет эти воды как непригодные для хозяйственно-питьевого использования населением. В связи с этим дальнейшее использование этих вод для питьевого водоснабжения требует системного изучения с целью мониторинга воздействия на здоровье человека и окружающую среду, и разработки эффективных методов очистки вод от мышьяка перед использованием их для хозяйственно-питьевого назначения.

Для подтверждения влияния генетических особенностей различных этнических групп Дагестана на метаболизм мышьяка в организме человека, необходимо проведение подробных эпидемиолого-генетических исследований этносов Дагестана, проживающих на территории гидрогеохимической аномалии по мышьяку с целью выявления этноспецифических особенностей и выделения генов, вовлеченных в биотрансформацию мышьяка.

Авторы также считают целесообразным провести более углубленное изучение особенностей кумуляции мышьяка в организме экспонированных лиц, используя метод биомониторинга, с целью оценки воздействия питьевой воды с различным уровнем содержания мышьяка. Планируется проведение исследований, охватывающих большую группу экспонируемых жителей, проживающих на территориях Северного Дагестана с разным уровнем содержания мышьяка в питьевых водах для изучения воздействия и особенностей накопления мышьяка в организме, а также индивидуальных уровней экспозиции.

Выводы

1. Население Северного Дагестана использует для питьевых нужд артезианские подземные воды с содержанием природного мышьяка выше допустимого норматива — 0,01 мг/л. Общая численность жителей исследованных населенных пунктов составляет 309,7 тыс. человек, из которых 59,4 % потребляют питьевую воду с содержанием мышьяка, превышающим гигиенический норматив в 1-10 раз, а 40,6 % населения — с содержанием мышьяка в 20-50 раз.
2. Согласно литературным данным, в районах, приуроченных к территории мышьяковистой гидрогеохимической аномалии, самый высокий процент заболеваемости псориазом в разрезе республики.
3. Преобладающей локализацией кожных заболеваний являются различные формы псориазического процесса, которые выявлены у половины пациентов (51,6 %) Республиканского кожно-венерологического диспансера, проживающих на территории гидрогеохимической аномалии.
4. Анализ распространения кожных заболеваний неинфекционной природы среди пациентов по половой структуре не выявил значительных различий. В возрастной структуре преобладают пациенты в возрасте 45-70 лет (68 %). Высокий процент пациентов среди взрослого населения, возможно, также обусловлен кумулятивными свойствами мышьяка и, как следствие, проявлениями кожных патологий (арсенодерматитов) в более зрелом возрасте.
5. Анализ литературных данных свидетельствуют о высоком проценте заболевших фоточувствительным псориазом (58,2 %) на равнинной территории Северного Дагестана, нежели в горной (21,4 %), а также повышенном уровне содержания в моче пациентов уропорфиринов и копропорфиринов, являющихся биомаркерами ранних изменений в организме при хроническом пероральном воздействии мышьяка.
6. По результатам некоторых ранее проведенных исследований о генетической предрасположенности этнических групп Дагестана к развитию некоторых форм кожных заболеваний неинфекционной природы, на данном этапе исследования можно сделать вывод, что генетические особенности у этнических групп населения, проживающих на территории Северного Дагестана, идентичны, так как истоки всех коренных этносов Дагестана едины и генофонд каждого отдельно взятого этноса является составной и неотъемлемой частью структуры генофонда всех коренных народов Дагестана. Однако для верификации вывода необходимо проведение дополнительных исследований с изучением генов, вовлеченных в биотрансформацию мышьяка.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-35-00501 мол_а «Оценка влияния природных гидрогеохимических особенностей на качество питьевых вод и формирование канцерогенных рисков здоровью населения (на примере Республики Дагестан)».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулмуталимова Т.О., Ревич Б.А. Сравнительный анализ содержания мышьяка в подземных водах Северного Дагестана // *Юг России: экология, развитие*. – 2012. – №2. – С.81-86. doi:10.18470/1992-1098-2012-2-81-86
2. Курбанова Л.М., Самедов Ш.Г., Газалиев И.М., Абдулмуталимова Т.О. Мышьяк в подземных водах Северо-Дагестанского артезианского бассейна // *Геохимия*. – 2013. – № 3. – С.262-264. doi: 10.7868/S0016752513030047
3. IARC: A Review of Human Carcinogen: Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts, vol. 100C. – Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2012.
4. Абдулмуталимова Т.О., Ревич Б.А. Оценка канцерогенного риска здоровью населения, обусловленного высоким содержанием мышьяка в питьевой артезианской воде Северного Дагестана // *Гигиена и санитария*. – 2017. – Т.96, №8 — С.743-746. DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-8-743-746
5. Datta D.V., Kaul M.K. Arsenic content of drinking water in villages of Northern India. A concept of arsenicosis. // *J. Assoc. Phys. Ind.* – 1976. – V.24. – P.599–604.
6. Argos M, Kalra T, Pierce BL, Chen Y, Parvez F, Islam T, et al. A prospective study of arsenic exposure from drinking water and incidence of skin lesions in Bangladesh. // *Am J Epidemiol.* – 2011. – V.174(2). – P.185–194. doi: 10.1093/aje/kwr062
7. Smith A.H., Steinmaus C.M. Health effects of arsenic and chromium in drinking water: recent human findings. // *Ann. Rev. Public Health.* – 2009. – V.30. – P.107–122. doi: 10.1146/

REFERENCES

1. Abdulmutalimova TO, Revich BA. Comparative analysis of arsenic contamination in groundwater of the North Daghestan. *South of Russia: ecology, development*. 2012;7(2):81-86. (In Russ.) doi:10.18470/1992-1098-2012-2-81-86
2. Kurbanova LM, Samedov ShG, Gazaliev IM, Abdulmutalimova TO. Arsenic in the groundwater of the North Dagestan artesian basin. *Geochemistry*. 2013;(3):262-264. (In Russ.) doi: 10.7868/S0016752513030047
3. IARC: A Review of Human Carcinogen: Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts vol. 100C. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2012.
4. Abdulmutalimova TO, Revich BA. Assessment of carcinogenic risk to population health due to high arsenic content in drinking artesian water of the North Daghestan. *Hygiene and sanitaria*. 2017;96(8):743-746. (in Russ.) DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-8-743-746
5. Datta DV, Kaul MK. Arsenic content of drinking water in villages of Northern India. A concept of arsenicosis. *J. Assoc. Phys. Ind.* 1976;24:599–604.
6. Argos M, Kalra T, Pierce BL, Chen Y, Parvez F, Islam T, et al. A prospective study of arsenic exposure from drinking water and incidence of skin lesions in Bangladesh. *Am J Epidemiol*. 2011;174(2):185–194. doi: 10.1093/aje/kwr062
7. Smith A.H., Steinmaus C.M. Health effects of arsenic and chromium in drinking water: recent human findings. *Ann. Rev. Public Health*. 2009;30:107–122. doi: 10.1146/publhealth.031308.100143.

- annurev.publhealth.031308.100143
8. Pierce B.L., Argos M., Chen Y., Melkonian S., Parvez F., Islam T. et al. Arsenic exposure, dietary patterns, and skin lesion risk in Bangladesh: a prospective study. // *Am J Epidemiol.* - 2010. - V.173(3). - P.345-354. doi: 10.1093/aje/kwq366
 9. Haque R., Mazumder D.N., Samanta S., Ghosh N., Kalman D., Smith M.M., et al. Arsenic in drinking water and skin lesions: dose-response data from West Bengal, India. // *Epidemiology.* - 2003. - V.14(2). - P.174-182.
 10. Sengupta S.R., Das N.K., Datta P.K. Pathogenesis, clinical features and pathology of chronic arsenicosis. // *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* - 2008. - V.74(6). - P.559-70.
 11. Эфендиева Г.А. Распространенность, клиническое течение и лечение фоточувствительного псориаза в Республике Дагестан: дис.канд.мед.наук, 2005.
 12. Deng G.D., Zheng B.S., Zhai C., Wang J.P., Ng J.C. Porphyrins as the early biomarkers for arsenic exposure of human. // *Huan Jing Ke Xue.* - 2007. - V.28. - P.1147-52.
 13. Deoraj Caussy, eds. *A Field Guide for Detection, Management and Surveillance of Arsenicosis Cases World Health Organization Regional Office for South-East Asia.* - New Delhi, 2005.
 14. Loffredo C.A., Aposhian H.V., Cebrian M.E., Yamauchi H., Silbergeld E.K. Variability in human metabolism of arsenic. // *Environ Res.* - 2003. - V.92(2). - P.85-91. doi: 10.1016/S0013-9351(02)00081-6
 15. Kile M.L., Houseman E.A., Rodrigues E., Smith T.J., Quamruzzaman Q., et al. Toenail arsenic concentrations, GSTT1 gene polymorphisms, and arsenic exposure from drinking water. // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* - 2005. - V.14(10). - P.2419-26.
 16. Steinmaus C., Yuan Y., Kalman D., Atallah R., Smith A.H. Intraindividual variability in arsenic methylation in a U.S. population. // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* - 2005. - V.14(4). - P.919-24. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0277
 17. Suzuki K.T., Mandal B.K., Katagiri A., Sakuma Y., Kawakami A., et al. Dimethylthioarsenicals as arsenic metabolites and their chemical preparations. // *Chem Res Toxicol.* - 2004. - V.17(7). - P.914-21. doi: 10.1021/tx049963s
 18. De Chaudhuri S., Ghosh P., Sarma N., Majumdar P., Sau T.J., et al. Genetic variants associated with arsenic susceptibility: study of purine nucleoside phosphorylase, arsenic (+3) methyltransferase, and glutathione S-transferase omega genes. // *Environ Health Perspect.* - 2008. - V.116(4). - P.501-5. doi: 10.1289/ehp.10581
 19. Thomas D.J., Waters S.B., Styblo M. Elucidating the pathway for arsenic methylation. // *Toxicol Appl Pharmacol.* - 2004. - V.198(3). - P.319-26. doi: 10.1016/j.taap.2003.10.020
 20. Hopenhayn-Rich C., Biggs M.L., Kalman D.A., Moore L.E., Smith A.H. Arsenic methylation patterns before and after changing from high to lower concentrations of arsenic in drinking water. // *Environ Health Perspect.* - 1996. - V.104(11). - P.1200-1207.
 21. Бигвава С. Изучение эпидемиологии псориаза в различных регионах Российской Федерации: дис.канд.мед.наук, 2006.
 22. Голденкова-Павлова И.В., Пирюзян А.Л., Абдеев Р.М., Хрипач Л.В., Раджабов М.О., Пирюзян Л.А. О необходимости популяционных исследований и учета этнической компоненты при изучении сложных генетически обусловленных патологий (на модели популяции Дагестана). // *Генетика.* - 2006. - №42 (8). - С 1137-1142.
 23. Жукова О.В., Шнейдер Ю.В., Морозова И.Ю., Шильникова И.Н., Семиков А.В., и др. Генетические маркеры и псориаз в трех этнических группах Дагестана. // *Генетика.* - 2005. - Т. 41, № 12. - С. 1702-1706.
 8. Pierce BL, Argos M, Chen Y, Melkonian S, Parvez F, Islam T, et al. Arsenic exposure, dietary patterns, and skin lesion risk in Bangladesh: a prospective study. *Am J Epidemiol.* 2010; 173(3):345-54. doi: 10.1093/aje/kwq366
 9. Haque R, Mazumder DN, Samanta S, Ghosh N, Kalman D, Smith MM, et al. Arsenic in drinking water and skin lesions: dose-response data from West Bengal, India. *Epidemiology.* 2003;14(2):174-182.
 10. Sengupta SR, Das NK, Datta PK. Pathogenesis, clinical features and pathology of chronic arsenicosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008;74(6):559-70.
 11. Efendieva GA. *Prevalence, clinical course and treatment of photosensitive psoriasis in the Republic of Dagestan.* Dis. of cand. of Med. Sciences, 2005. (in Russ.)
 12. Deng GD, Zheng BS, Zhai C, Wang JP, Ng JC. Porphyrins as the early biomarkers for arsenic exposure of human. *Huan Jing Ke Xue.* 2007;28: 1147-52.
 13. Deoraj Caussy, eds. *A Field Guide for Detection, Management and Surveillance of Arsenicosis Cases World Health Organization Regional Office for South-East Asia.* New Delhi; 2005.
 14. Loffredo CA, Aposhian HV, Cebrian ME, Yamauchi H, Silbergeld EK. Variability in human metabolism of arsenic. *Environ Res.* 2003; 92(2):85-91. doi: 10.1016/S0013-9351(02)00081-6
 15. Kile ML, Houseman EA, Rodrigues E, Smith TJ, Quamruzzaman Q, et al. Toenail arsenic concentrations, GSTT1 gene polymorphisms, and arsenic exposure from drinking water. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(10):2419-26.
 16. Steinmaus C, Yuan Y, Kalman D, Atallah R, Smith AH. Intraindividual variability in arsenic methylation in a U.S. population. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005;14(4):919-24. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0277
 17. Suzuki KT, Mandal BK, Katagiri A, Sakuma Y, Kawakami A, et al. Dimethylthioarsenicals as arsenic metabolites and their chemical preparations. *Chem Res Toxicol.* 2004;17(7):914-21. doi: 10.1021/tx049963s
 18. De Chaudhuri S, Ghosh P, Sarma N, Majumdar P, Sau TJ, et al. Genetic variants associated with arsenic susceptibility: study of purine nucleoside phosphorylase, arsenic (+3) methyltransferase, and glutathione S-transferase omega genes. *Environ Health Perspect.* 2008;116(4):501-5. doi: 10.1289/ehp.10581
 19. Thomas DJ, Waters SB, Styblo M. Elucidating the pathway for arsenic methylation. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2004;198(3):319-26. doi: 10.1016/j.taap.2003.10.020
 20. Hopenhayn-Rich C, Biggs ML, Kalman DA, Moore LE, Smith AH. Arsenic methylation patterns before and after changing from high to lower concentrations of arsenic in drinking water. *Environ Health Perspect.* 1996;104(11):1200-1207.
 21. Bigwava S. *Study of the epidemiology of psoriasis in various regions of the Russian Federation.* Dis. of Cand. of Biol. Sciences, 2006. (in Russ.)
 22. Goldenkova-Pavlova IV, Piruzyan AL, Abdeev RM, Khripach LV, Radzhabov MO, Piruzyan LA. On the need for population studies and the inclusion of ethnic components in the study of complex genetically determined pathologies (on the model of the population of Dagestan). *Genetics.* 2006;42(8):1137-1142. (in Russ.)
 23. Zhukova OV, Shneyder YuV, Morozova IYu, Shilnikova IN, Semikov AV, et al. Genetic markers and psoriasis in three ethnic groups of Dagestan. *Genetics.* 2005;41(12):1702-1706. (in Russ.)

Информация об авторах

Абдулмуталимова Тамила Омариевна, соискатель лаборатории «Оценки риска и ущербов здоровью населения» Федерального государственного бюджетного учреждения «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью»; младший научный сотрудник лаборатории гидрогеологии и геоэкологии, Институт геологии Дагестанского научного центра Российской Академии Наук, Махачкала, Россия. E-mail: tamila4@mail.ru.

Мамашева Гезель Данияловна, к.м.н., ассистент кафедры кожных и венерических болезней, Дагестанский государственный медицинский университет, Махачкала, Россия. E-mail: g-mamasheva@mail.ru.

Information about the authors

Tamila O. Abdulmutalimova, a post-graduated student in the laboratory of Risk assessment and health damage to the population» of the Federal State Budget Institution «Center for Strategic Planning and Management of Medical and Biological Health Risks»; Junior Researcher of the Laboratory of Hydrogeology and Geoecology, Institute of Geology, Dagestan Scientific Center, Russian Academy of Sciences, Makhachkala, Russia. E-mail: tamila4@mail.ru.

Gezel D. Mamasheva, MD, assistant of the Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia. E-mail: g-mamasheva@mail.ru.

Получено / Received: 11.05.2018

Принято к печати / Accepted: 17.08.2018

© Коллектив авторов, 2018

УДК 616.27-073.756.8

DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-65-69

Диагностическая значимость магнитно-резонансной томографии при поражении миокарда различного генеза

Е.В. Беловолова¹, В.П. Терентьев¹, О.Б. Кучеренко², С.В. Собин², Н.Ю. Кудрявцева², Я.К. Джеммакулов²¹Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия²Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: оценить диагностическую значимость магнитно-резонансной томографии в дифференциальной диагностике ишемического повреждения сердца и некоронарогенных заболеваний миокарда. **Материалы и методы:** проведен ретроспективный анализ медицинской документации 60 пациентов кардиологических отделений РОКБ. Оценивалась информативность применения инструментальных методов исследования (ЭКГ, эхокардиография, коронароангиография с левой вентрикулографией и магнитно-резонансное исследование сердца) у пациентов с поражением миокарда различного генеза. **Результаты:** у пациентов с ИБС, постинфарктным кардиосклерозом в большинстве наблюдений результаты инструментальных исследований диагностически соотносились между собой. Проведенная МРТ сердца имела определяющее значение в случае оценки состояния миокарда после проведения системного тромболизиса или сомнительных данных ЭКГ и ЭхоКГ, а также являлась значимой при дифференциальной диагностике острого коронарного синдрома и очагового миокардита. Результаты МРТ играли важную роль в определении этиологии гипертрофии миокарда, в частности гипертрофической кардиомиопатии а также помогали в дифференциальной диагностике при синдроме кардиомегалии. **Заключение:** показана высокая диагностическая значимость магнитно-резонансной томографии с применением контрастирующих веществ в дифференциальной диагностике ишемического повреждения и некоронарогенных заболеваний миокарда.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, левый желудочек, ИБС, некоронарогенные заболевания миокарда.

Для цитирования: Беловолова Е.В., Терентьев В.П., Кучеренко О.Б., Собин С.В., Кудрявцева Н.Ю., Джеммакулов Я.К. Диагностическая значимость магнитно-резонансной томографии при поражении миокарда различного генеза. *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(3):65-69. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-65-69

Контакты: Екатерина Викторовна Беловолова, fike1@mail.ru.

Diagnostic significance of magnetic resonance imaging for myocardial damage of various genesis

E.V. Belovolova¹, V.P. Terentev¹, O.B. Kucherenko², S.V. Sobin², N.Yu. Kudryavtseva², Ja.K. Dzhemakulov²¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia²Rostov regional clinical hospital, Rostov-on-Don, Russia

Purpose: to evaluate the diagnostic significance of magnetic resonance imaging in the differential diagnosis of ischemic heart damage and non-coronary myocardial diseases. **Materials and methods:** a retrospective analysis of medical documentation of 60 patients of cardiac departments of the Rostov Regional Clinical Hospital was conducted. Held a comparative analysis of the informativeness of the application of instrumental research methods (ECG, echocardiography, coronary angiography with left ventriculography and magnetic resonance imaging of the heart) among the patients with myocardial damage of different origins. **Results:** in patients with IHD, postinfarction cardiosclerosis, in most cases, the results of instrumental studies were diagnosed as having a diagnostic relationship. Conducted MRI of the heart was of decisive importance in the evaluation of the state of the myocardium after systemic thrombolysis or questionable ECG and EchoCG data and was also significant in the differential diagnosis of acute coronary syndrome and focal myocarditis. The results of MRI played an important role in determining the etiology of myocardial hypertrophy, in particular hypertrophic cardiomyopathy, and also helped in the case of differential diagnosis in the syndrome of cardiomegaly. **Conclusions:** shown a high diagnostic value of magnetic resonance imaging with the use of contrast agents in the differential diagnosis of ischemic and noncoronary myocardial diseases.

Key words: magnetic resonance imaging, the left ventricle, coronary heart disease (CHD), noncoronary diseases of the myocardium.

For citation: Belovolova E.V., Terentev V.P., Kucherenko O.B., Sobin S.V., Kudryavtseva N.Yu., Dzhemakulov Ja.K. Diagnostic significance of magnetic resonance imaging for myocardial damage of various genesis. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(3):65-69. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-65-69

Corresponding author: Ekaterina V. Belovolova, fike1@mail.ru.

Введение

Обследование кардиологического пациента на современном этапе состоит из достаточно большого набора лабораторных и инструментальных методик, а повседневные стандартные исследования постоянно пополняются новыми технологиями. В частности, инструментальная диагностика у пациентов с кардиальной патологией кроме 12-канальной ЭКГ и эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) считается недостаточной без выполнения холтеровского мониторирования, коронароангиографии (КАГ). В спектре современных технологий в связи с большей доступностью и диагностической ценностью важное значение приобретает магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с применением болюсного контрастирования, в раннюю (МР-перфузия) и отсроченную фазы на программе 2D MDE в трех проекциях, особенно в дифференциальной диагностике ИБС и некоронарогенных заболеваний миокарда [1-5].

Цель исследования — оценить диагностическую значимость магнитно-резонансной томографии с использованием КВ в дифференциальной диагностике ишемического повреждения сердца и некоронарогенных, в частности воспалительных и дистрофических заболеваний миокарда.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 60 пациентов кардиологического отделения №1 Областного сосудистого центра и кардиологического отделения №2 ГБУ РО «РОКБ» Центра кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии в период с 1.02.2016 по 1.06.2017 гг. Большинство пациентов (21 человек: 9 женщин и 12 мужчин, средний возраст — $59 \pm 5,45$ лет) находилось на лечении с диагнозом ИБС, стенокардия напряжения II-III ФК, постинфарктный кардиосклероз (ПИКС). У 16 больных была установлена ИБС, стенокардия напряжения II-III ФК без признаков перенесенного некроза миокарда (6 женщин и 10 мужчин, средний возраст — $61 \pm 6,31$ лет). 13 пациентов находились на лечении с диагнозом гипертоническая болезнь II-III стадии (6 женщин и 7 мужчин, средний возраст — $56 \pm 6,12$ лет). У 10 больных в результате обследования установлены заболевания, не относящиеся к группе коронарогенных. Их структура представлена следующим образом: гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) была у 4-х человек (2 женщины и 2 мужчин), дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) — у 2-х женщин, миокардит — у 3-х пациентов (2 женщины и 1 мужчина), миксома — у 3-х больных (2 женщины и 1 мужчина).

Всем пациентам проводились клинико-лабораторное и инструментальное обследование согласно стандартам диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Выполнялась 12-канальная ЭКГ, эхокардиография в В- и М-режимах с использованием импульсного, постоянно-волнового, цветного и энергетического доплеровского исследования кровотока с оценкой размеров полостей сердца, степени гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), глобальной и регионарной сократительной способности ЛЖ и нарушения его диастолической функции. Корона-

роангиография и левая вентрикулография применялась с целью выявления гемодинамически значимого нарушения коронарного кровотока. Проводилась магнитно-резонансная томография сердца с болюсным контрастированием на аппарате General Electric Bravo MR355 по программам SE (спин-эхо), Double-IR (аналог T1ВИ), Triple-IR (аналог T2 с жироподавлением) и FIESTA в режиме динамического (кино) сканирования с возможностью оценки характера кровотока, по короткой и длинной оси сердца, с толщиной срезов по 8 мм. Постконтрастные серии, после в/в болюсного введения КВ (Гадовист/Магневист/Дотарем по 0,1-0,2 мл на кг массы тела), в раннюю (МР-перфузия) и отсроченную фазы на программе 2D MDE в трех проекциях. Использовались три вида синхронизации: гейтинг (gaiting), триггеринг (triggering) и отслеживание среза (slice following).

Результаты

В группе пациентов с ИБС, постинфарктным кардиосклерозом у большинства пациентов (71 %) результаты инструментальных исследований диагностически соотносились между собой. На ЭКГ регистрировались рубцовые изменения различной локализации, которые подтверждались соответствующими зонами нарушения сегментарной сократимости, выявляемыми при эхокардиографическом исследовании. При проведении КАГ были обнаружены выраженные стенозы до 95 % или окклюзии питающих артерий. При магнитно-резонансном исследовании сердца наблюдалось патологическое накопление и замедленное выведение контраста на отсроченных 2D MDE сериях (субэндокардиально, интрамурально и трансмурально), в тех сегментах миокарда ЛЖ (по классификации АНА/АСС), в которых ранее имела место необратимая ишемия миокарда.

У 2-х пациентов (9,5 %), перенесших ОИМ с проведенным эффективным системным тромболизисом, на ЭКГ отсутствовали признаки рубцовых изменений, при ЭхоКГ зоны нарушения локальной сократимости не определялись, проведенное коронароангиографическое исследование не выявило гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий, при МР-исследовании не было зарегистрировано накопление контраста, то есть данные различных диагностических технологий согласовывались и информационно сочетались друг с другом.

У 1-й пациентки при выполнении ЭКГ с перенесенным ИМ в анамнезе ЭКГ-признаки ПИКС отсутствовали. При выполнении КАГ гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий не определялись. При проведении ЭхоКГ признаки перенесенного инфаркта миокарда оказались сомнительны: регистрировался умеренный гипокинез ЗСЛЖ при относительно сохранной систолической функции ЛЖ (ФВ 57 %). При выполнении МРТ сердца с отсроченным контрастированием выявлено патологическое накопление и замедленное выведение контраста по трансмуральному типу в области S10-11, S15-16 сегментов, а также при динамическом исследовании (кино-режиме) определялся гипокинез миокарда задней стенки ЛЖ, что позволило верифицировать диагноз ПИКС в данном клиническом случае.

У 2-х пациенток, госпитализированных с клиникой ОКС, анамнез был отягощен перенесенным ранее ИМ в

тактике лечения которого применялся системный тромболитизис (СТЛ). При поступлении в стационар на ЭКГ регистрировалась полная блокада ЛНПГ, что значительно затрудняло диагностику. При эхокардиографическом исследовании выявлялась сохранная систолическая функция ЛЖ, визуализировался дискинез МЖП, вероятно, обусловленный полной блокадой ЛНПГ, по результатам коронароангиографии гемодинамически значимые стенозы не определялись. При МР-исследовании зон патологического накопления контраста и нарушения сократимости миокарда в режиме «кино» не выявлено, что позволило судить об эффективности проведенного тромболитизиса. В данном случае МРТ сердца свидетельствовала об отсутствии постинфарктного поражения миокарда.

У 4-х пациентов с установленным диагнозом ГКМП на ЭКГ выявлялись признаки гипертрофии миокарда ЛЖ. При ультразвуковом исследовании — выраженная гипертрофия ЛЖ, причем у всех пациентов с формированием обструкции выходного тракта ЛЖ. Выполнение МРТ сердца с отсроченным контрастированием у 3-х больных выявило зоны интрамурального накопления КВ в миокарде ЛЖ, не соответствующие бассейну ни одной из эпикардальных артерий, что соответствовало МР-признакам гипертрофической кардиомиопатии, ГКМП [3,6]. В одном случае нарушения накопления контраста не было, однако молодой возраст пациента (32 года), наличие выраженной гипертрофии стенок миокарда ЛЖ (МЖП до 25 мм) позволило предположить диагноз ГКМП, а последующее интраоперационное морфологическое исследование миокарда подтвердило диагностическую гипотезу.

2 пациента находились на лечении с диагнозом ДКМП. При ЭКГ и МР-исследовании сердца выявлялись расширенные полости сердца без нарушения накопления КВ, при УЗИ сердца — значительное снижение систолической функции ЛЖ. При коронароангиографии подтверждение гемодинамически значимых стенозов отсутствовало. По данным МРТ, нарушение выведения контраста на отсроченных фазах помогло дифференцировать дилатацию полостей сердца вследствие ДКМП, от ишемических и воспалительных изменений миокарда.

В связи с наглядностью следующего клинического примера он описан более подробно. Пациентка С., 50 лет, поступала в кардиологическое отделение №1 с клиникой острого коронарного синдрома (ОКС) с жалобами на давящие боли за грудиной, возникавшие при физической нагрузке и периодически в покое, чувство нехватки воздуха, общую слабость, потливость. На ЭКГ зарегистрирован подъем сегмента ST в отведениях V4-V6, выполнен системный тромболитизис (актилизе), в этот же день пациентка была госпитализирована в ОКБ с диагнозом при поступлении: ОКС с подъемом сегмента ST, СТЛ (актилизе), ОССН класс I (по Killip). Принято решение о проведении КАГ и стентировании. При проведении исследования коронарных артерий гемодинамически значимых стенозов не выявлено. На третьи сутки пребывания в стационаре была зарегистрирована ЭКГ, где сохранялся подъем сегмента ST в V4-V6 отведениях. При ультразвуковом исследовании сердца определялась выраженная гипертрофия левого желудочка, нарушения локальной сократимости проявлялись умеренным гипокинезом задней и задне-базальной стенок ЛЖ, глобальная сократительная функция ЛЖ была умеренно снижена, в полости перикарда лоциро-

валась жидкость толщиной до 5 мм. На основании клинико-лабораторно-инструментальных данных был выставлен предварительный диагноз: ОКС с исходом в острый инфаркт миокарда верхушечно-боковой области с подъемом сегмента ST, без патологического зубца Q. СТЛ (актилизе). Ангиопластика и стентирование ПМЖВ. Данные ЭКГ и нарушения сегментарной сократимости при проведении ЭхоКГ соответствовали диагнозу острого инфаркта миокарда. Однако отсутствие по данным коронарографии гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий и накопление жидкости в полости перикарда явилось причиной дальнейшего диагностического поиска. При проведении МРТ сердца в раннюю фазу контрастирования на серии через 3-5 минут после введения контраста определялась линейная зона интрамурального накопления КВ в МЖП и задней стенке ЛЖ с замедленным выведением контраста в отсроченную фазу. МР сигнал от миокарда на нативной серии был неоднородный в S9-S10 сегментах, изменен за счет «воспалительного» отека, в полости перикарда определялось скопление жидкости толщиной 7-9 мм. По описанию МР-картина соответствовала признакам воспалительного поражения миокарда. Таким образом, в данном клиническом примере лишь проведенная МРТ сердца позволила своевременно верифицировать диагноз «очаговый миокардит» и выбрать правильную тактику терапии.

Обсуждение

Выявленная взаимосвязь между результатами различных исследований в группе пациентов с ПИКС вполне объяснима, так как используемые методики (ЭКГ, ЭхоКГ, КАГ, МРТ) достаточно информативны и чувствительны и отражают разные проявления патологического процесса (признаки кардиосклероза при ЭКГ-исследовании, нарушения сегментарной сократимости при ЭхоКГ и МРТ, патологическое контрастирование зоны постинфарктного кардиосклероза при МР-исследовании и поражение инфаркт-зависимой артерии при КАГ). Сложности в диагностике постинфарктного кардиосклероза в настоящем исследовании возникали либо после проведения реваскуляризации миокарда, когда необходимо было оценить наличие или отсутствие постинфарктных морфологических изменений, либо в случае наличия полной блокады ЛНПГ, выявляемой при ЭКГ-исследовании. В данных ситуациях высокая разрешающая способность МРТ и возможность оценивать структуру самой сердечной мышцы позволяли рассматривать МРТ как «виртуальную биопсию миокарда» [6,7] и именно результаты МРТ сердца предоставляли возможность судить о наличии склеротических изменений в миокарде, что согласуется с данными других исследователей, когда своевременно проведенная МРТ сердца, позволившая оценить накопление и замедленное выведение контраста на отсроченных сериях позволяла исключать диагноз инфаркта миокарда [7].

В случаях острого состояния, расцениваемого как ОКС, МРТ сердца также может играть значимую и определяющую роль, особенно, когда по результатам коронароангиографии не выявляются гемодинамически значимые стенозы. В подобных ситуациях в диагностический поиск может включаться не менее двух гипотез, а именно возможный ОКС при необструктивном коронарном атеросклерозе

(НОКА), распространенность которого составляет около 6 % [6], а также не исключается наличие воспалительного процесса в миокарде. Характер нарушения накопления контраста в сердечной мышце с высокой точностью указывает на основной патологический процесс, вызвавший клинику ОКС и соответствующие изменения на ЭКГ и ЭхоКГ. Описанный выше клинический случай подострого очагового миокардита с подъемом сегмента ST у пациентки с очень высоким риском сердечно-сосудистой смертности с высокой степенью коморбидности с первичным диагнозом ОКС является не единственным в опубликованных клинических наблюдениях [1], и именно данные МРТ (интрамиокардиальное накопление контраста, патологическое контрастирование в раннюю и отсроченную фазы) позволило верифицировать диагноз миокардита.

При синдроме кардиомегалии данные МРТ сердца с контрастированием могут способствовать правильной диагностике основного заболевания, особенно в дифференциации воспалительного поражения сердечной мышцы (в случае миокардита) и, как правило, генетически обусловленного (ДКМП). Роль МРТ сердца в диагностике миокардита доказана многими клиническими исследованиями [4,5,8,9], описаны МРТ-критерии, позволяющие поставить диагноз острый или подострый миокардит [10,11,12], в случае хронической формы миокардита МР-изменения выявляются приблизительно у половины (55 %) пациентов [4,10], что также может существенно улучшить диагностику, но большее значение в дифференциальной диагностике хронического миокардита и ДКМП по мнению авторов [4] приобретает определение ДНК вируса в крови и антикардиальных антител.

При выраженной гипертрофии миокарда данные МРТ могут существенно помочь в дифференциальной диагностике выраженной гипертрофии при артериальной гипертензии и гипертрофической кардиомиопатии. Учитывая, что ГКМП является генетически обусловлен-

ным заболеванием, при котором нарушается пространственное расположение клеточных структур, можно ожидать иное накопление контраста в миокарде в отличие от гипертрофии ЛЖ при артериальной гипертензии. Действительно, по данным авторов [Ларина О.М., 13] при гипертрофической кардиомиопатии наблюдается интрамиокардиальное накопление контраста. В настоящем исследовании у троих обследуемых были выявлены МР-признаки ГКМП, что позволило верифицировать диагноз.

Заключение

Современные инструментальные технологии исследования кардиологического больного включает наряду с ЭКГ и ЭхоКГ коронароангиографию и МРТ сердца с ранними и отсроченными постконтрастными сериями. Использование этих методик в комплексе является взаимодополняющим и позволяет своевременно верифицировать правильный диагноз. Преимущества МРТ в сравнении с другими методами инструментальной диагностики состоят в том, что позволяют оценить не только размеры полостей и толщину миокарда, но и оценить структуру самой сердечной мышцы в случае возникновения патологических изменений. По результатам проведенного сравнительного анализа, показанием к проведению МРТ сердца с применением ранних и отсроченных постконтрастных серий являются, прежде всего, диагностически неясные клинические ситуации, когда для постановки диагноза необходима оценка структуры миокарда, в частности, в дифференциальной диагностике ишемического повреждения и некоронарогенных заболеваний сердца.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гомбоева С.Б., Рябов В.В., Шелковникова Т.А., Усов В.Ю., Марков В.А., Карпов Р.С. Случай миокардита псевдокоронарного течения с элевацией сегмента ST на ЭКГ // *Российский кардиологический журнал*. – 2016. – №11(139). – С. 95-96. doi: 10.15829/1560-4071-2016-11-95-96.
2. Юрпольская Л.А., Макаренко В.Н., Бокерия Л.А. МРТ сердца с контрастированием: альтернативный или необходимый диагностический модуль в кардиологической и кардиохирургической практике // *Лучевая диагностика и терапия*. – 2015. – Т.6. – №3. – С. 5-14. doi:10.22328/2079-5343-2015-3-5-14.
3. Синицын В.Е., Мершина Е.А., Ларина О.М. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике кардиомиопатий // *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского*. – 2014. – № 1. – С. 54-63.
4. Благова О.В., Осипова Ю.В., Недоступ А.В., Коган Е.А., Сулимов В.А. Клинические, лабораторные и инструментальные критерии миокардита, установленные в сопоставлении с биопсийным исследованием миокарда (алгоритм неинвазивной диагностики) // *Терапевтический архив*. – 2017. – Т.89. – №9. – С. 30-40. doi: 10.17116/terarkh201789930-40.
5. Röttgen R., Christiani R., Freyhardt P., Gutberlet M., Schultheiss H.P., Hamm B. et al. Magnetic resonance imaging

REFERENCES

1. Gombueva SB, Ryabov VV, Shelkovnikova TA, Usov VY, Markov VA, Karpov RS. Case of pseudocoronary presentation of myocarditis with ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(11):95-96. (In Russ). doi:10.15829/1560-4071-2016-11-95-96
2. Yurpolskaya LA, Makarenko VN, Bokeria LA. Cardiac MRI with contrast enhancement: an alternative or a necessary diagnostic module in cardiology practice. *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2015;(3):5-14. (In Russ) doi:10.22328/2079-5343-2015-3-5-14
3. Sinitsyn VE, Merzhina EA, Larina OM Opportunities of magnetic resonance imaging in the diagnosis of cardiomyopathies. *Clin Experiment Surg Petrovsky J*. 2014;(1):54-63. (In Russ.)
4. Blagova OV, Osipova YuV, Nedostup AV, Kogan EA, Sulimov VA. Clinical, laboratory and instrumental criteria for myocarditis, established in comparison with myocardial biopsy: A non-invasive diagnostic algorithm. *Ter Arkh*. 2017;89(9):30-40. (In Russ). doi: 10.17116/terarkh201789930-40
5. Röttgen R, Christiani R, Freyhardt P, Gutberlet M, Schultheiss HP, Hamm B, et al. Magnetic resonance imaging findings in acute myocarditis and correlation with immunohistological parameters. *Eur Radiol*. 2011;21(6):1259-1266. doi. org/10.1007/s00330-010-2022-1

- findings in acute myocarditis and correlation with immunohistological parameters. // *Eur Radiol.* – 2011. – V.21(6). – P.1259-1266. doi: 10.1007/s00330-010-2022-1.
6. Гомбоева С.Б., Рябов В.В., Шелковникова Т.А., Усов В.Ю., Баев А.Е. Возможности магнитно-резонансной томографии сердца в дифференциальной диагностике острого коронарного синдрома у пациентов с неструктурным атеросклерозом коронарных артерий // *Сибирский медицинский журнал.* – 2017. – Т.32. – №1. – С. 39-46.
 7. Железняк И.С., Труфанов Г.Е., Рудь С.Д., Меньков И.А., Романов Г.Г., Краковская К.А. МРТ семиотика ишемической болезни сердца // *Лучевая диагностика и терапия.* – 2013. – №4. – С.73-77.
 8. Стукалова О.В., Гупало Е.М., Миронова Н.А., Егизарян Л.Г., Уцумева М.Д. Роль МРТ сердца с контрастированием в диагностике миокардита с различным клиническим течением // *Сердце: журнал для практикующих врачей.* – 2016. – Т.15. – №2. – С. 133-140. doi: 10.18087/rhj.2016.2.2171.
 9. Cooper L.T. Jr. Myocarditis. // *N Engl J Med.* – 2009. – V.360(15). – P.1526-1538. doi: 10.1056/NEJMra0800028.
 10. Esposito A., Francone M., Faletti R. Lights and shadows of cardiac magnetic resonance imaging in acute myocarditis. // *Insights Imaging.* – 2016. – V.7(1). – P. 99-110. doi: 10.1007/s13244-015-0444-7.
 11. Игнатова Е.С., Рыжкова Д.В., Митрофанова Л.Б., Моисеева О.М. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике различных клинико-морфологических форм миокардита // *Российский кардиологический журнал.* – 2017. – №2(142). – С. 30-38. doi: 10.15829/1560-4071-2017-2-30-38.
 12. Rajiah P., Desai M.Y., Kwon D., Flamm S.D. MR imaging of myocardial infarction. // *RSNA.* – 2013. – V.33(5). – P.1383-1412. doi: 10.1148/rj.335125722.
 13. Ларина О.М. Диагностическое значение магнитно-резонансной томографии при гипертрофии миокарда левого желудочка различного генеза. Литературный обзор // *Вестник РНЦРР МЗ РФ.* – 2010. – №10. Доступно по: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v10/papers/larina_v10.htm. Ссылка активна на 12.12.2014.
 6. Gomboeva SB, Ryabov VV, Shelkovnikova TA, Ussov WYu, Baev AE. Capabilities of cardiac magnetic resonance imaging in the differential diagnosis of acute coronary syndrome in patients with nonobstructive coronary atherosclerosis. *Sibirskij medicinskij zhurnal.* 2017;32(1):39-46. (In Russ)
 7. Zheleznyak IS, Trufanov GE, Rud SD, Menkov IA, Romanov GG, Krakovskaya KA. MRI semiotics of coronary artery disease. *Luchevaya diagnostika i terapiya.* 2013;(4):73-77. (In Russ).
 8. Stukalova OV, Gupalo EM, Mironova NA, Egizaryan LG, Utsumueva MD. Role of contrast-enhanced cardiac MRI in diagnosing myocarditis with different clinical courses. *Russian Heart Journal.* 2016;15(2):133-140. (In Russ). doi: 10.18087/rhj.2016.2.2171
 9. Cooper LT Jr. Myocarditis. *N Engl J Med.* 2009 Apr 9;360(15):1526-38. doi: 10.1056/NEJMra0800028
 10. Esposito A, Francone M, Faletti R. Lights and shadows of cardiac magnetic resonance imaging in acute myocarditis. *Insights Imaging.* 2016;7(1):99-110. doi:10.1007/s13244-015-0444-7
 11. Ignatieva ES, Ryzhkova DV, Mitrofanova LB, Moiseeva OM. Magnetic resonance imaging of the heart in diagnostics of various types of myocarditis. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;(2):30-38. (In Russ). doi:10.15829/1560-4071-2017-2-30-38.
 12. Rajiah P, Desai MY, Kwon D, Flamm SD. MR imaging of myocardial infarction. *RSNA.* 2013;33(5):1383-1412. doi: 10.1148/rj.335125722.
 13. Larina OM. Diagnostic significance of magnetic resonance imaging in left ventricular hypertrophy of various causes. *Vestnik Rossijskogo Nauchnogo Tsentra Rentgenoradiologii Minzdrava Rossii.* 2010;(10). Available from: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v10/papers/larina_v10.htm. Accessed on December 12, 2014.

Информация об авторах

Екатерина Викторовна Беловолова, ассистент, к.м.н., кафедра внутренних болезней №1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: fike1@mail.ru.

Владимир Петрович Терентьев, д.м.н., проф., заведующий кафедрой, кафедра внутренних болезней №1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия.

Ольга Борисовна Кучеренко, заведующая рентгенодиагностическим отделением, Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия.

Сергей Викторович Собин, к.м.н., заведующий кардиологическим отделением №2, Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия.

Наталья Юрьевна Кудрявцева, врач-ординатор, кардиохирургический центр, кардиологическое отделение №2, Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия.

Джемакулов Якуб Кемалович, врач-рентгенолог (в т.ч. МРТ, КТ), рентгенодиагностическое отделение, ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия

Получено / Received: 19.01.2018

Принято к печати / Accepted: 06.07.2018

Information about the authors

Ekaterina V. Belovolova, PhD, assistant, department of the internal diseases №1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: fike1@mail.ru

Vladimir P. Terentiev, MD, Prof., department of the internal diseases №1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Olga B. Kucherenko, Rostov regional clinical hospital, Rostov-on-Don, Russia.

Sergey V. Sobin, PhD, Rostov regional clinical hospital, Rostov-on-Don, Russia.

Natalya Yu. Kudryavtseva, Rostov regional clinical hospital, Rostov-on-Don, Russia.

Yakub K. Dzhemakulov, radiologist (MRI, CT), X-ray diagnostic department, Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia.

© Коллектив авторов, 2018
УДК 577.17:618.2:618.293
DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-70-76

Сезонная периодичность мелатонинового обмена и гормонального статуса беременных в зависимости от пола плода

Т.Л. Боташева, А.В. Хлопонина, В.В. Васильева, О.П. Заводнов,
Л.В. Каушанская, Е.В. Железнякова

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: выявление сезонных особенностей мелатонинового обмена и гормонального статуса у беременных в зависимости от пола плода. **Материалы и методы:** обследованы 538 женщин в сроке физиологической гестации 37-40 недель. Первая группа — 286 беременных с плодами женского пола, вторая группа — 254 беременные с плодами мужского пола. Оценка гормонального статуса включала определение уровня кортизола, эстрадиола, АКТГ, прогестерона, тестостерона в крови и мелатонина в моче беременных. **Результаты:** уровень 6-сульфатоксимелатонина в утренней моче, независимо от пола плода, выше в сезоны года с преобладанием темного времени суток. Абсолютные уровни 6-сульфат-окси-мелатонина в моче у всех женщин в 37-40 недель гестации оказались наиболее низкими в светонасыщенные летние и весенние месяцы, тогда как в зимний период показатели были максимальны. Продукция мелатонина статистически значимо выше у беременных с плодами женского пола в осенний и зимний периоды. Независимо от времени года, у беременных с плодами женского пола абсолютные уровни эстрадиола и прогестерона оказались выше, чем в случае мужского пола плода. Наиболее высокие его значения в случае женского пола плода отмечались весной. Продукция тестостерона значимо выше у беременных с плодами мужского пола преимущественно в весеннее время года. Стресс-устойчивость беременных оказалась выше в летние месяцы. В зависимости от фактора «пол плода» гормоны стрессового ряда летом имели наиболее высокие значения у беременных с плодами мужского пола. **Выводы:** пол плода является значимым фактором, влияющим на сезонную изменчивость продукции мелатонина, половых и стресс-гормонов у беременных за счет формирования специфики системного сигналинга между материнским и плодовым организмом в динамике беременности.

Ключевые слова: физиологическая беременность, сезонная периодичность, гормональный статус, пол плода.

Для цитирования: Боташева Т.Л., Хлопонина А.В., Васильева В.В., Заводнов О.П., Каушанская Л.В., Железнякова Е.В. Сезонная периодичность мелатонинового обмена и гормонального статуса беременных в зависимости от пола плода. *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(3):70-76. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-70-76

Контакты: Татьяна Леонидовна Боташева, t_botasheva@mail.ru.

Seasonal periodicity of melatonin exchange and hormonal status of pregnant women in dependence on fetus sex

T.L. Botasheva, A.V. Khloponina, V.V. Vasil'eva, O.P. Zavadnov,
L.V. Kaushanskaya, E.V. Zheleznyakova

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Objective: to study melatonin metabolism and hormonal status of pregnant women in different seasons of the year, depending on the sex of the fetus. **Materials and methods:** 538 women were examined at the time of physiological gestation of 37-40 weeks. The first group — 286 pregnant women with female fetuses and the second group — 254 pregnant with male fetuses. Estimation of the hormonal status included the determination of the level of cortisol, estradiol, adrenocorticotrophic hormone, progesterone, testosterone in the blood and melatonin in the urine of pregnant women. **Results:** the level of 6-sulphatoxymelatonin in the morning urine, regardless of the sex of the fetus, was higher in the seasons of the year with the predominance of the dark time of the day. Absolute levels of 6-sulphatoxymelatonin in urine in all women in 37-40 weeks of gestation were the lowest in the light-saturated summer and spring months of the year, while in the winter period its parameters were maximal. Melatonin production was statistically significantly higher in pregnant women with female fetuses during the fall and winter periods of the year. Regardless of the time of the year, in pregnant women with female fetuses, the absolute levels of estradiol and progesterone were higher than in the case of the male fetus. The highest values in the case of the female fetus were noted in the spring. Testos-

terone production was significantly higher in pregnant women with male fetuses mainly in the spring season. Stress resistance of pregnant women was higher in the summer months. Depending on the "sex of the fetus" factor, stress hormones in the summer had the highest values in pregnant women with male fetuses. Conclusions: the sex of the fetus is a significant factor affecting the seasonal variability of melatonin production, sexual and stress hormones in pregnant women due to the formation of the specificity of the systemic signaling between the maternal and the fetal organism in the dynamics of pregnancy.

Key words: physiological pregnancy, seasonal periodicity, hormonal status, sex of the fetus.

For citation: Botasheva T.L., Khloponina A.V., Vasil'eva V.V., Zavodnov O.P., Kaushanskaya L.V., Zheleznyakova E.V. Seasonal periodicity of melatonin exchange and hormonal status of pregnant women in dependence on fetus sex. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(3):70-76. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-70-76

Corresponding author: Tatyana L. Botasheva, t_botasheva@mail.ru.

Введение

В настоящее время в целом ряде научных работ все чаще используется междисциплинарный подход при рассмотрении акушерских проблем. К их числу следует отнести хронофизиологический аспект [1-10]. Ранее было показано, что гестационные процессы имеют биоритмическую структуру [3,11,12]. Обнаружено также, что изменение фертильности женщин существенно зависит от сезонов года [13-15]. В ряде исследований отмечается, что между частотой зачатий и сезонными ритмами освещенности имеется связь [16-19], заключающаяся в положительной корреляции между частотой зачатий и длительностью среднегодовой освещенности, а также отрицательная корреляция между длительностью светового периода и акрофазой частоты зачатий. Кроме того, доказано, что независимо от сезона роды чаще происходят ночью [11].

Показано, что освещенность, меняющаяся в различное время года и в течение дня, влияет на активность сексуального поведения и системы репродукции животных в целом. Как отмечено в работах ряда авторов [20,21], шишковидная железа играет основную роль как в процессах фотопериодичности за счет участия в синтезе гормонов (мелатонина и серотонина), так и в изменении функционального состояния половых желез. Описано, что шишковидное тело воздействует на гипоталамо-гипофизарную систему как ингибитор [20,9]. В результате изменения освещения меняется ритм образования мелатонина в крови, что влияет на состояние половых желез и системы репродукции в целом. Отмечается, что у людей и некоторых животных во время пребывания в темноте констатируется уменьшение уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликуло-стимулирующего гормона (ФСГ) в периферической крови и в гипофизе, когда высока активность шишковидной железы. Установлено, что содержание пролактина, ЛГ и ФСГ в плазме крови и в гипофизе находится в обратной зависимости [3,22]. Известно, что синтез пролактина, осуществляемый гипофизом, под непосредственным контролем гипоталамических структур, в частности, его супраоптических ядер. В то же время, по ретино-гипоталамическому пути в результате ритмического действия света осуществляется передача информации с сетчатки на шишковидную железу, ее активация или угнетение. Затем через эпифизарно-гипоталамическую систему вследствие гормональных вы-

бросов обеспечивается периодичность функциональных процессов в системе репродукции [3,23]. Активизация шишковидной железы, происходящая при наступлении темного времени суток, обуславливает увеличение продукции мелатонина и снижение серотонина [16,20,24]. В результате происходит повышение продукции прогестерона класса E2 (ПГЕ2) и уменьшение их уровня класса E2α (ПГЕ2α). Вместе с тем, повышение уровня мелатонина при увеличении величины ПГЕ2 сопряжено с торможением сократительной активности миометрия, что влияет на характер течения родов [20]. В ряде исследований обнаружено, что, помимо циркадианных ритмов, на женский организм большое влияние оказывают годовые и сезонные ритмы [15,25,3,26].

В последние годы появилось много работ, посвященных влиянию пола плода на характер течения гестационных процессов. Мужской пол плода признан Международной федерацией гинекологов и акушеров (FIGO) (2012) фактором риска по формированию угрожающих преждевременных родов [27,28]. Имеются данные о том, что во время и после военных действий у жительниц территорий, где они проходили, увеличивалось число плодов и новорожденных мужского пола [16,29]. В контексте вопросов, связанных с половым диморфизмом, большое значение имеет эффект Триверса-Вилларда, показывающий как социальный и экономический статус женщин влияет на соотношение пола вынашиваемых детей: у женщин с более высоким уровнем образования выше соотношение полов в пользу мальчиков, а у одиноких женщин, имеющих очень низкий уровень доходов, чаще рождаются девочки [19].

Учитывая вышесказанное, представляется актуальным изучение особенностей обмена мелатонина, а также гормонального статуса женщин при гестации в зависимости от пола плода и сезонных биоритмов.

Цель исследования — выявление сезонных особенностей мелатонинового обмена и гормонального статуса у беременных в зависимости от пола плода.

Материалы и методы

В течение календарного 2016 года были обследованы 1284 женщины с физиологическим течением гестации в сроки 37-40 недель, наблюдавшихся в Ростовском НИИ акушерства и педиатрии по программе «Акушерский мониторинг». Ретроспективно на основании результа-

тов гормональных и ультразвуковых исследований по протоколам историй наблюдений за беременными было отобрано 286 пациенток с плодами женского пола (первая группа) и 254 беременные с плодами мужского пола (вторая группа). Рандомизация выборки осуществлялась при помощи метода «Монета».

Исследование велось в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации и Директивами Европейского сообщества (8/609ЕС).

Критериями включения были первобеременные 20-35 лет с одноплодной беременностью. Исключались пациентки повторнобеременные и повторнородящие, с многоплодием, декомпенсированной соматической заболеваемостью, эндокринной патологией, а также с врожденными пороками развития и хромосомными аномалиями у плода и после программ ВРТ (вспомогательных репродуктивных технологий).

В рамках задач исследования пол плода определяли с помощью ультразвукового сканирования («Voluson E8 Expert» (Австрия)). Оценка гормонального статуса включала в себя определение уровня кортизола, АКТГ, прогестерона, тестостерона, эстрадиола, в венозной крови и 6-сульфат-окси-мелатонина в моче беременных (утренняя порция). Для количественного определения уровня гормонов в крови использовали метод иммуноферментного анализа и различные тест-системы: «Стероид ИФА-кортизол-01» (Россия) для определения уровня кортизола; «АСТН ELISA» (США) для определения уровня АКТГ; «СтероидИФА-17-ОН-прогестерон» (Россия) для определения уровня прогестерона; «ДРГ ИНСТРУМЕНТС, Г.М.Б.Х.» (Германия) для определения уровня тестостерона; «uE3 kit», (Финляндия) для исследования продукции эстрадиола. Определение мелатонина в моче у женщин осуществлялась методом иммуноферментного анализа (тест-система ELISA, Германия) с помощью оценки уровня его основного метаболита 6-сульфатоксимелатонина, при использовании компьютерной программы «Viktor-Wallak», Финляндия. Забор мочи и крови для исследований осуществлялся до проведения курса витаминотерапии.

Статистический анализ результатов проведен параметрическими методами. Полученные данные представлены как относительные величины (%), а также как $M \pm m$. Для оценки разницы арифметических средних был использован *t*-критерий Стьюдента. Оценку разницы между параметрами проводили с помощью *F*-критерия Фишера. Для проверки нормальности распределения в выборках применяли тест Шапиро-Уилка. Для множественных сравнений вводили поправку Бонферони. Проверка нулевых гипотез проведена с использованием критериев *t*, *F* и χ^2 , на уровне значимости $p < 0,05$. Статистическую обработку результатов проводили с применением пакетов прикладных программ Statistica 6.0 for Windows.

Результаты

В процессе анализа полученных данных было установлено, что у всех беременных, независимо от пола плода, наиболее низкий уровень мелатонина определялся в, так называемые, светонасыщенные периоды года — в летние и весенние месяцы (табл. 1). Наиболее высокие

уровни мелатонина наблюдались у всех пациенток преимущественно зимой. При этом значимых различий по уровню мелатонина между выделенными группами внутри сезона не было.

Изменение уровня освещенности в динамике различных сезонов года и следующее за ним изменение продукции мелатонина в значительной степени влияют на функциональное состояние репродуктивной системы и секрецию половых гормонов. В процессе анализа показателей эстрадиола и прогестерона было обнаружено, что у женщин первой группы отмечались значимо более высокие их показатели, чем у беременных второй группы, независимо от времени года. У беременных с плодами женского пола наиболее высокие значения этих показателей регистрировались преимущественно в летний период. У пациенток второй группы значимых различий показателей эстрадиола в различные сезоны не отмечалось. Полученные данные также отражают максимальные значения прогестерона для женщин первой группы в весенние и летние месяцы года, а наиболее низкий его уровень в осенний период при укорочении светового дня.

Величина тестостерона оказалась значимо выше у женщин второй группы во все сезоны. Самые высокие значения определялись весной (на фоне увеличения светового периода суток). У женщин первой группы различий по уровню этого гормона по сезонам не обнаружено.

В исследовании показано, что у беременных первой группы величина кортизола и АКТГ во все сезоны была значимо ниже, чем у пациенток второй группы. При анализе уровня этих гормонов также обнаружено, что наиболее высокие значения отмечались у женщин первой группы зимой, а у второй группы — в осенний и зимний периоды, в то время как наиболее низкие значения у пациенток обеих групп регистрировались летом.

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что пол плода является значимым фактором, влияющим на сезонную изменчивость продукции мелатонина, половых и стресс-гормонов у беременных за счет формирования специфики системного сигналинга между материнским и плодовым организмом. Увеличение уровня мелатонина, преимущественно в осеннее и зимнее светоненасыщенное время года, свидетельствует о повышении функции шишковидной железы в условиях сезонной световой депривации. В весеннее светонасыщенное время года наблюдается активация подсистем, опосредующих половую функцию и повышение продукции половых гормонов. В зимнее время регистрируется повышение уровня АКТГ и кортизола, обусловленное более выраженной активностью стресс-либерирующих подсистем. Во всех случаях сезонной изменчивости гормонального статуса у беременных прослеживается ведущая роль светового и температурного факторов, характерных для различных сезонов года, в регуляции активности гормональной системы.

Разнообразие сезонной представленности продукции гормонов у матерей, вынашивающих плодов противоположного пола, свидетельствует о существовании отличий функциональных процессов в системе «мать-плацента».

Таблица / Table 1

Уровень гормонов у беременных клинических групп в зависимости от сезонов года
The level of hormones in pregnant women of clinical groups depending on the seasons of the year

Показатели <i>Indicators</i>	Весна <i>Spring</i>		Лето <i>Summer</i>	
	Беременные с плодами женского пола <i>Pregnant women with female fetuses</i>	Беременные с плодами мужского пола <i>Pregnant with male fetuses</i>	Беременные с плодами женского пола <i>Pregnant women with female fetuses</i>	Беременные с плодами мужского пола <i>Pregnant with male fetuses</i>
Мелатонин нг/мл <i>Melatoninng / ml</i>	178,2±16,1*	161,6±12,9*	168,2±11,3*	152,5±10,5*
Кортизол нмоль/мл <i>Cortisol nmol / ml</i>	958,3±27,6*/**	1220,6±23,5*/**	571,7±29,9*/**	813,1±24,3*/**
АКТГ пг/мл <i>ACTH pg / ml</i>	20,3±1,2*/**	29,7±1,9*/**	9,3±1,2*/**	19,6±1,3*/**
Прогестерон нмоль/л <i>Progesterone nmol / l</i>	821,7±11,7*/**	539,2±12,9*/**	749,5±8,2*/**	563,2±12,1*/**
Эстрадиол пмоль/л <i>Estradiol pmol / l</i>	57,2±4,5*	49,3±2,3*	67,1±2,2*	50,0±2,1*
Тестостерон нмоль/л <i>Testosterone nmol / l</i>	2,95±0,8*	7,08±0, 4*/**	2,82±1,4*	4,85±1,3*
	Осень <i>Autumn</i>		Зима <i>Winter</i>	
Мелатонин нг/мл <i>Melatoninng / ml</i>	229,4 ±10,8*	187,1±10,1*	238,5 ±9,4*/**	198,2±12,1/**
Кортизол нмоль/мл <i>Cortisol nmol / ml</i>	929,9±25,3*/**	1304,2±1,9*/**	1429,1±21,4*/**	1296,4±23,5*/**
АКТГ пг/мл <i>ACTG pg / ml</i>	27,3±1,5*/**	36,8±1,9*/**	36,4±2,1*/**	38,1±1,4*/**
Прогестерон нмоль/л <i>Progesterone nmol / l</i>	454,2±14,7*/**	294,8±9,6*/**	507,6±18,1*/**	422,1±16,4*/**
Эстрадиол пмоль/л <i>Estradiol pmol / l</i>	52,1±3,2*	50,2±2,5*	54,5±3,8*/**	52,0±1,9*
Тестостерон нмоль/л <i>Testosterone nmol / l</i>	2,41±1,2*	4,03±1,7*	2,41±1,1*	4,03±1,5*

Примечание. (p<0,05) * — статистическая значимость различий одноименных показателей у пациенток различных групп; ** — статистическая значимость различий одноименных показателей внутри группы в зависимости от сезона года.

Note. (p < 0.05) * — the statistical significance of the differences in the same indicators in patients of different groups; ** — statistical significance of the differences of the same indices within the group depending on the season of the year.

плод **мужского пола**» и «мать-плацента-плод **женского пола**», обусловленных спецификой сезонных биоритмов гормональной и нервной регуляции, ответственных за передачу информации от матери плоду и, наоборот, в случае мужского или женского пола плода не исключается возможность «обучающего» влияния сезонной периодичности гормональной функции в материнском организме на организм плода, что может определять сезонную специфику физиологических процессов у детей на послеродовом этапе онтогенеза.

Выводы

1. Абсолютные уровни 6-сульфат-окси-мелатонина в моче у всех женщин в 37-40 недель гестации оказались наиболее низкими в светонасыщенные летние и весенние месяцы, тогда как в зимний период года его показатели были максимальны. В зависимости от пола плода продукция мелатонина была статистически значимо выше у беременных с плодами женского пола в осенний и зимний периоды года.
2. Независимо от времени года, у беременных с плодами женского пола абсолютные уровни эстрадиола и прогестерона оказались выше, чем в случае мужского пола плода. В зависимости от сезонов года наиболее высокие его значения в случае женского пола плода отмечались в светонасыщенный период — весной.
3. Продукция тестостерона значимо выше у беременных с плодами мужского пола. В зависимости от сезонов

года его уровень повышается в этой же группе преимущественно в весеннее время года.

4. Согласно данным гормонального обследования, стресс-устойчивость беременных женщин, оказалась выше у всех в летние месяцы. В зависимости от фактора «пол плода» гормоны стрессового ряда летом имели

наиболее высокие значения у беременных с плодами мужского пола.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Романов Ю.А. Биологические ритмы. В кн. *Проблемы космической биоритмологии*. – М.: Наука; 1980.
2. Арушанян Э.Б. *Современные аспекты хронофизиологии и хронофармакологии*. – Ставрополь: СтГМА; 2004.
3. Агаджанян Н.А., Петров В.И., Радыш И.В., Крайшук С.И. *Хронофизиология, хронофармакология и хронотерапия: Монография*. Волгоград: Издательство ВолГМУ; 2005.
4. Голиков А.П., Голиков П.П. *Сезонные биоритмы в физиологии и патологии*. – М.: Медицина, 1973.
5. Комаров Ф.И., Захаров Л.В., Лисовский В.А. *Суточный ритм физиологических функций у здорового и больного человека*. – Л.: Медицина, 1966.
6. Заславская Р.М., Васькова Л.Б., Болсуновская Ю.Р. Хронофармакология и хрономедицина как новый методологический подход к оптимизации лечения. // *Пространство и Время*. – 2012. – № 1 (7). – С. 195-198.
7. Хетагурова Л.Г., Рапопорт С.И., Ботоева Н.К. Этапы становления хронобиологии и хрономедицины в России (исторический очерк). // *Пространство и Время*. – 2013. – № 2 (12). – С. 229-237.
8. Боташева Т.Л., Рогова Н.А., Черноситов А.В., Каушанская Л.В., Шубитидзе М.Г. Сезонные биоритмы функциональной системы «мать-плацента-плод» в зависимости от её стереофункциональной организации при физиологической и осложнённой беременности. // *Таврический медико-биологический вестник*. – 2013. – Т. 16. – № 2-1 (62). – С. 32-35.
9. Ковальзон В.М., Дорохов В.Б. Цикл бодрствование – сон и биоритмы человека при различных режимах чередования светлого и темного периода суток. // *Здоровье и образование в XXI в.* – 2013. – Т. 15. – № 1-4. – С. 151-162.
10. Стрижаков А.Н., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Мартынова Н.В., Жернакова Е.В., и др. Перинатальная хрономедицина: особенности биоритмостазы плода и восстановления диалекта «мать-новорожденный» при физиологической и осложненной беременности. // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2017. – Т. 16. – № 1. – С. 25-32. doi: 10.20953/1726-1678-2017-1-25-32
11. Рогова Н.А., Боташева Т.Л., Фролов А.А., Капустин Е.А., Черноситов А.В., Палиева Н.В. Адаптационный статус беременных в предродовом периоде в зависимости от стереоизомерии маточно-плацентарного комплекса и суточного фотопериодизма в различные сезоны года. // *Современные проблемы науки и образования*. – 2013. – № 5. – С. 286.
12. Арушанян Э.Б., Батурин В.А., Ованесов К.Б. *Основы хрономедицины и хронофармакологии*. – Ставрополь; 2016.
13. Романов Ю.А. *Проблемы хронобиологии*. – М.: Знание; 1989.
14. Ашофф Ю. *Биологические ритмы. В двух томах*. – М.: Мир; 1984.
15. Радыш И.В. Циркадианная ритмичность у женщин. В кн.: *Здоровье населения и физическое воспитание*. – Чебоксары, 1994.
16. Геодакян С.В. *Два пола. Зачем и почему? Эволюционная теория пола*. – Москва; 2011.

REFERENCES

1. Romanov YuA. Biological rhythms. In: *Problems of space biorhythmology*. Moscow: Nauka; 1980. (in Russ.)
2. Arushanjan JeB. *Modern aspects of chronophysiology and chronopharmacology*. Stavropol: StGMA; 2004. (in Russ.)
3. Agadzhanjan NA, Petrov VI, Radysh IV, Krajushkin SI. *Chronophysiology, chronopharmacology and chronotherapy: Monography*. Volgograd: Izdatel'stvo VolGMU; 2005. (in Russ.)
4. Golikov AP, Golikov PP. *Season biorhythms in physiology and pathology*. Moscow: Medicine; 1973. (in Russ.)
5. Komarov FI, Zaharov LV, Lisovskij VA. *Circadian rhythm of physiological functions in a healthy and sick person*. Leningrad: Medicine; 1966. (in Russ.)
6. Zaslavskaja RM, Vas'kova LB, Bolsunovskaja JuR. Chronopharmacology and chronomedicine as a new methodological approach to treatment optimization. *Prostranstvo i Vremja*. 2012;1(7):195-198. (in Russ.)
7. Hetagurova LG, Rapoport SI, Botoeva NK. Stages of the formation of chronobiology and chronomedicine in Russia (historical essay). *Prostranstvo i Vremja*. 2013;2(12):229-237. (in Russ.)
8. Botasheva TL, Rogova NA, Chernositov AV, Kaushanskaja LV, Shubitidze MG. Season biorhythms of functional system mother-placenta-fetus in dependence on its stereofunctional organization in physiological and complicated pregnancy. *Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2013;16(2-1)(62):32-35. (in Russ.)
9. Kovalzon VM, Dorokhov VB. The sleep-wake cycle and human biorhythms under various modes of alternation of light and dark periods of the day. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI v*. 2013;15(1-4):151-162. (in Russ.)
10. Strizhakov AN, Tezikov JuV, Lipatov IS, Martynova NV, Zhernakova EV, et al. Perinatal chronomedicine: specificities of fetal biorhythm stasis and restoration of the mother-child dyad in physiological and complicated pregnancy. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2017;16(1):25-32. (in Russ.) DOI: 10.20953/1726-1678-2017-1-25-32
11. Rogova NA, Botasheva TL, Frolov AA, Kapustin EA, Chernositov AV, Palieva NV. Adaptational status of pregnant women in prenatal period in dependence on stereoisomery of utero-placental complex and daily photoperiodism in different seasons of the year. *Modern problems of science and education*. 2013;5:286. (in Russ.)
12. Arushanjan JeB, Baturin VA, Ovanesov KB. *Fundamentals of chronomedicine and chronopharmacology*. – Stavropol; 2016. (in Russ.)
13. Romanov JuA. *Chronobiology problems*. Moscow: Znanie; 1989. (in Russ.)
14. Ashoff Ju. *Biological rhythms. In two volumes*. Moscow: Mir; 1984. (in Russ.)
15. Radysh IV. Circadian rhythm in women. In: *Health of the population and physical education*. Cheboksary; 1994. (in Russ.)
16. Geodakjan SV. Two sexes. Why and what for? *Evolutionary theory of sex*. Moscow; 2011. (in Russ.)
17. Geodakyan VA. Evolutionary logic of sex differentiation and longevity. *Priroda*. 1983;1:70-80. (in Russ.)

17. Геодакян В.А. Эволюционная логика дифференциации полов и долголетие. // *Природа*. – 1983. – № 1. – С. 70-80.
18. Рапопорт С.И. Хрономедицина, циркадианные ритмы. Кому это нужно? // *Клиническая медицина*. – 2012. – Т. 90. – № 8. – С. 73-75.
19. Zhang WX, Chen SY, Liu C. Regulation of reproduction by the circadian rhythms. // *Acta Physiol Sinica*. – 2016. – V. 68(6). – P. 799-808.
20. Анисимов В.Н. Эпифиз, биоритмы и старение организма // *Успехи физиологических наук*. – 2008. – Т. 39. – № 4. – С. 40-65.
21. Губин Д.Г. Молекулярные механизмы циркадианных ритмов и принципы развития десинхроноза. // *Успехи физиологических наук*. – 2013. – Т. 44. – № 4. – С. 65-87.
22. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. *Гинекологическая эндокринология. Руководство*. – М.: МЕД-пресс-информ; 2015.
23. *Хронобиология и хрономедицина: Руководство*. Под ред. С.И. Рапопорта, В.А. Фролова, Л.Г. Хетагуровой. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2012.
24. Боташева Т.Л., Линде В.А., Саргсян О.Д., Ермолова Н.В., Гимбут В.С., и др. Течение беременности и исходы родов в зависимости от особенностей системы ангиогенных факторов и цитокинов у женщин с альтернативным полом плода. // *Современные проблемы науки и образования*. – 2014. – № 6. – С. 1057.
25. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. *Хронобиология и хрономедицина*. – М.: Триада-Х; 2000.
26. Волобуев А.Н., Пятин В.Ф., Романчук Н.П. Циркадианная биофизика и хрономедицина. // *Здоровье и образование в XXI веке*. – 2016. – Т. 18. – № 5. – С. 97-100.
27. Di Renzo GC, Roura LC, Facchinetti F, Helmer H, Hubinont C, Jacobsson B. et al. Preterm Labor and Birth Management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine // *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. – 2017. – V. 30(17). – P. 2011-2030. doi: 10.1080/14767058.2017.1323860
28. Hesketh T, Xing ZW. Abnormal sex ratios in human populations: Causes and consequences. // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2006. – V. 103(36). – P. 13271-13275. doi: 10.1073/pnas.0602203103.
29. Chacon-Puignau GC, Jaffe K. Sex ratio at birth deviations in modern Venezuela: the Trivers-Willard effect. // *Soc Biol*. – 1996. – V. 43. – P. 257-270.
30. Rapoport SI. Chronomedicine, circadian rhythms. Who needs it? *Klinicheskaja medicina*. 2012;90(8):73-75. (in Russ.)
31. Zhang WX, Chen SY, Liu C. Regulation of reproduction by the circadian rhythms. *Acta Physiol Sinica*. 2016;68(6):799-808.
32. Anisimov VN. Epiphysis, biorhythms and aging of the organism. *Uspehi fiziologicheskikh nauk*. 2008;39(4):40-65. (in Russ.)
33. Gubin DG. Molecular Basis of Circadian Rhythms and Principles of Circadian Disruption. *Uspehi fiziologicheskikh nauk*. 2013;44(4):65-87. (in Russ.)
34. Serov VN, Prilepskaja VN, Ovsjannikova TV. *Gynecological endocrinology. Guideline*. Moscow: MEDpress-inform; 2015. (in Russ.)
35. Rapoport SI, Frolova VA, Hetagurovoj LG, eds. *Chronobiology and Chronomedicine: Guideline*. Moscow: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2012. (in Russ.)
36. Botasheva TL, Linde VA, Sargsjan OD, Ermolova NV, Gimbut VS, et al. Angiogenic factors and cytokines levels in maternal blood may predict birth outcomes and its connection to the fetal gender. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014;6:1057. (in Russ.)
37. Komarov FI, Rapoport SI. *Chronobiology and chronomedicine*. Moscow: Triada-H; 2000. (in Russ.)
38. Volobuev AN, Pjatin VF, Romanchuk NP. Circadian biophysics and chronomedicine. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2016;18(5):97-100. (in Russ.)
39. Di Renzo GC, Roura LC, Facchinetti F, Helmer H, Hubinont C, Jacobsson B. et al. Preterm Labor and Birth Management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2017;30(17):2011-2030. doi: 10.1080/14767058.2017.1323860
40. Hesketh T, Xing ZW. Abnormal sex ratios in human populations: Causes and consequences. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(36):13271-13275. Doi: 10.1073/pnas.0602203103.
41. Chacon-Puignau GC, Jaffe K. Sex ratio at birth deviations in modern Venezuela: the Trivers-Willard effect. *Soc Biol*. 1996;43:257-270.

Информация об авторах

Боташева Татьяна Леонидовна, д.м.н., проф., главный научный сотрудник отдела медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-5136-1752. Y-E-mail: t_botasheva@mail.ru.

Хлопонина Анна Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-2056-5231. E-mail: annakhloponina@yandex.ru.

Васильева Валентина Валерьевна, д.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-5948-6605. E-mail: v.vasiljeva@rniia.ru.

Information about the authors

Tatyana L. Botasheva, MD, PhD, Professor, Chief Researcher, Department of Biomedical Problems in Obstetrics, Gynecology and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-5136-1752. Y-E-mail: t_botasheva@mail.ru.

Anna V. Khloponina, PhD, Senior Research Fellow at the Obstetric-Gynecological Department, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-2056-5231. E-mail: annakhloponina@yandex.ru.

Valentina V. Vasil'eva, Doctor of Biology, Associate Professor, Leading Researcher, Department of Biomedical Problems in Obstetrics, Gynecology and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-5948-6605. E-mail: v.vasiljeva@rniia.ru.

Oleg P. Zavadnov, PhD in Biology, Researcher, Department of Biomedical Problems in Obstetrics, Gynecology and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don,

Заводнов Олег Павлович, к.б.н., научный сотрудник отдела медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-9555-2267. E-mail: ozz2007@mail.ru.

Каушанская Людмила Владимировна, д.м.н., доцент, главный научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-5065-0066. E-mail: kaushan60@mail.ru.

Железнякова Елена Васильевна, к.м.н., научный сотрудник отдела медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-4496-6387. E-mail: elena.Gel.1961@yandex.ru

Russia. ORCID: 0000-0002-9555-2267. E-mail: ozz2007@mail.ru.

Lyudmila V. Kaushanskaya, MD, PhD, associate professor, chief research officer of the obstetrics and gynecology department, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-5065-0066. E-mail: kaushan60@mail.ru.

Elena V. Zheleznyakova, PhD, Research Associate, Department of Biomedical Problems in Obstetrics, Gynecology and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-4496-6387. E-mail: elena.Gel.1961@yandex.ru.

Получено / Received: 08.05.2018

Принято к печати / Accepted: 04.07.2018

© Коллектив авторов, 2018

УДК 616.61-089: 616-006

DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-77-83

Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек после органосохраняющего хирургического лечения локализованного рака почки

С.Н. Димитриади, Е.М. Франциянц, Н.Д. Ушакова, Д.А. Розенко, А.В. Величко

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: оценка перспектив использования биомаркеров для проведения экспресс-диагностики развития острого повреждения почек (ОПП) после резекции почки в условиях тепловой ишемии почки (ТИП) по поводу клинически локализованного рака почки. **Материал и методы:** изучены данные 100 больных локализованным раком почки T1N0M0 в возрасте $56,5 \pm 8,7$ года, перенесших резекцию почки в условиях тепловой ишемии. В крови больных при помощи метода ИФА с использованием стандартных тест-систем измеряли концентрацию «ранних маркеров ОПП»: цистатин С (BioVendor, Чехия), NGAL (BCMDiagnostics, США), L-FABP (Hycult Biotechnology, Нидерланды), а также фиксировали продолжительность ТИП и оценивали скорость диуреза. Измерения были выполнены за сутки и через 16 часов после оперативного вмешательства. У всех больных диагностировали и классифицировали наличие или отсутствие ОПП в раннем послеоперационном периоде согласно общепринятой классификации KDIGO. Полученные результаты обрабатывались при помощи пакета Microsoft Excel, статистическая достоверность результатов определялась на основе использования непараметрического критерия Вилкоксона. Одновременно производился экспертный анализ клинических данных и результатов лабораторных исследований. **Результаты:** был разработан способ ранней диагностики ОПП у больных, перенесших резекцию почки в условиях ТИП, основанный на последовательном определении концентраций ранних биохимических маркеров ОПП, продолжительности ТИП и скорости диуреза. **Выводы:** применение разработанного способа позволяет диагностировать развитие ОПП у больных, подвергнутых резекции почки в условиях ТИП уже через 16 часов после оперативного вмешательства (до начала возрастания уровня креатинина).

Ключевые слова: локализованный рак почки, тепловая ишемия, острое повреждение почек, маркеры острого повреждения почек.

Для цитирования: Димитриади С.Н., Франциянц Е.М., Ушакова Н.Д., Розенко Д.А., Величко А.В. Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек после органосохраняющего хирургического лечения локализованного рака почки. *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(3):77-83. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-77-83

Контакты: Димитриади Сергей Николаевич, dimitriadi@yandex.ru.

Biomarkers in diagnostics of acute kidney injury after the organ-preserving surgery of localized renal cancer

S.N. Dimitriadi, E.M. Frantsiyants, N.D. Ushakova, D.A. Rozenko, A.V. Velichko

Rostov Research Institute of Oncological, Rostov-na-Donu, Russia

Objective: to assess perspectives using biomarkers for early detection of developing acute kidney injury (AKI) among patients during partial nephrectomy under the warm ischemia of the kidney. **Materials and methods:** data of 100 patients was assessed with a localized renal cancer T1N0M0 aged $56,5 \pm 8,7$ years. All the patients underwent partial nephrectomy under warm ischemia of the kidney. The concentration of the following “early markers of AKI” was tested in blood of the patients using the ELISA technique and standard test-systems: cystatin C (BioVendor, Czech Republic), NGAL (BCMDiagnostics, USA), L-FABP (Hycult Biotechnology, Netherlands). The duration of warm ischemia was also fixed and the rate of diuresis was valued either. The test was carried out 24 hours prior to and 16 hours after the surgical interference. All the patients were diagnosed and classified by the presence or absence of AKI during the early postoperative period according to the generally accepted classification KDIGO. The obtained results were processed with the help of Microsoft Excel software, the statistical reliability of the results was defined on the basis of the use of Wilcoxon non-parametric test. Simultaneously the expert analysis of the clinical data and results of the laboratory research was carried out. **Results:** the method of the early diagnostics of AKI among patients who underwent partial nephrectomy under the warm ischemia of the kidney was developed. The method is based on the successive identification of the concentration of the early biochemical markers of AKI, the duration of warm ischemia and the rate of diuresis. **Conclusions:** the use of the developed method allows diagnosing the development of AKI among patients undergoing partial nephrectomy under the warm ischemia already in 16 hours after the surgical interference (before the rise in the creatinine level).

Keywords: localized renal cancer, warm ischemia of the kidney, acute kidney injury, markers of acute kidney injury.

For citation: Dimitriadi S.N., Frantsiyants E.M., Ushakova N.D., Rozenko D.A., Velichko A.V. Biomarkers in diagnostics of acute kidney injury after the organ-preserving surgery of localized renal cancer. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(3):77-83. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-77-83

Corresponding author: Sergey N. Dimitriadi, dimitriadi@yandex.ru.

Введение

В настоящее время стандартом лечения локализованного почечно-клеточного рака (ПКР) является органосохраняющий хирургический метод, а именно резекция почки, позволяющая, в отличие от нефрэктомии, сохранить функционально здоровую паренхиму оперируемого органа. Это снижает риск развития почечной недостаточности в послеоперационном периоде. При проведении резекции очень часто используется тепловая ишемия почки (ТИП), формируемая путем временного пережатия почечных сосудов. Активное использование ТИП обусловлено возможностью идеальной визуализации хирургического слоя во время проведения резекции опухоли, минимизации кровопотери, улучшения доступа к полостной системе почки на фоне снижения ее тургора, а также снижения риска развития кровотечений в послеоперационном периоде за счет усиления дополнительного гемостатического эффекта швов, наложенных на паренхиму почки в условиях ТИП после реперфузии (на фоне восстановления тургора почки). В то же время прекращение почечного кровотока и последующая реперфузия почки может привести к формированию острого ишемического тубулярного некроза, повреждению клеток канальцев нефрона и, как следствие, к развитию острого повреждения почек (ОПП), вероятность формирования которого пропорциональна продолжительности ТИП [1,2].

Согласно современным представлениям, ОПП представляет собой потенциально обратимое повреждение почечной паренхимы разной этиологии и патогенеза, для которого свойственно быстрое (в течение нескольких часов или дней) и резкое (в несколько раз) падение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [3]. ОПП провоцирует ряд расстройств гомеостаза и приводит к развитию азотемии, ацидоза и других нарушений водно-электролитного баланса; в конечном итоге это влечет за собой возрастание риска развития осложнений, повышение частоты повторных госпитализаций и уровня внутригоспитальной летальности, достигающей 28-90 %¹. У больных, перенесших операцию по поводу локализованного рака почки, в послеоперационном периоде осложнения в виде развития ОПП возникают в 30 % случаев.

Согласно современным представлениям, ОПП проявляется возрастанием креатинина сыворотки крови на $\geq 0,3$ мг/дл (26,5 мкмоль/л) в течение 48 ч. или же может иметь место увеличение содержания креатинина в сыворотке крови в $\geq 1,5$ раза от исходных значений в течение

последующих 7 дней. В ряде случаев фиксируется снижение диуреза до $< 0,5$ мл/кг/ч в течение 6 ч. [4].

Возрастание концентрации креатинина сыворотки крови обычно регистрируется лишь спустя 48-72 часа от момента развития ОПП. Это может быть связано со значительным функциональным резервом почек, препятствующим увеличению концентрации креатинина сыворотки до момента «выключения» из функционирования 60 % почечной паренхимы. Концентрация креатинина сыворотки крови зависит от множества факторов, не связанных с мочевыделительной системой. В связи с этим для осуществления диагностики ОПП на ранних стадиях развития этого процесса целесообразно использовать более чувствительные маркеры, чем концентрация креатинина сыворотки крови и скорость клубочковой фильтрации, величина которой также напрямую зависит от уровня креатинина [5].

В этом плане существенный интерес представляет изучение потенциальной диагностической роли биомаркеров, связанных с острым повреждением почечной паренхимы, клеточной пролиферацией и дифференцировкой, апоптозом, с нарушениями иммунного ответа и продукции цитокинов и хемокинов, а не с фильтрационной функцией почек [6]. Согласно литературным источникам, такими биомаркерами могут служить цистатин С, ИЛ-18, KIM-1, L-FABP и NGAL [7].

Цель исследования — оценка перспектив использования биомаркеров для проведения экспресс-диагностики ОПП после резекции почки в условиях ТИП по поводу клинически локализованного рака почки.

Материалы и методы

Ретроспективно изучены клинические данные 100 больных, находившихся на лечении в ФГБУ Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте Минздрава России в период с 2015 по 2017 гг. с гистологически подтвержденным локализованным почечно-клеточным раком T1N0M0 в возрасте $58,7 \pm 8,1$ лет, подвергнутых резекции почки в условиях ТИП, продолжительность которой составила 15-21 минуту. Перед операцией всем больным было проведено стандартное обследование, предусмотренное для пациентов с объемным образованием почки: УЗИ, КТ или МРТ. Собранные данные включали: возраст, пол, демографические сведения, анамнез заболевания и описание сопутствующей патологии.

¹Научное общество нефрологов России: «Клинические рекомендации по диагностике и лечению острого почечного повреждения», Москва, 2014.

Scientific Society of Nephrologists of Russia: "Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of acute kidney injury", Moscow, 2014.

Критерии включения в исследование — возраст пациента старше 18 лет; проведение резекции почки по поводу ПКР (открытой или лапароскопической) в условиях ТИП длительностью 15-21 минуту; нормальные исходные значения концентрации креатинина сыворотки крови. Критерии исключения — возраст моложе 18 лет; длительность ТИП более 21 минуты или менее 15 минут; исходно повышенная концентрация креатинина сыворотки крови.

При помощи метода ИФА с использованием стандартных тест-систем измеряли концентрацию «ранних маркеров ОПП» в сыворотке крови и в моче: цистатин С (BioVendor, Чехия), KIM-1 (BCMDiagnostics, США), NGAL (BCMDiagnostics, США), L-FABP (Hycult Biotechnology, Нидерланды), ИЛ-18 (BenderMedSystems, США), а также фиксировали продолжительность ТИП и оценивали скорость диуреза. Измерения были выполнены за сутки и через 16 часов после оперативного вмешательства. У всех больных диагностировали и классифицировали наличие или отсутствие ОПП в раннем послеоперационном периоде согласно общепринятой классификации KDIGO.

Полученные результаты обрабатывались при помощи пакета Microsoft Excel, статистическая достоверность

результатов определялась на основе использования непараметрического критерия Вилкоксона. Одновременно производился экспертный анализ клинических данных и результатов лабораторных исследований.

Результаты

Анализ полученных результатов продемонстрировал следующее:

1. У принявших участие в исследовании пациентов имеет место достаточно вариабельный уровень исходных концентраций изученных маркеров в сыворотке крови и в моче.

2. Исходные концентрации цистатина С в сыворотке крови больных, у которых впоследствии развилось ОПП, обычно превышают уровень 1000 нг/мл; у пациентов, избежавших развития ОПП, исходный уровень цистатина С в сыворотке крови ниже 1000 нг/мл.

3. Динамика концентраций маркеров в сыворотке крови пациентов, подвергнутых резекции почки, также в существенной степени вариабельна, наиболее хаотично изменяются концентрации биомаркеров ИЛ-18 и KIM-1.

4. Стереотипы параллельных изменений концентраций биомаркеров цистатина С, NGAL и L-FABP в сыво-

Таблица / Table 1.

Концентрации биомаркеров в сыворотке крови больных, у которых не развилось ОПП *Serum concentration of biomarkers in patients without AKI*

	Цист С, нг/мл <i>Cystatin C, ng/ml</i>	KIM-1, нг/мл <i>KIM-1, ng/ml</i>	NGAL, нг/мл <i>NGAL, ng/ml</i>	ИЛ-18, пг/мл <i>IL-18, pg/ml</i>	L-FABP, пг/мл <i>L-FABP, pg/ml</i>
До операции <i>Before the surgery</i>					
Средние значения концентраций <i>Mean concentration level</i>	971,34±272,14	0,18±0,10	3,41±1,55	51,35±56,85	462,01±188,45
Через 16 часов после операции <i>16 hours after the surgery</i>					
Средние значения концентраций <i>Mean concentration level</i>	1171,46±392,63	0,18±0,08	3,41±1,46	49,45±42,19	559,10±250,41

Таблица / Table 2.

Концентрации биомаркеров в сыворотке крови больных, у которых развилось ОПП *Serum concentration of biomarkers in patients with AKI*

	Цист С, нг/мл <i>Cystatin C, ng/ml</i>	KIM-1, нг/мл <i>KIM-1, ng/ml</i>	NGAL, нг/мл <i>NGAL, ng/ml</i>	ИЛ-18, пг/мл <i>IL-18, pg/ml</i>	L-FABP, пг/мл <i>L-FABP, pg/ml</i>
До операции <i>Before the surgery</i>					
Средние значения концентраций <i>Mean concentration level</i>	1288,75±57,22	0,14±0,10	3,03±0,74	82,15±118,28	1143,35±1490,37
Через 16 часов после операции <i>16 hours after the surgery</i>					
Средние значения концентраций <i>Mean concentration level</i>	1393,61±639,73*	0,11±0,08	4,15±1,65*	84,88±88,25	1314,84±484,33*

Таблица / Table 3.

Концентрации биомаркеров в моче больных, у которых не развилось ОПП
Urinary concentration of biomarkers in patients without AKI

	Цист С, нг/мл <i>Cystatin C, ng/ml</i>	KIM-1, нг/мл <i>KIM-1, ng/ml</i>	NGAL, нг/мл <i>NGAL, ng/ml</i>	ИЛ-18, пг/мл <i>IL-18, pg/ml</i>	L-FABP, пг/мл <i>L-FABP, pg/ml</i>
До операции <i>Before the surgery</i>					
Средние значения концентраций <i>Mean concentration level</i>	1704,89±1613,29	1,54±0,93	0,17±0,16	14,34±12,13	518,86±683,46
Через 16 часов после операции <i>16 hours after the surgery</i>					
Средние значения концентраций <i>Mean concentration level</i>	1614,81±1058,08	1,82±1,18	0,59±0,30	27,04±12,78	3500,34±2953,83

Таблица / Table 4

Концентрации биомаркеров в моче больных, у которых развилось ОПП
Urinary concentration of biomarkers in patients with AKI

	Цист С, нг/мл <i>Cystatin C, ng/ml</i>	KIM-1, нг/мл <i>KIM-1, ng/ml</i>	NGAL, нг/мл <i>NGAL, ng/ml</i>	ИЛ-18, пг/мл <i>IL-18, pg/ml</i>	L-FABP, пг/мл <i>L-FABP, pg/ml</i>
До операции <i>Before the surgery</i>					
Средние значения концентраций <i>Mean concentration level</i>	1341,33±591,55	1,20±1,09	0,16±0,21	23,83±22,92	206,60±153,33
Через 16 часов после операции <i>16 hours after the surgery</i>					
Средние значения концентраций <i>Mean concentration level</i>	3786,14±3376,39	2,66±2,15	0,40±0,26	35,22±32,33	8188,45±7315,31

ротке крови у пациентов с ОПП и без этого синдрома, различаются между собой.

5. Оценка изменений концентраций цистатина С, NGAL и L-FABP в сыворотке крови каждого больного дает более достоверную информацию о риске развития ОПП, чем анализ средних величин концентраций биомаркеров.

Динамика средних значений концентраций биомаркеров в сыворотке крови и в моче пациентов представлена в табл. 1-4.

Анализ индивидуальных реакций отдельных пациентов позволил идентифицировать специфику стереотипных реакций концентраций цистатина С, NGAL и L-FABP у пациентов с ОПП и без этого синдрома; у больных с развившимся впоследствии ОПП имело место параллельное возрастание исходных концентраций этих маркеров более чем на 10 %.

На основании результатов экспертного анализа полученных результатов клинических и лабораторных исследований была разработана оригинальная персонифицированная шкала риска для ранней диагностики ОПП и ее графическая интерпретация в виде трехмерной модели.

На первом этапе разработки шкалы все выделенные экспертами факторы (риска развития ОПП) были разделены на три группы (отражающие три основных измере-

ния уровня риска развития ОПП). Каждая группа факторов откладывалась на отдельной оси трехмерной модели:

- а) показатели, измеряемые до начала операции (исходная концентрация цистатина С в сыворотке крови), ось Z;
- б) показатели, измеряемые во время проведения операции (продолжительность ТИП), ось Y;
- в) показатели, измеряемые после операции, ось X:
- скорость диуреза;
- изменение концентраций цистатина С, NGAL и L-FABP.

Если концентрация цистатина С крови до операции составляла более чем 1000 нг/мл, то этому показателю присваивали условное числовое значение в 1 балл (полученное условное числовое значение откладывали по оси Z) (см. табл. 5, рис. 1).

Если продолжительность ТИП составляла от 15 до 21 минуты, то этому показателю присваивалось условное числовое значение в 1 балл (полученное условное числовое значение откладывали по оси Y) (см. табл. 6, рис. 1).

На втором этапе были определены весовые коэффициенты, отражающие относительную значимость каждого откладываемого по оси X показателя (по отношению к остальным формирующим данную ось величинам).

Весовые коэффициенты между формирующими ось X элементами были распределены следующим образом:

- скорость диуреза — 0,4;

Таблица / Table 5

Предоперационный уровень цистатина С (ось Z) в крови пациентов
Serum Cystatin C concentration (axis Z) in patients

Показатель Index	0 баллов (Z = 0) 0 score (Z = 0)	1 балл (Z = 1) 1 score (Z = 1)
Цистатин С крови до операции <i>Serum cystatin C concentration in patient before surgery</i>	< 1000 нг/мл (ng/ml)	> 1000 нг/мл (ng/ml)

Таблица / Table 6

Продолжительность ТИП (ось Y) при резекции почки
Duration of warm ischemia time (WIT) during partial nephrectomy (axis Y)

Показатель Index	0 баллов (Z = 0) 0 score (Z = 0)	1 балл (Z = 1) 1 score (Z = 1)
Продолжительность ТИП <i>Duration of WIT</i>	< 15 мин. < 15 min	15-21 мин. 15-21 min

- концентрация цистатина С — 0,2;
- концентрация NGAL — 0,2;
- концентрация L-FABP — 0,2.

Концентрациям биомаркеров, измеренных через 16 часов после операции, присваиваются соответствующие символы, которые затем используются в формуле расчета уровня риска развития ОПП:

- концентрации цистатина С присваивается символ *b*;
- концентрации NGAL присваивается символ *c*;
- концентрации L-FABP присваивается символ *d*.

При этом при расчете уровня риска развития ОПП используются следующие балльные оценки:

- *b* = 0, если через 16 часов после операции прирост концентрации цистатина С крови составил < 10 %; *b* = 1,

если через 16 часов после операции прирост концентрации цистатина С крови составил ≥ 10 %;

- *c* = 0, если через 16 часов после операции прирост концентрации NGAL крови составил < 10 %; *c* = 1, если через 16 часов после операции прирост концентрации NGAL крови составил ≥ 10 %;

- *d* = 0, если через 16 часов после операции прирост концентрации L-FABP крови составил < 10 %; *d* = 1, если через 16 часов после операции прирост концентрации L-FABP крови составил ≥ 10 %;

Показателю скорости диуреза больного присваивался символ *a*. Если через 16 часов после операции скорость диуреза составляла < 70 мл/час, то этому показателю присваивалось условное числовое значение в 1 балл (*a* = 1).

Таблица / Table 7

Таблица подсчёта скорости диуреза, прироста концентраций маркеров ОПП в крови через 16 часов после операции (ось X)
Table for calculating the rate of diuresis, increase in concentration of markers of AKI in blood serum in 16 hours after the surgery

Показатель Index	Весовой коэффициент Weight coefficient	0 баллов 0 score	1 балл 1 score	Результат (произведение числа баллов на весовой коэффициент) Results (multiplying the number of points by the weighting factor)
Скорость диуреза (а) <i>Rate of diuresis</i>	0,4	≥ 70 мл/час ≥ 70 ml/h	< 70 мл/час < 70 ml/h	
Прирост концентрации цистатина С крови (b) <i>Increase in serum cystatin C concentration in patient</i>	0,2	< 10 %	≥ 10 %	
Прирост концентрации NGAL крови (c) <i>Increase in serum NGAL concentration in patient</i>	0,2	<10 %	≥ 10 %	
Прирост концентрации L-FABP крови (d) <i>Increase in serum L-FABP concentration in patient</i>	0,2	< 10 %	≥ 10 %	
Итого по оси X <i>Total along the axis</i>				

Если через 16 часов после операции скорость диуреза составляла ≥ 70 мл/час, то этому показателю присваивалось условное числовое значение в 0 баллов ($a = 0$) (см. табл. 3, рис. 1).

Сумма символов a , b и c , умноженных на соответствующий весовой коэффициент, составляла условное числовое значение, которое откладывали по оси X (см. табл. 7, рис. 1).

Затем по формуле рассчитывали сумму баллов α ,

$$\alpha = X + Y + Z,$$

где $X = a \cdot 0,4 + b \cdot 0,2 + c \cdot 0,2 + d \cdot 0,2$;
 0,4; 0,2 — весовые коэффициенты.

Если полученная сумма баллов (α) попадала в числовой интервал $2,8 < \alpha \leq 3$, то диагностировали ОПП.

Трехмерная модель шкалы представлена на рис. 1.

Если на представленной модели (рис. 1), все прямые, проведенные из точек, соответствующих полученным числовым значениям, пролегли через заштрихованную зону, то это указывало, что у данного больного развилось ОПП.

На третьем этапе была сформирована трёхмерная персонализированная шкала риска для ранней диагностики ОПП (см. рис. 1).

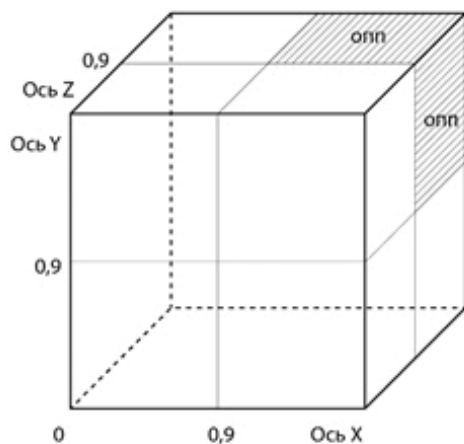


Рисунок 1. Трёхмерная модель шкалы экспресс-диагностики ОПП.

Figure 1. Three-dimensional model of the early diagnostic scale of AKI.

Обсуждение

Полученные результаты указывают на достаточно большие индивидуальные колебания концентраций маркеров ОПП у разных пациентов, что в существенной степени затрудняет как анализ средних значений показателей, так и идентификацию собственно информативных изменений. Включенные в метод факторы, по которым оценивается уровень риска развития ОПП, отражают различные источники формирования данного синдрома. В частности, о наличии у больного скрытых форм почечной недостаточности свидетельствуют высокие исходные концентрации цистатина С; повреждающее воздействие длительной ТИП на фоне хирургической травмы является триггером развития ОПП. Выявленный в данном исследовании синхронный рост концентраций цистатина С, NGAL и L-FABP позволяет идентифицировать эти факторы в качестве индикаторов нарушения функции почечной паренхимы.

Заключение

Результаты проведенных исследований указывают на то, что динамика концентраций биомаркеров цистатина С, L-FABP и NGAL в сыворотке крови коррелирует со снижением функции почек в послеоперационном периоде и в совокупности с такими показателями, как скорость диуреза и продолжительность ТИП, может быть использована в качестве основы способа ранней диагностики ОПП в клинической практике. Применение разработанного способа позволяет диагностировать развитие ОПП у больных, подвергнутых резекции почки в условиях ТИП уже через 16 часов после оперативного вмешательства (до начала возрастания уровня креатинина), что, в свою очередь, позволяет начать мероприятия по своевременному предупреждению и лечению данного осложнения (исключить нефротоксические препараты, начать нефропротективную инфузионную терапию или заместительное лечение).

Финансирование. Исследование было поддержано грантом Президента Российской Федерации для поддержки молодых российских ученых № МП-5060.2018.7 на тему «Новый подход к ранней диагностике острого повреждения почек на основе анализа биомаркеров у больных почечно-клеточным раком после резекции почки в условиях тепловой ишемии».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Porpiglia F, Fiori C, Bertolo R, Morra I, Russo R, et al. Long-term functional evaluation of the treated kidney in a prospective series of patients who underwent laparoscopic partial nephrectomy for small renal tumors. // *European Urology*. – 2012. – Vol. 62(1). – P. 130 – 135. doi: 10.1016/j.eururo.2012.02.001
2. Димитриади С.Н., Кит О.И., Медведев В.Л. Технические особенности выполнения лапароскопической резекции почки при почечно-клеточном раке. // *Онкоурология*. –

REFERENCES

1. Porpiglia F. Long-term functional evaluation of the treated kidney in a prospective series of patients who underwent laparoscopic partial nephrectomy for small renal tumors. *Eur Urol*. 2012;62(1):130-5. doi: 10.1016/j.eururo.2012.02.001.
2. Dimitriad SN, Kit OI, Medvedev VL. Technical characteristics of laparoscopic partial nephrectomy in case of renal cell

2014. – Т.10, №2. – С.16-21. Doi: 10.17650/1726-9776-2014-10-2-16-21
3. Hoste E.A., Clermont G., Kersten A., Venkataraman R., Angus D.C., et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. // Crit Care. – 2006. – Vol. 10. – N. 3. – P. 73. DOI: 10.1186/cc4915
 4. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. - Kidney International Supplements; 2012. doi:10.1038/kisup.2012.1
 5. Якубцевич Р. Э., Спас В. В., Протасевич П. П. Современные подходы к оценке острого повреждения почек (классификация, диагностика) Часть 1. // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2016. – №2. – С. 22–24.
 6. Ермоленко В. М., Николаев А. Ю. Острая почечная недостаточность. - М.: ГОЭТАР-Медиа. – 2010.
 7. Charlton J.R., Portilla D., Okusa M.D. A basic science view of acute kidney injury biomarkers. // Nephrol Dial Transplant. – 2014. – V.29(7). – P.1301-11. doi: 10.1093/ndt/gft510
 - carcinoma. Cancer Urology. 2014;10(2):16-21. (In Russ.) doi: 10.17650/1726-9776-2014-10-2-16-21
 3. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. Crit Care. 2006;10(3):R73. DOI: 10.1186/cc4915
 4. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney International Supplements; 2012. doi:10.1038/kisup.2012.1
 5. Yakubtsevich RE., Spas VV., Protasevich PP. Current approaches to acute renal failure assessment (classification, diagnostics) part 1. Journal of the Grodno State Medical University. 2016;1(2):22–24. (In Russ).
 6. Ermolenko VM., Nikolaev AYU. Acute Kidney Failure. Moscow: GOETAR-Media; 2010. (In Russ).
 7. Charlton JR., Portilla D., Okusa MD. A basic science view of acute kidney injury biomarkers. Nephrol Dial Transplant. 2014;29(7):1301-11. doi: 10.1093/ndt/gft510

Информация об авторах

Димитриади Сергей Николаевич, старший научный сотрудник отделения онкоурологии Ростовского научно-исследовательского онкологического института Минздрава России, д.м.н. E-mail: dimitriadi@yandex.ru.

Франциянц Елена Михайловна, заместитель генерального директора по науке, руководитель лаборатории патогенеза злокачественных опухолей, д.б.н., профессор.

Ушакова Наталья Дмитриевна, врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации Ростовского научно-исследовательского онкологического института Минздрава России, д.м.н., профессор.

Розенко Дмитрий Александрович, заведующий отделением анестезиологии и реанимации Ростовского научно-исследовательского онкологического института Минздрава России, врач-анестезиолог-реаниматолог.

Величко Алексей Вячеславович, врач-аспирант Ростовского научно-исследовательского онкологического института Минздрава России.

Information about the authors

Sergey N. Dimitriadi, MD, Senior researcher of the department of oncurology, Rostov Research Institute of Oncology. E-mail: dimitriadi@yandex.ru.

Elena M. Franciyanz, BD, professor, deputy director general for science, head of the pathogenesis laboratory of malignant tumors, Rostov Research Institute of Oncology.

Natalia D. Ushakova, MD, professor, anesthesiologist, resuscitator of the intensive care department, Rostov Research Institute of Oncology.

Dmitriy A. Rozenko, head of the intensive care, Rostov Research Institute of Oncology, anesthesiologist, resuscitator.

Aleksey V. Velichko, doctor-graduate student, Rostov Research Institute of Oncology.

Получено / Received: 27.08.2018

Принято к печати / Accepted: 29.08.2018

© Коллектив авторов, 2018

УДК: 616.12-008.46-036.12:616.153.96

DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-84-89

Клинико-прогностическое значение определения уровня неоптерина у больных хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса

О.С. Полунина, Л.П. Воронина, И.В. Севостьянова, Е.А. Полунина

Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Цель: проанализировать уровень неоптерина у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохранной фракцией выброса в зависимости от стадии заболевания. **Материалы и методы:** были обследованы 148 больных ХСН с сохранной фракцией выброса (50 % и >) и 30 человек в качестве группы контроля. Больные ХСН были разделены на группы в зависимости от стадии ХСН (с I по III). Уровень неоптерина определялся в плазме крови методом иммуноферментного анализа. **Результаты:** у больных ХСН с сохранной фракцией выброса наблюдалась тенденция к увеличению уровня неоптерина с I по III стадию по сравнению с группой контроля. В группе больных ХСН IIБ+III стадии уровень неоптерина был статистически незначимо ниже, по сравнению с больными ХСН I и IIА стадии, но статистически значимо выше, чем в группе контроля. **Заключение:** было выявлено изменение уровня неоптерина у больных ХСН с сохранной фракцией выброса в зависимости от стадии заболевания.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сохранная фракция выброса, неоптерин.

Для цитирования: Полунина О.С., Воронина Л.П., Севостьянова И.В., Полунина Е.А. Клинико-прогностическое значение определения уровня неоптерина у больных хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса. *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(3):84-89. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-84-89

Контактное лицо: Полунина Екатерина Андреевна, e-mail: gilti2@yandex.ru.

Clinical and prognostic value of determining the level of neopterin in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction

O. S. Polunina, L.P. Voronina, I.V. Sevostyanova, E.A. Polunina

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Objective: to analyze the level of neopterin in patients with chronic heart failure (CHF) with a preserved fraction ejection fraction depending on the stage of the disease. **Materials and methods:** were examined 148 patients with CHF with preserved ejection fraction (50% and >) and 30 as a control group. Patients with CHF were divided into groups depending on the stage of CHF (from I to III). The level of neopterin was determined by the method of enzyme immunoassay in blood plasma. **Results:** in patients with CHF with preserved ejection fraction there was a tendency to increase the level of neopterin from stage I to stage III compared to the control group. In the group of patients with CHF IIB+III the level of neoplasm was statistically slightly lower compared to patients of stage I and IIA, but statistically significantly higher than in the control group. **Conclusion:** it was revealed the change in the level of neopterin in patients with CHS with retained ejection fraction depending on the stage of the disease.

Keywords: chronic heart failure, preserved ejection fraction, neopterin.

For citation: Polunina O.S., Voronina L.P., Sevostyanova I.V., Polunina E.A. Clinical and prognostic value of determining the level of neopterin in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(3):84-89. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-84-89

Corresponding author: Ekaterina A. Polunina, gilti2@yandex.ru.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является важной медицинской, социальной и экономической проблемой. По данным крупных эпидемиологических исследований, наблюдается ежегодный неуклонный рост больных ХСН во всем мире. При этом, долгие годы у практикующих врачей и исследователей ХСН ассоциировалась с нарушением систолической функции левого желудочка [1]. В настоящее время доказано, что диастолическая дисфункция левого желудочка может быть первопричиной ХСН, а также зарегистрирована тенденция к росту числа больных ХСН с сохранной и нормальной фракцией выброса [2]. Это обуславливает интерес к поиску новых маркеров развития и прогрессирования ХСН с сохранной фракцией выброса.

Одна из ведущих ролей в патогенезе ХСН принадлежит цитокинам, содержание которых в плазме крови больных ХСН, в независимости от этиологии заболевания, значительно превышает нормальные значения [3]. Доказано, что цитокины у больных ХСН оказывают ряд нежелательных эффектов: усиление процесса апоптоз кардиомиоцитов [4], развитие дисфункции сосудистого эндотелия [5-6], нарушение процессов коллагенообразования [7], инициация окислительного стресса [8], структурно-функциональными изменениями миокарда [9-10], которые способствуют появлению и прогрессированию клинических проявлений.

В последние годы внимание ученых и клиницистов привлекает изучение уровня неоптерина — неспецифи-

ческого и высокочувствительного маркера активации моноцитарного звена клеточного иммунитета и повышенной выработки активных форм кислорода при различных заболеваниях [11]. Известно, что изменение его уровня отражает совместное действие различных цитокинов на популяцию моноцитов/макрофагов. Определение уровня неоптерина можно рассматривать как метод оценки активности заболевания и использовать для прогнозирования его прогрессирования и исхода [12-13].

Цель исследования — проанализировать уровень неоптерина у больных хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса левого желудочка в зависимости от стадии заболевания.

Материалы и методы

Все больные ХСН, включенные в данное исследование, находились на стационарном лечении в условиях кардиологического и терапевтического отделений ГБУЗ АО «Городская клиническая больница №4 имени В.И. Ленина» г. Астрахани. Дизайн исследования и характеристика больных представлена в табл. 1.

Участники контрольной группы (n=60) были сопоставимы по полу и возрасту с обследованными больными.

Диагноз ХСН ставился на основании Национальных рекомендаций по диагностике и лечению ХСН, утвержденных в 2017 г. [14]. Для диагностики тяжести течения ХСН использовали шкалу оценки клинического состояния больных (ШОКС).

Таблица 1 / Table 1

Дизайн исследования и характеристика больных ХСН
Study design and characteristics of patients with CHF

Показатели <i>Characteristics</i>	Больные ХСН с сохранной фракцией выброса (50 % и >) <i>Patients with CHF with preserved ejection fraction of the left ventricle (50% and >)</i> n=148		
	I стадия <i>I stage</i> n=78	IIA стадия <i>IIA stage</i> n=44	IIБ+III стадия <i>IIБ+III stage</i> n=26
Пол / <i>Gender</i> : мужской / <i>male</i> женский / <i>female</i>	50 (33,8 %) 98 (66,2 %)		
Возраст, лет / <i>Age, years</i>	53 (49; 60)		
Этиология / <i>Etiology</i>	Стабильная стенокардия напряжения II-III функциональный классов <i>stable angina pectoris II-III functional class</i> постинфарктный кардиосклероз <i>postinfarction cardiosclerosis</i> артериальная гипертензия 2-3 степени <i>arterial hypertension 2-3 stages</i>		
Длительность основного заболевания, лет / <i>The duration of the principal disease, years</i>	24 (15; 31)		
Длительность симптомов ХСН, лет / <i>The duration of CHF symptoms, years</i>	6 (2; 12)		
Тест 6 минутной ходьбы, м / <i>Test of 6-minute walk, m</i>	299 (137; 532)		
Баллы по ШОКС / <i>Scores on SHOCKS</i>	7 (2; 17)		

Критериями исключения служили возраст старше 60 лет, инфаркт миокарда, перенесенный в течение последних 6 месяцев, аортокоронарное шунтирование и индекс массы тела более 30 кг/м².

Проведение данного клинического исследования одобрено Региональным Независимым Этическим комитетом (заседание РНЭК от 17.09.2012 г., протокол №2). Все больные подписали письменное согласие на обследование. Исследование было проведено в соответствии с международными стандартами GCP.

Ультразвуковое исследование сердца осуществляли на сканерах «ALOKA-5500 Prosaund» (Япония) и «G-60» фирмы «Siemens» (Германия) электронным секторальным датчиком с частотой 3,0 МГц.

Уровень неоптерина определялся у всех обследуемых методом иммуноферментного анализа в плазме крови с помощью тест системы («Innovation Beyond Limits International», Германия).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи прикладной статистической программы STATISTICA 12.0, StatSoft, Inc. Критический уровень статистической значимости принимали за 5 % ($p < 0,05$). Проверку нормальности распределения признака проводили с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Поскольку в исследуемых группах признаки имели распределение отличное от нормального, для каждого показателя вычисляли медиану (Me) и значение интерпроцентильных размахов (5 и 95 процентилей). Для проведения корреляционного анализа использовался коэффициент корреляции Пирсона (r -Пирсона).

Результаты

Медиана уровня неоптерина у всех больных ХСН с сохранной фракцией выброса с I по III стадию была статистически значимо выше по сравнению с группой контроля (рис. 1).

При анализе медианы и интерпроцентильных размахов уровня неоптерина у больных ХСН, в зависимости от стадии, была выявлена следующая тенденция: у больных IА стадии значение медианы уровня неоптерина было статистически значимо выше, по сравнению с больными I стадии, а у больных IIБ+III стадии значение медианы уровня неоптерина было статистически незначимо ($p=0,803$) выше, по сравнению с больными I стадии и статистически незначимо ($p=0,405$) ниже, по сравнению с больными IА стадии. При этом обращало на себя внимание значение 5-го процентиля уровня неоптерина у больных группы контроля (0,18 нг/мл), которое было сопоставимо со значением 5-го процентиля в группах больных I и IIБ+III стадии. Значение же 95-го процентиля уровня неоптерина у больных IIБ+III стадии превышало значение группы контроля в 4,2 раза (12,28 нг/мл против 2,92 нг/мл).

По результатам корреляционного анализа, у больных I стадии было выявлено наличие корреляционной связи между уровнем неоптерина и количеством баллов по ШОКС ($r=0,45$; $p < 0,001$), а также величиной пройденной дистанции в тесте 6-минутной ходьбы ($r=-0,49$ $p < 0,001$), а также величиной пройденной дистанции в тесте 6-минутной ходьбы ($r=-0,74$ $p < 0,001$). В группе больных IIБ+III стадии также было выявлено наличие корреляционных связей между уровнем неоптерина и количеством баллов по ШОКС и величиной пройденной дистанции в тесте 6-минутной ходьбы ($r=0,43$; $p=0,001$, $r=-0,39$ $p=0,001$ соответственно). Результаты корреляционного анализа подтверждали полученную тенденцию изменения медианы уровня неоптерина, которая выражалась уменьшением силы корреляционных связей у больных IIБ+III стадии по сравнению с больными I и IА стадий.

Обсуждение

Анализу уровня неоптерина у больных ХСН в настоящее время посвящено небольшое количество исследова-

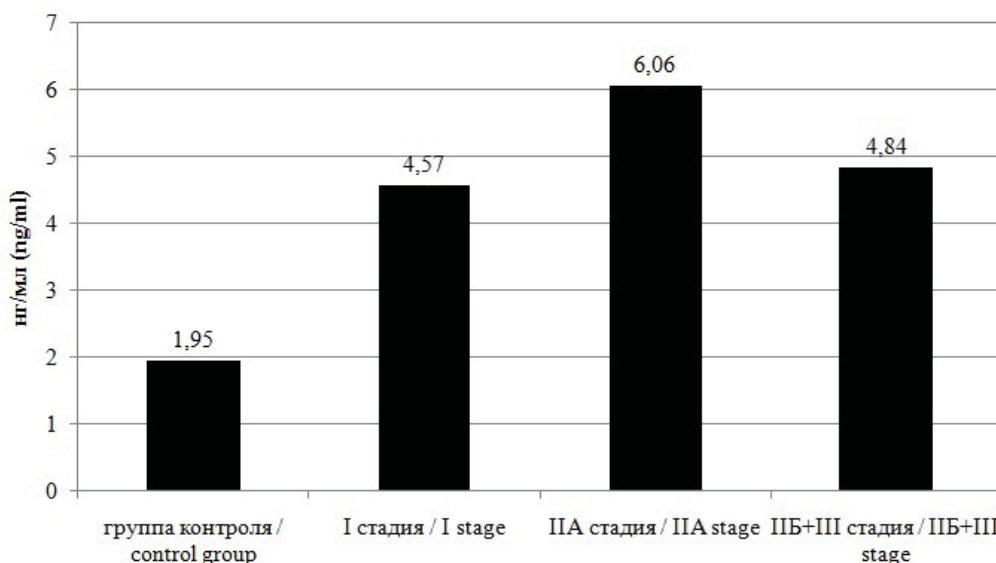


Рисунок 1. Уровень неоптерина (медиана) у обследуемых.
Figure 1. Level of neopterin (median) in subjects.

ний, а работы по изучению уровня неоптерина у больных ХСН с сохранной фракцией выброса и вовсе единичны. Yamamoto E. (2015) с соавт. установили увеличение уровня неоптерина у больных ХСН с сохранной фракцией выброса с утяжелением функционального класса и наличие положительной корреляции с параметрами сердечной диастолической дисфункции [15]. Berg K.S. (2015) с соавт. пришли к выводу, что неоптерин был единственным биомаркером, уровень которого достоверно коррелировал с послеоперационной сердечной дисфункцией [16]. Shao Z. (2014) с соавт. изучали уровень неоптерина у больных ХСН в моче и обнаружили корреляционные связи его уровня с прогрессированием нарушения функции и структуры левого желудочка [17]. К похожему выводу пришел Caruso R (2013) с соавт. [18] и Озерова Е.А. (2005) с соавт. [19] при изучении уровня неоптерина в плазме крови больных ХСН. При этом, все проведенные исследования свидетельствуют о высоко прогностической роли данного хемокина у больных с сердечно-сосудистой патологией, и ХСН в частности.

В астоящем исследовании было выявлено, что у больных ХСН с сохранной фракцией выброса уже на I стадии наблюдается активация иммунного воспаления. У больных ХСН IIa стадии наблюдалось нарастание неоптеринемии, отражающее ассоциацию иммуно воспалительных процессов с нарастанием выраженности клинических симптомов, что подтверждали данные корреляционного анализа. У больных ХСН IIb+III стадии роль иммунного воспаления становится менее значимой,

о чем свидетельствует тот факт, что выраженность неоптеринемии не только не нарастала, но и несколько снижалась. На наш взгляд, это связано с уменьшением роли иммунного воспаления в патогенезе прогрессирования ХСН у больных IIb+III с сохранной фракцией выброса. Причины данной динамики требуют дальнейшего изучения.

Заключение

Из полученных результатов анализа уровня неоптерина у больных ХСН с сохранной фракцией выброса следует, что неоптерин нельзя использовать как универсальный маркер прогрессирования для всех стадий, но в тоже время полученные нами данные и данные литературы свидетельствуют о значительном вкладе неоптерина в патогенез развития и прогрессирования ХСН с сохранной фракцией выброса. Полученные результаты могут быть использованы для ранней диагностики развития ХСН, а также разработки прогностических алгоритмов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых за проект «Хроническая сердечная недостаточность с сохранной систолической функцией: эпидемиология, патогенез, диагностика, прогноз» (МК-4540.2014.7).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гарганеева А.А., Бауэр В.А., Борель К.Н. Пандемия XXI века: хроническая сердечная недостаточность – бремя современного общества. эпидемиологические аспекты (обзор литературы). // *Сибирский медицинский журнал* – 2014. – Т. 29 – № 3. – С. 8 -12.
2. Базаева Е.В., Мясников Р.П., Метельская В.А., Бойцов С.А. Диагностическая значимость биологических маркеров при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. // *Журнал Сердечная Недостаточность*. – 2015 – Т. 16, №1. – С. 43-51.
3. Цой Л.Г. Цитокины и хроническая сердечная недостаточность // *Вестник Кыргызско-Российского славянского университета*. – 2017. – Т. 17. – №. 7. – С. 72-75.
4. Ковалева О.Н. Коррекция цитокиновой агрессии при сердечной недостаточности: теоретические предпосылки и практические реалии // *Сердечная недостаточность*. – 2011. – №. 2. – С. 93-100.
5. Ребров А.П., Сажина Е.Ю., Тома М.И. Эндотелиальная дисфункция и особенности изменения уровня цитокинов и С-реактивного белка у больных хронической сердечной недостаточностью // *Российский кардиологический журнал*. – 2005. – № 2. – С.26-31. doi:10.15829/1560-4071-2005-2-26-31
6. Полунина Е.А., Севостьянова И.В., Воронина Л.П., Полунина О.С., Митрохина Д.С. Взаимосвязь повышения уровня факталькина и дисфункции сосудистого эндотелия при хронической сердечной недостаточности // *Астраханский медицинский журнал*. – 2014. – Т. 9. – № 2. – С. 69-74.

REFERENCES

1. Garganeeva AA, Bauer VA, Borel' KN. The pandemic of the XXI century: chronic heart failure – a burden of modern society. epidemiological aspects (literature review). *Siberian medical journal*. 2014;29(3):8 -12. (in Russ.)
2. Bazaeva EV, Myasnikov RP, Metel'skaya VA, Boitsov SA. Diagnostic value of biological markers in chronic heart failure with preserved ejection fraction of the left ventricle. *Journal Of Heart Failure*. 2015;16(1):43-51. (in Russ.)
3. Tsoi LG. Cytokines and chronic heart failure. *Bulletin of the Kyrgyz-Russian Slavic University*. 2017;17(7):72-75. (in Russ.)
4. Kovaleva ON. Correction of cytokine aggression in heart failure: theoretical background and practical realities. *Heart failure*. 2011;(2):93-100. (in Russ.)
5. Rebrov AP, Sazhina EYu, Toma MI. Endothelial dysfunction and peculiarities of changes in cytokine and C-reactive protein levels in patients with chronic heart failure. *Russian journal of cardiology*. 2005;(2): 26-31. (in Russ.)
6. Polunina EA, Sevost'yanova IV, Voronina LP, Polunina OS, Mitrokhina DS. The relationship between enhanced level fractalkine and dysfunction of the vascular endothelium in chronic heart failure. *Astrakhan medical journal*. 2014;9(2):69-74. (in Russ.)
7. Osipova OA, Plaksina KG, Komisov AA, Godlevskaya OA. Pathogenetic mechanisms of participation of myocardial intercellular matrix in heart remodeling in patients with chronic heart failure. *Scientific sheets of Belgorod state University. Series: Medicine. Pharmacy*. 2015;32(22):18-25. (in Russ.)
8. Baranov AP, Strutynskii AV, Panchenko LE, Davydov BV, Stepanova GP, et al. Features of autonomic dysfunction,

7. Осипова О.А., Плаксина К.Г., Комисов А.А., Годлевская О.А. Патогенетические механизмы участия межклеточного матрикса миокарда в ремоделировании сердца у больных хронической сердечной недостаточностью // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация.* – 2015. – Т. 32. – № 22. – С. 18-25.
8. Баранов А.П., Струтынский А.В., Панченко Л.Ф., Давыдов Б.В., Степанова Г.П., и др. Особенности вегетативной дисфункции, активности системы провоспалительных цитокинов и состояния окислительного стресса у больных хронической сердечной недостаточностью и депрессивными расстройствами // *Патогенез.* – 2016. – Т. 14. – № 2. – С. 66-70.
9. Кравченко А.Я., Черняева Ю.М. Роль цитокинов в развитии и течении сердечной недостаточности // *Клиническая медицина.* – 2013. – №10. – С.11-16.
10. Струтынский А.В., Горбачева Е.В., Баранов А.П., Бузин А.Г., Тришина В.В., и др. Особенности ремоделирования левого желудочка и формирования хронической сердечной недостаточности у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей и гипертонической болезнью // *Журнал сердечная недостаточность.* – 2015. – Т. 16. – № 2. – С. 73-80.
11. Эсмедляева Д.С., Алексеева Н.П., Павлова М.В., Дьякова М.Е., Кирюхина Л.Д., Перова Т.Л. Неоптерин сыворотки крови как интегральный показатель активности процесса у больных инфильтративным туберкулезом легких // *Медицинский альянс.* – 2016. – №2. – С. 20-25.
12. Саидов М.З., Алиева М.Г., Абдуллаев А.А., Хасаев А.Ш., Адуева С.М. Прогностическая ценность кардиоспецифических изменений в иммунной системе при клинических исходах острого коронарного синдрома // *Иммунология.* – 2015. – №2. – С.110-115.
13. Демочко Е.А., Минускина Л.О. Значение биомаркеров в диагностике и оценке прогноза больных с сердечно-сосудистой и легочной патологией // *Российский медицинский журнал.* – 2014. – № 6. – С. 43-47.
14. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграббекова Ю.Л., и др. Клинические рекомендации Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). // *Журнал Сердечная Недостаточность.* – 2017. – Т.18. – №1 – С. 3–40. doi: 10.18087/rhfj.2017.1.234
15. Yamamoto E., Hirata Y., Tokitsu T., Kusaka H., Tabata N., et al. The clinical significance of plasma neopterin in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction // *ESC Heart Fail.* – 2016. – V. 1. – P. 53-59. doi: 10.1002/ehf2.12070
16. Berg K.S., Stenseth R., Pleym H., Wahba A., Videm V. Neopterin predicts cardiac dysfunction following cardiac surgery // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* – 2015. – Vol. 21. – № 5 – P. 598-603. doi: 10.1093/icvts/ivv219
17. Shao Z., Zhang R., Shrestha K., Borowski A.G., Schuster A., et al. Usefulness of elevated urine neopterin levels in assessing cardiac dysfunction and exercise ventilation inefficiency in patients with chronic systolic heart failure // *Am J Cardiol.* – 2014. – Vol. 113(11). – P. 1839-1843. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.03.016
18. Caruso R., De Chiara B., Campolo J., Verde A., Musca F., et al. Neopterin levels are independently associated with cardiac remodeling in patients with chronic heart failure // *Clinical Biochemistry.* – 2013. Vol. 46. – № 1-2. – P.94-98. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.10.022
19. Озерова Е.А., Князева Л.И., Горайнов И.И., Князева Л.А., Мещерина Е.М., Мещерина Н.С. Динамика содержания ФНО-а и неоптерина у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне лечения // *Фундаментальные исследования.* – 2005. – №6 – С. 99.
- system activity of Pro-inflammatory cytokines and oxidative stress in patients with chronic heart failure and depressive disorders. *Pathogenesis.* 2016;14(2):66-70. (in Russ.)
9. Kravchenko AY, Chernyaeva YuM. The role of cytokines in the development and course of heart failure. *Clinical medicine.* 2013;(10):11-16.
10. Strutyanski AV, Gorbacheva EV, Baranov AP, Buzin AG, Trishina VV, et al. The importance of biomarkers in the diagnosis and evaluation of prognosis of patients with cardiovascular and pulmonary diseases. *The Russian medical journal.* 2015;16(2):73-80. (in Russ.)
11. Esmedlyeva DS, Alekseeva NP, Pavlova MV, D'yakova ME, Kiryukhina LD, Perova TL. Blood serum neopterin as an integral indicator of process activity in patients with infiltrative pulmonary tuberculosis. *Medical Alliance.* 2016;(2):20-25. (in Russ.)
12. Saidov MZ, Alieva MG, Abdullaev AA, Khasaev AS, Adueva SM. Prognostic value of cardiospecific changes in the immune system in clinical outcomes of acute coronary syndrome. *Immunologiya.* 2015;(2):110-115. (in Russ.)
13. Demochko EA, Minushkina LO. The importance of biomarkers in the diagnosis and evaluation of prognosis of patients with cardiovascular and pulmonary diseases. *The Russian medical journal.* 2014;(6): 43-47. (in Russ.)
14. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, Arutyunov GP, Begrambekova YuL, et al. Clinical guidelines congestive heart failure (CHF). *Journal Of Cardiac Failure.* 2017;18(1):3–40 (in Russ.) doi: 10.18087/rhfj.2017.1.234
15. Yamamoto E, Hirata Y, Tokitsu T, Kusaka H, Tabata N, et al. The clinical significance of plasma neopterin in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2016;1:53-59. doi: 10.1002/ehf2.12070
16. Berg KS, Stenseth R, Pleym H, Wahba A, Videm V. Neopterin predicts cardiac dysfunction following cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015;21(5):598-603. doi: 10.1093/icvts/ivv219
17. Shao Z, Zhang R, Shrestha K, Borowski AG, Schuster A, et al. Usefulness of elevated urine neopterin levels in assessing cardiac dysfunction and exercise ventilation inefficiency in patients with chronic systolic heart failure. *Am J Cardiol.* 2014;113(11):1839-1843. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.03.016
18. Caruso R, De Chiara B, Campolo J, Verde A, Musca F, et al. Neopterin levels are independently associated with cardiac remodeling in patients with chronic heart failure. *Clinical Biochemistry.* 2013;46(1-2):94-98.
19. Ozerova EA, Knyazeva LI, Goryainov II, Knyazeva LA, Meshcherina EM, Meshcherina NS. Dynamics of the content of TNF-α and neopterin in patients with chronic cardiac insufficiency on the background of treatment. *Fundamental study.* 2005;(6):99. (in Russ.)

Информация об авторах

Полунина Ольга Сергеевна, д.м.н., проф., заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия. ORCID iD 0000-0001-8299-6582. E-mail: admed@yandex.ru.

Воронина Людмила Петровна, д.м.н., проф. кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия. ORCID iD 0000-0002-2395-745X. E-mail: voroninaluda74@mail.ru.

Севостьянова Ирина Викторовна, к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия. ORCID iD 0000-0002-0635-3494. E-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru.

Полунина Екатерина Андреевна, к.м.н., старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия. ORCID iD 0000-0002-3679-432X. E-mail: gilty2@yandex.ru.

Information about the authors

Olga S. Polunina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia. ORCID iD 0000-0001-8299-6582. E-mail: admed@yandex.ru.

Lyudmila P. Voronina, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia. ORCID iD 0000-0002-2395-745X. E-mail: agma@astranet.ru.

Irina V. Sevostyanova, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia. ORCID iD 0000-0002-0635-3494. E-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru.

Polunina A. Ekaterina, Cand. Sci. (Med.), Senior researcher of the research Institute of the regional infectious pathology, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID iD 0000-0002-3679-432X. E-mail: gilty2@yandex.ru.

Получено / Received: 04.04.2018

Принято к печати / Accepted: 01.06.2018

© Коллектив авторов, 2018
УДК 616-053.2:577.124
DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-90-93

Случай галактоземии у новорожденного ребенка с низкой массой тела

Л.В. Кравченко, О.В. Авилова, Р.А. Шокарев

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Представлено клиническое наблюдение галактоземии у новорожденного ребенка. Особенностью данного случая является осложнённое течение заболевания на фоне внутримозговых кровоизлияний нетравматического генеза, алиментарной гипотрофии тяжелой степени, неонатальной желтухи. Своевременное назначение лечебного питания привело к клиническому улучшению состояния ребёнка.

Ключевые слова: галактоземия, новорожденный, дефицит массы, ишемия мозга.

Для цитирования: Кравченко Л.В., Авилова О.В., Шокарев Р.А. Случай галактоземии у новорожденного ребенка с низкой массой тела. *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(3):90-93. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-90-93

Контактное лицо: Кравченко Лариса Вахтанговна, larakra@list.ru.

Case of galactosemia in a newborn child

L.V. Kravchenko, O.V. Avilova, R.A. Shokarev

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Clinical observation of galactosemia in a newborn child is presented. A special feature of this case is the complicated course of the disease against the background of intracranial hemorrhages of nontraumatic genesis, alimentary hepatotrophy of a severe degree, neonatal jaundice. Timely appointment of therapeutic nutrition led to a clinical improvement in the state of the child.

Keywords: galactosemia, newborn, lack of mass, cerebral ischemia.

For citation: Kravchenko L.V., Avilova O.V., Shokarev R.A. Case of galactosemia in a newborn child. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(3):90-93. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-90-93

Corresponding author: Larisa V. Kravchenko, larakra@list.ru.

Введение

Галактоземия – наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся накоплением галактозы и ее метаболитов (галактозо-1-фосфата и галактитола) в организме, вызывает патологические изменения печени, почек, ЦНС, глаз. Частота галактоземии по данным массового обследования новорожденных в России составляет 1: 20 000 [1].

С 2006 г. в России проводят неонатальный скрининг, выявляющий повышение уровня галактозы в крови.

По этиологии в зависимости от имеющегося у больного дефекта одного из трех основных ферментов, участвующих в метаболизме галактозы, выделяют следующие варианты заболевания:

I. *Классическая галактоземия I типа*, обусловленная дефицитом фермента галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы (ГАЛТ), принимающего участие в превращении галактозы в глюкозу.

II. *Недостаточность галактокиназы (ГАЛК)*.

III. *Дефицит уридиндифосфат-галактозо-4-эпимеразы (ГАЛЭ или эпимеразы)*.

В патогенезе галактоземии выделяют два основных механизма. Первый связан с уменьшением синтеза высокоэнергетических соединений (АТФ, ГДФ, ЦТФ), а также с угнетением ферментов глюконеогенеза и образованием глюкозы из гликогена, что приводит к тяжелым метаболическим нарушениям в клетках различных органов. Второй — синтез токсических соединений таких, как галактитол (обладает способностью проникать в хрусталик глаза, приводя к повышению осмотического давления, электролитным нарушениям, денатурации белка с формированием катаракты, а также способствует развитию сахарного диабета), галактонат, галактонолактон. Метаболиты, синтезируемые из ГАЛТ, оказывают непосредственное гепато-, нейро-, нефротоксическое действие, вызывают гемолиз эритроцитов. Клинические признаки заболевания появляются спустя несколько часов или дней после начала кормления ребенка молоком или молочной смесью, содержащей галактозу. Характерны срыгивания, диарея, плохая прибавка массы тела и другие симптомы, свидетельствующие о гипогликемии, имеющей в дальнейшем стойкий характер. Отмечают желтуху,

увеличение размеров печени, появления темного цвета мочи и периодически возникающей ахолии стула. Одновременно с поражением печени выявляют изменения органа зрения (формирование катаракты), ЦНС (признаки внутричерепной гипертензии) и почек (преимущественно канальцевая недостаточность с развитием гиперхлоремического ацидоза, альбуминурии, аминоацидурии, галактозурии) [1,2,3]. Низкая масса тела у новорожденных является predisposing фактором тяжелого течения ряда заболеваний, в том числе перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС, наследственных заболеваний [4,5].

В биохимическом анализе крови могут быть выявлены следующие изменения: гипогликемия, повышение биохимических маркеров холестаза (увеличение прямой фракции билирубина, ЩФ, ГГТ, холестерина, бета-липопротеидов и жирных кислот), повышение трансаминаз (АЛТ, АСТ). Может развиваться нарушение белково-синтетической функции печени со снижением факторов свертывания крови (протромбиновый индекс, фибриноген), уровня альбумина, холинэстеразы сыворотки крови, гемолитическая анемия. Возможно развитие метаболического ацидоза. Существует четкая зависимость прогноза заболевания от сроков установления диагноза.

При проведении неонатального скрининга на галактоземию в случае выявления уровня тотальной галактозы 7,2 мг/дл и выше необходима консультация генетика и определение активности фермента ГАЛТ. Диагностически значимым считается снижение активности фермента ГАЛТ менее 1,3 Е/гНб.

Требуются консультации узких специалистов (окулиста, детского невропатолога).

Лечение галактоземии предусматривает пожизненное исключение поступления в организм продуктов, содержащих лактозу и галактозу [6].

Цель исследования — раннее выявление и диагностика галактоземии у новорожденного ребенка.

Ниже приводим наблюдение галактоземии у новорожденного ребенка.

Ребенок, Руслан М., поступил в НИИАП ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, (директор — д.м.н. Лебедев А.А.) в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей РНИИАП (заведующая отделением — к.м.н. К.И. Лазарева) в возрасте 18 суток для обследования и лечения с жалобами родителей на снижение двигательной активности ребенка, выраженную желтушную окраску кожных покровов, отсутствие прибавки в массе, наличие рвоты и срыгиваний, а также подозрение на галактоземию по результатам неонатального скрининга на наследственные болезни обмена.

Ребенок от матери (26 лет), страдающей врожденной дисфункцией коры надпочечников (неклассическая форма), остеохондрозом поясничного отдела позвоночника (хроническое рецидивирующее течение), синдромом люмбоишалгии справа, нейрциркуляторной дистонией по смешанному типу, посттромбофлебитическим синдромом левой верхней конечности, отечно-болевая форма. У матери выявлен полиморфизм генов гемостаза и фолатно-цикла.

Данная беременность первая, протекала с токсикозом в 4 недели, ОРВИ в 5 недель, угрозой прерывания, угрозой преждевременных родов в 30 недель, хронической плацентарной недостаточностью. Роды первые путем операции кесарево сечение в сроке 39 недель. Масса при рождении — 3300 г, длина — 52 см, оценка по шкале Апгар — 8-8 баллов. Ребенок родился в удовлетворительном состоянии. С 3-х суток жизни отмечалась субиктеричность кожи.

Ребенок был выписан из роддома на 6-е сутки жизни в удовлетворительном состоянии.

В течение последующих 12 суток жизни ребенок терял в массе, появилось выраженное желтушное окрашивание кожи, отмечались срыгивания и рвота сразу после еды и между кормлениями, появились дряблость и сухость кожи, заторможенность.

На 16-е сутки жизни из детской поликлиники поступила информация о необходимости консультации генетика в связи с положительным результатом анализа на галактоземию при скрининге на наследственные болезни обмена.

Результат неонатального скрининга на галактоземию выявил повышение уровня галактозы в высушенных пятнах крови на 4-е сутки до 75,3 мкг/дл, на 14-е сутки — до 84,5 мкг/дл при нормативных значениях до 7,2 мкг/дл.

Ребенок был консультирован заведующим лабораторией медицинской генетики института и направлен на госпитализацию в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей.

При поступлении общее состояние ребенка расценивалось как тяжелое за счет резко выраженного дефицита массы тела, синдрома желтухи, неврологической симптоматики в виде синдрома угнетения ЦНС. Кожные покровы и склеры иктеричные с зеленоватым оттенком, отмечалась «мраморность» кожных покровов. Тургор тканей снижен, подкожно-жировая клетчатка истончена. Масса при поступлении — 2750 гр. Дефицит массы составил 28 %. Голова округлой формы, большой родничок 2,0х2,0 см, на уровне костей черепа. В легких дыхание ослабленное, хрипы не выслушивались. Тоны сердца приглушены, тенденция к брадиаритмии. Живот мягкий, безболезненный, увеличен в объеме. Ребенок на грудном вскармливании, сосет вяло, быстро устает, обильно срыгивает. Печень увеличена на 3,5 см ниже уровня реберной дуги, селезенка на 0,5 см ниже края реберной дуги. Отмечалась выраженная венозная сеть на груди и животе. Пупочная ранка под геморрагической коркой. Мочеполовая система по мужскому типу, сформирована правильно, яички в мошонке.

У ребенка также была выявлена неврологическая симптоматика: реакция на осмотр слабым криком, сниженной двигательной активностью, мышечный тонус в конечностях дистоничен по гипотоническому типу, сухожильные рефлексы снижены, D=S. Рефлексы спинальных автоматизмов снижены, рефлексы оральных автоматизмов вызываются, снижены. Тремор рук и ног.

Ребенок находился в отделении 26 суток, с 07.04.17 по 03.05.17. За время госпитализации была проведена вся необходимая лабораторная и инструментальная диагностика, позволившая выставить основной и сопутствующие диагнозы, определить тактику ведения и лечения данного

ребенка. На момент поступления ребенка в общий анализ крови обращала на себя внимание тромбоцитопения до $100 \times 10^9/\text{л}$, в общем анализе мочи - протеинурия, глюкозурия. Биохимическое исследование крови выявило гипогликемию ($2,8 \text{ ммоль/л}$), гипоальбуминемию (29 г/л), гипербилирубинемия (200 ммоль/л) за счет прямой фракции (170 ммоль/л), повышение уровня трансаминаз (АСТ 180 U/l и АЛТ 120 U/l). Исследование крови на коагулограмму выявило снижение синтеза факторов свертывания крови, потребовавшее введение одноклассовой и одно резусной свежемороженой плазмы с целью коррекции плазменно-коагуляционного звена гемостаза. При мониторинговании кислотно-щелочного состояния крови отмечался метаболический ацидоз.

Ребенку было проведено следующие инструментальные обследования:

1. Нейросонограмма. Боковые желудочки — $1,5 \times 1,6 \text{ мм}$, щелевидные, III желудочек — $2,7 \text{ мм}$, диффузные гипоксически-ишемические изменения паренхимы головного мозга. Справа субэпендимально лоцируется гематома в стадии лизиса $2,4 \times 4,9 \text{ мм}$, слева — $3,0 \times 6,6 \text{ мм}$.
2. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости выявило перегиб средней трети желчного пузыря и аплазия левой почки. ЭхоКС — функционирующие фетальные протоки (ООО), при этом сократительная способность левого желудочка была сохранена.
3. Транскраниальная доплерография — снижение кровотока в магистральных внутричерепных артериях по диастолическому типу, повышение тонуса артериол, ускорение кровотока по венам Розенталя, косвенные признаки внутричерепной гипертензии постгипоксически-геморрагического и дисметаболического генеза.
4. На ЭЭГ регистрировались легкие диффузные изменения, эпилептикоподобные и пароксизмальной активности зарегистрировано не было.

Также были проведены консультации узких специалистов:

1. Окулист: ангиопатия сетчатки первой степени обоих глаз.
2. Детский невролог: перивентрикулярное кровоизлияние I степени справа и слева. Ишемия мозга, средней степени, синдром вегето-висцеральных дисфункций, синдром угнетения ЦНС.

Мать ребенка трижды была консультирована психологом.

На основании полученных данных был заподозрен галактоземия.

Исследование крови на содержание галактозо-1 фосфат уридилтрансферазы проведено в лаборатории селективного скрининга в федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Медико-генетический научный центр». Результат проведенной энзимодиагностики выявил резкое снижение активности галактозо-1 фосфат уридилтрансферазы в крови у пациента — $0,001 \text{ E/gHb}$, что составило менее 1 % от нормы ($4,4\text{--}15 \text{ E/gHb}$). Активность галактозо-1 фосфат уридилтрансферазы у матери — $3,46 \text{ E/gHb}$ (39 % от нормы), отца — $3,54 \text{ E/gHb}$ (40 % от нормы).

На основании клинико-биохимических данных ребенку поставлен основной клинический диагноз: классическая галактоземия I типа, обусловленная дефицитом фермента галактозо-1-фосфат уридилтрансферазы (ГАЛТ). Сопутствующие диагнозы: нетравматические внутричерепные кровоизлияния у плода и новорожденного: перивентрикулярное кровоизлияние I степени справа и слева, ишемия мозга, средней степени, синдром вегето-висцеральных дисфункций, синдром угнетения ЦНС; неонатальная желтуха средней степени тяжести вследствие синдрома холестаза; функционирующие фетальные протоки (открытое овальное окно); перегиб средней трети желчного пузыря; аплазия левой почки; алиментарная гипотрофия тяжелой степени; нормохромная, нормоцитарная анемия легкой степени.

В плане диетотерапии было исключено грудное молоко из питания, ребенку была назначена смесь, произведенная на основе сои «Фрисосой».

Параллельно проводилось следующее лечение: глюкоза 10 % с компонентами, 10 % аминокислот инфант, реамберин, 0,9 % натрия хлорид, иммуноненин, свежемороженая плазма одноклассовая однорезусная, гепатопротекторы (урсофальк), ноотропная терапия (кортексин), антианемическая терапия (мальтофер, фолиевая кислота), биопрепараты (примадофилус детский).

На фоне проводимой терапии за время нахождения в стационаре (26 суток) у мальчика исчезли рвота и срыгивания, улучшился аппетит, отмечалась положительная динамика в массе тела (прибавил 1000 г), нормализовались размеры печени и селезенки, восстановился мышечный тонус и рефлексы.

Ребенок был выписан в удовлетворительном состоянии по месту жительства под наблюдение участкового педиатра с рекомендациями. Была рекомендована повторная госпитализация через 1 месяц. Результаты повторной госпитализации ребенка выявили положительную динамику в течение заболевания на фоне проводимой терапии в виде стойкого улучшения психомоторного развития. Была продолжена диетотерапия в сочетании с приемом нейропротекторов.

Особенностью данного случая является раннее выявление такого редкого заболевания как галактоземия, что обусловило стойкую положительную динамику в состоянии ребенка на фоне своевременно начатого комплексного лечения, включающего этиотропную и патогенетическую терапию.

Таким образом, несмотря на то что галактоземия является редким генетически заболеванием, клиническая симптоматика которого носит неспецифический характер, педиатры должны иметь настороженность в отношении данной патологии и возможность определения в крови галактозо-1-фосфат уридилтрансферазы при своевременном направлении ребенка на консультацию к врачу-генетику.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А. и соавт. *Галактоземия у детей: Клинические рекомендации*. – Москва; 2016.
2. Akar M., Celik M., Kasapkara C.S., Ozbek M.N., Aldudak B., Tuzun H. Mutational analysis of the galactose-1-phosphate uridylyl transferase (GALT) gene in south-east part of Turkey: a regional report. // *Genet Couns.* - 2015. - №26 (1). - С. 91-4.
3. Волгина С.Я., Асанов А.Ю. Галактоземия у детей // *Практическая медицина*. – 2014. – Т. 85. - №9. – С. 32-41.
4. Авруцкая В.В., Крукиер И.И., Дегтярева А.С., Кравченко Л.В., Авилова О.В. Роль цитокиновой продукции у женщин с физиологической и осложненной задержкой роста плода беременностью // *Российский иммунологический журнал*. – 2015. – Т.9(18). №1 (1). – С. 5-6.
5. Кравченко Л.В., Крукиер И.И., Авилова О.В., Бабианц А.Я. Особенности мозгового кровотока у новорожденных с задержкой внутриутробного развития // *Современные проблемы науки и образования*. – 2016. - №2. – С. 74
6. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Бушуева Т.В., Маслова О.И., и др. *Диетотерапия при наследственных болезнях аминокислотного обмена*. – Москва; 2013.

Информация об авторах

Кравченко Лариса Вахтанговна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела педиатрии, НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-0036-4926. E-mail: larakra@list.ru

Авилова Оксана Владимировна, младший научный сотрудник отдела педиатрии, НИИ акушерства и педиатрии Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: avilova.ok@gmail.com.

Шокарев Роман Александрович, к.м.н., заведующий лабораторией медицинской генетики НИИ акушерства и педиатрии Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: R.Shokarev@rniirp.ru.

Получено / Received: 08.04.2018

Принято к печати / Accepted: 14.08.2018

REFERENCES

1. Баранов А.А. и соавт. *Галактоземия у детей: Клинические рекомендации*. – Москва; 2016.
2. Akar M., Celik M., Kasapkara C.S., Ozbek M.N., Aldudak B., Tuzun H. Mutational analysis of the galactose-1-phosphate uridylyl transferase (GALT) gene in south-east part of Turkey: a regional report. // *Genet Couns.* - 2015. - №26 (1). - С. 91-4.
3. Волгина С.Я., Асанов А.Ю. Галактоземия у детей // *Практическая медицина*. – 2014. – Т. 85. - №9. – С. 32-41.
4. Авруцкая В.В., Крукиер И.И., Дегтярева А.С., Кравченко Л.В., Авилова О.В. Роль цитокиновой продукции у женщин с физиологической и осложненной задержкой роста плода беременностью // *Российский иммунологический журнал*. – 2015. – Т.9(18). №1 (1). – С. 5-6.
5. Кравченко Л.В., Крукиер И.И., Авилова О.В., Бабианц А.Я. Особенности мозгового кровотока у новорожденных с задержкой внутриутробного развития // *Современные проблемы науки и образования*. – 2016. - №2. – С. 74
6. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Бушуева Т.В., Маслова О.И., и др. *Диетотерапия при наследственных болезнях аминокислотного обмена*. – Москва; 2013.

Information about the authors

Larisa V. Kravchenko, Dr.Sci. Med., Lead Researcher, Department of Pediatric; Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-0036-4926. E-mail: larakra@list.ru.

Oksana V. Avilova, Junior Researcher, Department of Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: avilova.ok@gmail.com.

Roman A. Shokarev, Candidate of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Medical Genetics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: R.Shokarev@rniirp.ru.

© Коллектив авторов, 2018

УДК 616.13

DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-94-98

Роль гликозаминогликанов в развитии интимальной гиперплазии при шунтировании коронарных артерий

С.С. Тодоров, Р.В. Сидоров, Е.П. Талалаев, И.Ф. Шлык

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Работа посвящена изучению роли гликозаминогликанов (ГАГ) (гиалуроновая кислота, производные гепаран-сульфата, дерматан-сульфата) в генезе интимальной гиперплазии артерий. Показано, что данные вещества играют немало важное значение в структурной перестройке сосудов, в том числе при развитии интимальной гиперплазии артерий. Научные работы, посвященные роли ГАГ в генезе интимальной гиперплазии, основаны на экспериментальных данных. Авторы обращают внимание на участие ГАГ в клеточно-межклеточных взаимодействиях стенок артерий, включающих процессы пролиферации, миграции, сигнальной трансдукции гладкомышечных клеток, эндотелиоцитов, тромбоцитов. Несомненно, предпринимаемые попытки создания шунта 3D с гиалуронатом, аторвастатином могут быть использованы в клинике для полноценного и длительного их использования, что может предотвратить вероятность развития рестенозирования артерий.

Ключевые слова: интимальная гиперплазия, артерии, гликозаминогликаны, пролиферация гладкомышечных клеток, шунты.

Для цитирования: Тодоров С.С., Сидоров Р.В., Талалаев Е.П., Шлык И.Ф. Роль гликозаминогликанов в развитии интимальной гиперплазии при шунтировании коронарных артерий. *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(3):94-98. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-94-98

Контакты: Сергей Сергеевич Тодоров, sertodorov@gmail.com.

The role of glycosaminoglycans in the development of intimal hyperplasia in the shunting of coronary arteries

S.S. Todorov, R.V. Sidorov, E.P. Talalaev, I.F. Shlyk

Rostov state medical university, Rostov-on-Don, Russia

The article is devoted to the study of the role of glycosaminoglycans (hyaluronic acid, heparan sulfate derivatives, dermatan sulfate) in the genesis of intimal arterial hyperplasia. It is shown that these substances play important role in the structural reorganization of vessels, including the development of intimal hyperplasia of the arteries. Scientific works on the role of GAG in the genesis of intimal hyperplasia are based on experimental data. The authors draw attention to GAG involvement in cell-cell interactions of artery walls, including proliferation, migration, signal transduction of smooth muscle cells, endothelial cells, platelets. Undoubtedly, attempts to create a 3D shunt with hyaluronate, atorvastatin can be used in the clinic for full and long-term use, which can prevent the development of restenosis of the arteries.

Key words: intimal hyperplasia, arteries, glycosaminoglycans, proliferation of smooth muscle cells, shunts.

For citation: Todorov S.S., Sidorov R.V., Talalaev E.P., Shlyk I.F. The role of glycosaminoglycans in the development of intimal hyperplasia in the shunting of coronary arteries. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(3):94-98. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-94-98

Corresponding author: Sergej Sergeevich Todorov, sertodorov@gmail.com.

В течение последних лет отмечается неуклонный рост использования аутоартериальных шунтов для полноценного восстановления кровотока в сосудах сердца. Наиболее предпочтительным представляется использование внутренней грудной артерии в качестве аутошунта, показывающее ее преимущества перед другими шунтами [1]. Кроме важности выбора адекватного трансплантата для проведения адекватного шунтирования, немаловажное значение имеет проблема воз-

никновения, развития и прогрессирования интимальной гиперплазии артерий (ИГ) [2,3].

По мнению многих авторов, наиболее современным и перспективным направлением развития коронарной хирургии представляется внедрение множественного маммарокоронарного шунтирования с применением микрохирургической техники с использованием внутренней грудной артерии как на ножке, так и в качестве свободных трансплантатов, путем создания Y-образных конструкций [4,5].

Однако даже при корректно выбранном типе шунтирующей артерии, адекватном и полноценном исследовании коронарных артерий (коронарография, эхокардиографическое исследование сердца, аорты и ее ветвей), мониторинге состояния сердца и сосудов после операций, остаются не вполне изученными вопросы рецидивов интимальной гиперплазии с развитием стенозов в области анастомозов.

В этой связи становится вполне понятным, что без использования морфологических методов исследования артерий в зонах шунтов и вокруг них невозможно высказать суждение о состоянии интимы, меди, адвентиции, степени сужения просветов сосудов и клеточно-межклеточных взаимоотношениях [6,7]. Важно отметить, что использование гистохимических, иммуногистохимических методик позволит оценить наличие и степень выраженности коллагеновых, эластических волокон, гликозаминогликанов (ГАГ), клеток эндотелия, гладких миоцитов, участвующих в пролиферации и миграции, что позволит уточнить пато- и морфогенез ИГ [4,8].

Согласно современным представлениям, ИГ при шунтировании коронарных сосудов представляет собой болезнь сосудистого трансплантата. Некоторые авторы полагают, что в основе данного процесса лежит несколько взаимосвязанных этапов, связанных с повреждением эндотелия при выполнении операции [9].

К ним можно отнести миоинтимальную гиперплазию, синтез экстрацеллюлярного матрикса и накопление протеогликанов, липидов с последующей ретенцией данных веществ в сосудистой стенке вначале субэндотелиально, а затем в мышечной оболочке артерии.

Принципиальное значение в этих процессах принимают ГАГ (гиалуроновая кислота), а также производные гепаран-сульфата и дерматан-сульфата.

Гиалуроновая кислота (гиалуронат) — ключевая молекула экстрацеллюлярного матрикса, которая принимает участие в патогенезе атеросклероза, ИГ, рестенозирования сосудов. Гиалуронат взаимодействует с клетками стенки артерий эндотелиоцитами, гладкими миоцитами, а также с тромбоцитами, лейкоцитами, создает условия для «роллинга» и трансмиграции лейкоцитов в сосудистую стенку [10].

В экспериментах на мышах и кроликах показано, что продукты циклооксигеназного пути (ЦОГ) простагландин, простагландин E₂, индуцируют синтез гиалуроната *in vivo* с участием факторов транскрипции гиалуронат-синтазы 2 (HAS-1) и гиалуронат-синтазы 1 (HAS-1). Авторы показали, что в группах животных, имевших апо-Е дефицит и подвергнутых лигированию сонной артерии, отмечалось избыточное накопление гиалуроната [11].

Однако применение ингибиторов ЦОГ индометацина и рофекоксиба вызывало стойкое ингибирование HAS-1, HAS-2 и, как следствие, снижение продукции гиалуроната. Можно полагать, что изменение содержания гиалуроната в стенках артерий может способствовать накоплению ингибиторов ЦОГ, что крайне важно при прогрессировании ИГ и атеросклероза [11].

В литературе есть указания на применение аппликаций вокруг сосудов гиалуроновой кислоты карбок-

симетилцеллюлозы, атростастина в экспериментах на животных, которые позволяют снизить риск возникновения ИГ [12,13]. Авторы полагают, что комплексное действие гиалуроната на гладкие миоциты, эндотелиоциты, тромбоциты обусловлено активацией секреции данными клетками хемокинов и цитокинов, которые, с одной стороны, усиливают проницаемость стенок сосудов, а с другой стороны, способствуют развитию репаративных процессов в интимае, что не всегда благополучно отражается на степени восстановления кровотока.

В других исследованиях было показано, что гиалуронат и версикан могут способствовать пролиферации, миграции гладкомышечных клеток, адгезии макрофагов стенок артерий [14]. При этом важная роль в этих взаимодействиях отводится, как полагают, CD44 (рецептору гиалуроната), который может регулировать пролиферативную или миграционную активность гладкомышечных клеток, прежде всего, за счет тромбоцитарного фактора роста (PDGF). Применение рапамицина, препарата, используемого для профилактики рестенозирования сосудов, ингибирует синтез гиалуроната гладкими миоцитами. В то же время, блокирование рецепторов версикана данным фармакологическим препаратом позволяет притормозить пролиферацию гладкомышечных клеток стенок сосудов. Авторы делают вывод о том, что синтез гиалуроновой кислоты и версикана являются взаимосвязанными процессами, обусловленными действием провоспалительных ростовых факторов, таких как PDGF и трансформирующий фактор роста бета (TGF- β) [14].

Крайне интересной представляется экспериментальная научно-исследовательская работа группы авторов, посвященная использованию технологии сосудисто-тканевой инженерии, с формированием полноценной модели артерии, полноценной для использования в качестве шунта. В этой связи авторы предлагают использовать шунт, обогащенный гиалуроновой кислотой, приготовленный по технологии 3D-матрицы [15]. Основная задача, которая стоит при изготовлении данных высококачественных шунтов, состоит в возможной биодеградации экстрацеллюлярного матрикса с ремоделированием матрицы шунта и формированием эластического каркаса.

В эксперименте на животных (свиньях) было показано, что такие шунты, установленные по типу «конец-в-конец» в общей сонной артерии, были функциональны, проходимы. Для уточнения развития возможного сужения просвета сосуда после операций проводилось duplex сканирование через 15 дней, 5 месяцев, которое не выявило признаков стенозирования, аневризматического выпячивания стенки артерии. В 3 наблюдениях наблюдалось развитие тромбоза шунта с неполным сужением просветов артерий, что было подтверждено при морфологическом исследовании сосудов.

Спустя 5 месяцев после операций биоматериал в зоне шунта был замещен сформированной неоартерией, представленной зрелыми гладкомышечными клетками, коллагеновыми и эластическими волокнами, с разграничением сосудистых слоев. Авторы данного экспериментального исследования считают, что использование шунтов, обработанных гиалуроновой кислотой, может

позволить эффективно восстановить сосудистый кровоток за счет формирования неоартериальной стенки в области анастомоза [15].

Как известно, пролиферация и миграция гладкомышечных клеток представляют собой два основных процесса в развитии ИГ, которые в свою очередь приводят к недостаточности функции шунта.

Есть литературные данные, свидетельствующие о том, что низкомолекулярные гепарины (эноксапарин, дальтепарин) ингибируют процессы пролиферации и миграции гладкомышечных клеток в экспериментах на животных, но не у человека [16]. Авторы провели сравнительное исследование, посвященное влиянию низкомолекулярных гепаринов и нефракционированного гепарина на развитие ИГ и установили, что действие последнего является более значимым для профилактики пролиферативного потенциала гладкомышечных клеток.

По их мнению, низкомолекулярные гепарины (эноксапарин, дальтепарин) не оказывают выраженного воздействия на процессы пролиферации гладкомышечных клеток. Важно отметить, что сигнальная трансдукция с участием механизма МАРК-ЕРК также была подвержена слабым изменениям. Что же касается процесса миграции гладкомышечных клеток, то было отмечено, что наблюдалось его слабое снижение, что было подтверждено использованием методов проточной цитометрии и ПЦР «real time» (в реальном времени) [16].

В то же время нефракционированный гепарин во всех случаях подавлял процессы пролиферации, миграции и сигнальной трансдукции гладкомышечных клеток с участием механизма МАРК-ЕРК [16].

Кроме гиалуроновой кислоты, в стенке артерий существуют другие производные ГАГ — бигликаны, основная роль которых заключается в пространственной организации молекул экстрацеллюлярного матрикса, препятствующих накоплению проатерогенных веществ, таких как аполипопротеин В (липопротеины). В этой связи обсуждается дефицит бигликана в развитии прогрессирования атеросклероза и аневризм стенок артерий [17]. Однако до настоящего времени остаются неясными механизмы поражения эластических и коллагеновых волокон. Возможно, это обусловлено участием различных

типов гладкомышечных клеток (секреторного, контрактного типов) в продукции бигликана в стенках сосудов. Поэтому эти вопросы требуют своего дальнейшего исследования.

Таким образом, обзор современной литературы, посвященной изучению роли гликозаминогликанов в генезе интимальной гиперплазии артерий, показал, что данные вещества играют немаловажное значение в структурной перестройке сосудов. ГАГ — это гетерогенное семейство протеогликанов, представленных гиалуроновой кислотой, производными гепаран-сульфата и дерматан-сульфата. Научные работы, посвященные роли ГАГ в генезе интимальной гиперплазии, основаны на экспериментальных данных. В то же время результатов проведенных сравнительных клинко-морфологических данных в доступной литературе не приведено [18,19].

В этой связи следует обратить особое внимание на участие ГАГ в клеточно-межклеточных взаимодействиях стенок артерий, включающих процессы пролиферации, миграции, сигнальной трансдукции гладкомышечных клеток, эндотелиоцитов, тромбоцитов. Несомненно, предпринимаемые попытки создания шунта 3D с гиалуронатом, аторвастатином могут быть использованы в клинике для полноценного и долговременного их использования, что может предотвратить вероятность развития рестенозирования артерий.

Теоретическое обоснование применения ингибиторов гликозаминогликанов в клинической практике врачей-кардиологов, кардиохирургов, с одной стороны, могут позволить сократить вероятность возникновения ранних тромбозов артериального шунта, а с другой снизить риск пролиферативных процессов гладкомышечных клеток в интимальной оболочке артерий, позволяющих рационально прогнозировать риск возникновения рестенозических поражений сосудов, лежащих в основе возникновения интимальной гиперплазии.

Настоящее исследование является теоретической платформой для дальнейшего изучения интимальной гиперплазии, что может найти практическое применение у пациентов с ишемической болезнью сердца высокого хирургического риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Григорян Г.Р., Белов Ю.В. Поражение венозных аортокоронарных шунтов и преимущества аутоартериальной реваскуляризации. // *Кардиология*. – 2005. – No 10. – С. 97–100.
2. Kinoshita T., Asai T., Suzuki T., Van Phung D. Histomorphology of right versus left internal thoracic artery and risk factors for intimal hyperplasia. // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2014. – V.45(4). – P. 726–731. Doi:10.1093/ejcts/ezt430
3. Акчурун Р.С., Ширяев А.А., Бранд Я.Б. Хирургия коронарных артерий – крайности и алгоритмы реваскуляризации. // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. – 2001. – No. 2. – С. 13–17.
4. Тодоров С.С., Сидоров Р.В., Щетко В.Н., Шлык И.Ф., Поспелов Д.Ю. Роль клеточно-межклеточных взаимоотношений в развитии интимальной гиперплазии вну-

REFERENCES

1. Belov YuV, Grigoryan GR. Diseases of Aortocoronary Grafts and Benefits of Autoarterial Revascularization. *Cardiology*. 2005;(10):97–100. (in Russ.)
2. Kinoshita T, Asai T, Suzuki T, Van Phung D. Histomorphology of right versus left internal thoracic artery and risk factors for intimal hyperplasia. *Europ.J.of Cardio-Thoracic Surgery*. 2014;45(4):726–731. Doi:10.1093/ejcts/ezt430
3. Akchurin RS, Shiryayev AA, Brand YaB. Surgery of the coronary arteries – the extremes and algorithms revascularization. *Thoracic and cardiovascular surgery*. 2001;(2):13–17. (in Russ.)
4. Todorov SS, Sidorov RV, Schetko VN, Shlyk IF. The role of cell-intercellular relations in the development of intimal hyperplasia in the internal thoracic artery. *Bulletin of*

- тренией грудной артерии. // *Вестник национального медико-хирургического центра им.Н.И.Пирогова*. – 2017. – т.12. №3. – С.70-72.
5. Chardigny C., Jebara V.A., Acar C., Descombes J.J., Verbeuren T.J., et al. Vasoreactivity of the radial artery: comparison with the internal mammary and gastroepiploic arteries with implications for coronary artery surgery. // *Circulation*. – 1993 – V.88. – P. 115–127.
 6. Raddy S., Kumar P., Prasad K. Histomorphometric and sympathetic innervation of the human internal thoracic artery // *Clinics (SanPaulo)*. – 2011. – V.66(1). – P.131-6.
 7. Ribairo M.F., Kneubil M.C., Aquino G.N., Gomes G.N., Mazzilli P., et al. Histomorphometric differences between the left and right internal thoracic arteries in humans. // *Rev Bras Cir Cardiovasc*. – 2008. – V.23(1). – P. 1-6
 8. Bely M., Apathy A. Monckebergssclerosis – crystal-induced angiopathy. // *Orv Hetil*. – 2013. – V.154(23). – P.908-13. doi: 10.1556/OH.2013.29628.
 9. Rahmani M., McDonald P.C., Wong B.W., McManus B.M. Transplant vascular disease: role of lipids and proteoglycans. // *Can J Cardiol*. – 2004. – V.20, Suppl B. – P.58B-65B.
 10. Sadowitz B., Seymour K., Gahtan V., Maier K.G. The role of hyaluronic acid in atherosclerosis and intimal hyperplasia. // *J Surg Res*. – 2012. – V.173(2). – P.e63-72. doi: 10.1016/j.jss.2011.09.025
 11. Marzoll A., Nagy N., Wördehoff L., Dai G., Fries S., et al. Cyclooxygenase inhibitors repress vascular hyaluronan-synthesis in murine atherosclerosis and neointimal thickening. // *J Cell Mol Med*. – 2009. – V.13(9B). – P.3713-9. doi: 10.1111/j.1582-4934.2009.00736
 12. Bahcivan M., Yucel S., Kefeli M., Gol M.K., Can B., Kecaligil H.T. Inhibition of vein graft intimal hyperplasia by periadventitial application of hyaluronic acid-carboxymethyl cellulose: an experimental study. // *Scand Cardiovasc J*. – 2008. – V.42(2). – P.161-5. doi: 10.1080/14017430701747108
 13. Mylonaki I., Strano F., Deglise S., Allémann E., Alonso F., et al. Perivascular sustained release of atorvastatin from a hydrogel-microparticle delivery system decreases intimal hyperplasia. // *J Control Release*. – V.232. – P.93-102. doi: 10.1016/j.jconrel.2016.04.023
 14. Wight T.N. Arterial remodeling in vascular disease: a key role for hyaluronan and versican. // *Front Biosci*. – 2008. – V.13. – P.4933-7.
 15. Ellensen V.S., Abrahamsen I., Lorens J., Jonung T. Effects of enoxaparin and dalteparin on proliferation and migration of patient-derived vascular smooth muscle cells. // *Vasa*. – 2014. – V.43(2). – P.124-31. doi: 10.1024/0301-1526/a000338.
 16. Tang T., Thompson J.C., Wilson P.G., Yoder M.H., Müller J., et al. Biglycan deficiency: increased aortic aneurysm formation and lack of atheroprotection. // *J.Mol.Cell Cardiol*. – 2014. – V.75. – P.174-180. Doi:10.1016/j.yjmcc.2014.07.014
 17. Che H.L., Bae I.H., Lim K.S., Song I.T., Lee H., et al. Therapeutic Effect of Akt1 siRNA Nanoparticle Eluting Coronary Stent on Suppression of Post-Angioplasty Restenosis. // *J Biomed Nanotechnol*. – 2016. – V.12(6). – P.1211-22.
 18. Oberkersch R., Maccari F., Bravo A.I., Volpi N., Gazzaniga S., Calabrese G.C. Atheroprotective remodelling of vascular dermatan sulphate proteoglycans in response to hypercholesterolaemia in a rat model. // *Int J Exp Pathol*. – 2014. – V.95(3). – P.181-90. doi: 10.1111/iep.12072
 19. Pirogov National Medical & Surgical Center. 2017;12(3):70-72. (in Russ.)
 5. Chardigny C., Jebara V.A., Acar C., Descombes J.J., Verbeuren T.J., et al. Vasoreactivity of the radial artery: comparison with the internal mammary and gastroepiploic arteries with implications for coronary artery surgery. *Circulation*. 1993;88:115–127.
 6. Raddy S., Kumar P., Prasad K. Histomorphometric and sympathetic innervation of the human internal thoracic artery. *Clinics (SanPaulo)*. 2011;66(1):131-6.
 7. Ribeiro M.F., Kneubil M.C., Aquino M.S., Gomes G.N., Mazzilli P., et al. Histomorphometric differences between the left and right internal thoracic arteries in humans. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2008;23(1):1-6.
 8. Bely M., Apathy A. Monckebergssclerosis – crystal-induced angiopathy. *Orv Hetil*. 2013;154(23):908-13. doi: 10.1556/OH.2013.29628.
 9. Rahmani M., McDonald P.C., Wong B.W., McManus B.M. Transplant vascular disease: role of lipids and proteoglycans. *Can J Cardiol*. 2004;20:58B-65B.
 10. Sadowitz B., Seymour K., Gahtan V., Maier K.G. The role of hyaluronic acid in atherosclerosis and intimal hyperplasia. *J Surg Res*. 2012;173(2):e63-72. doi: 10.1016/j.jss.2011.09.025
 11. Marzoll A., Nagy N., Wördehoff L., Dai G., Fries S., et al. Cyclooxygenase inhibitors repress vascular hyaluronan-synthesis in murine atherosclerosis and neointimal thickening. *J Cell Mol Med*. 2009;13(9B):3713-9. doi: 10.1111/j.1582-4934.2009.00736
 12. Bahcivan M., Yucel S., Kefeli M., Gol M.K., Can B., Kecaligil H.T. Inhibition of vein graft intimal hyperplasia by periadventitial application of hyaluronic acid-carboxymethyl cellulose: an experimental study. *Scand Cardiovasc J*. 2008;42(2):161-5. doi: 10.1080/14017430701747108
 13. Mylonaki I., Strano F., Deglise S., Allémann E., Alonso F., et al. Perivascular sustained release of atorvastatin from a hydrogel-microparticle delivery system decreases intimal hyperplasia. *J Control Release*. 2016;232:93-102. doi: 10.1016/j.jconrel.2016.04.023
 14. Wight T.N. Arterial remodeling in vascular disease: a key role for hyaluronan and versican. *Front Biosci*. 2008;13:4933-7.
 15. Ellensen V.S., Abrahamsen I., Lorens J., Jonung T. Effects of enoxaparin and dalteparin on proliferation and migration of patient-derived vascular smooth muscle cells. *Vasa*. 2014;43(2):124-31. doi: 10.1024/0301-1526/a000338
 16. Tang T., Thompson J.C., Wilson P.G., Yoder M.H., Müller J., et al. Biglycan deficiency: increased aortic aneurysm formation and lack of atheroprotection. *J.Mol.Cell Cardiol*. 2014;75:174-180. Doi:10.1016/j.yjmcc.2014.07.014
 17. Che H.L., Bae I.H., Lim K.S., Song I.T., Lee H., et al. Therapeutic Effect of Akt1 siRNA Nanoparticle Eluting Coronary Stent on Suppression of Post-Angioplasty Restenosis. *J Biomed Nanotechnol*. 2016;12(6):1211-22.
 18. Oberkersch R., Maccari F., Bravo A.I., Volpi N., Gazzaniga S., Calabrese G.C. Atheroprotective remodelling of vascular dermatan sulphate proteoglycans in response to hypercholesterolaemia in a rat model. *Int J Exp Pathol*. 2014;95(3):181-90. doi: 10.1111/iep.12072

Информация об авторах

Тодоров Сергей Сергеевич, д.м.н., руководитель морфологического отдела, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: sertodorov@gmail.ru.

Сидоров Роман Валентинович, д.м.н., доцент кафедры хирургических болезней №2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: romas-64@mail.ru.

Талалаев Егор Павлович, аспирант кафедры хирургических болезней No2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: talalaev.egor@list.ru.

Шлык Ирина Федоровна, к.м.н., врач-кардиолог, Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: sushkinaif@mail.ru.

Information about the authors

Sergey S. Todorov, PhD, head of morphological Department, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: sertodorov@gmail.ru.

Roman V. Sidorov, PhD, associate Professor of the surgical diseases chair No2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: romas-64@mail.ru.

Egor P. Talalaev, post-graduate student of the surgical diseases chair No2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: talalaev.egor@list.ru.

Irina F. Shlyk, PhD, cardiologist, Rostov regional clinical hospital, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: sushkinaif@mail.ru.

Получено / Received: 19.06.2018

Принято к печати / Accepted: 04.07.2018